



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ALOE VERA (L.) BURM. F. (SARISABIR) BİTKİSİNİN  
FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Diyetisyen  
Hilal Ahsen TUNÇAY**

Farmakognozi Anabilim Dalı

İZMİR  
2019

**T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

***ALOE VERA* (L.) BURM. F. (SARISABIR) BİTKİSİNİN  
FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

**Diyetisyen  
Hilal Ahsen TUNÇAY**

**Danışman  
Prof. Dr. Gülen İrem KAYA**

Farmakognozi Anabilim Dalı  
Fitoterapi Tezli Yüksek Lisans Programı

İZMİR  
2019

## TEZ DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Ad-Soyad)

(İmza)

**BAŞKAN** : Prof. Dr. Gülen İrem KAYA

.....

(DANIŞMAN)

**ÜYE** : Doç. Dr. Buket BOZKURT

.....

**ÜYE** : Doç. Dr. M. Zeki HAZNEDAROĞLU

.....

Yüksek lisans tezinin kabul edildiği tarih: .....

## Önsöz

Öncelikle, bu çalışmanın ortaya çıkmasında en büyük katkı sahibi olan, bilgi ve deneyimlerini cömertlikle paylaşan, beni her konuda içtenlikle destekleyen ve yol gösterici olan, tez konusunu belirleme aşamamızda, en öncelikli kriterin benim severek çalışmam olduğunu ifade ederek, tüm bu çalışma sürecini yüksek bir motivasyonla tamamlamamı sağlamış olan tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülen İrem KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Bu süre zarfında, sevgi dolu desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen, her zaman anlayışla yanımda olan, çalışmalarım ile ilgili benimle fikir alışverişinde bulunan, titizlik ve azimle çalışmayı, merak duygumu her daim canlı tutmayı bana ilk öğreten öğretmenlerim olan kıymetli annem ve babama; her aşamada bana cesaret ve destek veren, akademik bilgi ve deneyimlerini paylaşan kardeşlerim Hale Nur ve Hasan Fatih'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu bilim yolculuğu esnasında, sevgi dolu desteğini hep hissettiren dostum Evin TÜRKAY'a; diğer konularda olduğu kadar, zamanı doğru ve verimli kullanmam konusunda da bana hep destek olan dostum Özlem KAYUM'a; beni daima cesaretlendiren ve çalışma sürecim boyunca katkı sunan sayın Dr. Suat ÖZÇEVİKEL'e; olumlu telkinleriyle hep yanımda olan, çalışma hayatının bana kazandırdığı en güzel insanlardan sevgili Gül SAKARYA OFLU' ya teşekkürlerimi sunarım.

İlk günden bu yana geçen yoğun süreç, her geçen gün daha da artan bir merakla, her seferinde daha farklı bilgileri keşfetmeye istekli olarak çalıştığım bir dönem oldu. Bu süre zarfında, insan ruhunun bütüne yararlı olma amacı ile üretmek ve çalışarak doyum sağladığını da bir kez daha deneyimlemiş oldum. Bu vesile ile, hayatlarını bilime ve ilime adanmış, sonsuz fedakarlık ve özveriyle insanlığa katkı sunmak için çalışan, geçmişten bu güne yaşamış olan sayısız Türk bilim insanına, bizlere miras bıraktıkları sonsuz ilim okyanusu için minnet duyduğumu ifade etmek istiyorum. Bu okyanusa, bir damla da olsa katkı olabilmeyi diliyorum...

## Özet

### **ALOE VERA (L.) BURM. F. (SARISABIR) BİTKİSİNİN FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

Hilal Ahsen TUNÇAY

Yüksek Lisans Tezi, Fitoterapi Programı

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2019

Danışman: Prof. Dr. Gülen İrem KAYA

*Aloe vera* (L.) Burm. f. (*Aloe barbadensis* (Miller)), Türkçe adı ile sarısabır, Afrika veya Arap Yarımadası'na özgü olduğu düşünülen, tarihte dâhili ve harici olarak terapötik amaçlı kullanımıyla oldukça iyi bilinen bir bitkidir. Bu tıbbi bitkinin yapraklarından iki farklı ürün elde edilmektedir: yeşil kabuk tabakasındaki damar demetlerinden salgılanan "*Aloe vera* usaresi" ve yaprak içi bölümündeki parankima hücrelerinde depolanan "*Aloe vera* jeli". Usare ve jel, birbirinden oldukça farklı kimyasal, biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir.

Bilinen en eski kullanım alanları olan usaresinin laksatif amaçlı ve jelin yara iyileştirici olarak kullanımının yanı sıra, yaprakların antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör, antimikrobiyal ve antitümör özellikleri de bulunmaktadır. Özellikle son yıllarda, *A. vera*'nın farmakolojik aktiviteleri, toksikolojik özellikleri, terapötik ve kozmetik amaçlı kullanım alanları ve gıda uygulamaları üzerine yapılan bilimsel araştırma ve yayın sayısında artış olduğu görülmektedir.

Bu tez çalışmasında, temel olarak *A. vera* bitkisinin yapraklarının farmakolojik ve toksikolojik özellikleri ve yapraklardan elde edilen ürünlerin terapötik amaçlı kullanımı incelenmiştir. Çalışmada bunların yanı sıra, gelecekteki uygulamalar, *A. vera* yapraklarının işlenmesi ve elde edilen preparatlar, kozmetik amaçlı ve gıdalarda kullanımı, *A. vera* ürünlerinin güvenli kullanımına dair hususlar ve kullanımıyla ilgili Türkiye ve dünyada yapılmış olan yasal düzenlemelere yer verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Aloe vera*; *Aloe vera* jel; *Aloe vera* usaresi; Fitoterapi

## Abstract

### USAGE OF *ALOE VERA* (L.) BURM. F. (SARISABIR) PLANT IN PHYTOTHERAPY

Hilal Ahsen TUNÇAY

Master Thesis, Phytotherapy Programme

Ege University Institute of Health Sciences, Izmir, 2019

Academic Supervisor: Prof. Dr. Gülen İrem KAYA

*Aloe vera* (L.) Burm. f. (*Aloe barbadensis* (Miller); “sarısabır” in Turkish), which is considered to be native to Africa or Arabian Peninsula, is a well known plant with a long history of use as topical and oral therapeutic. The fresh leaves of this medicinal plant have two different products: “*Aloe vera* latex” which is secreted from the vascular bundles in outer green rind and “*Aloe vera* gel” that is stored in inner leaf pulp parenchyma cells. The latex and the gel have very different chemical, biological and pharmacological properties.

Besides the ancient usage of *A. vera* latex as a laxative and *A. vera* gel as a healing agent; leaves also have antioxidant, antiinflammatory, immunomodulatory, antimicrobial and anti-tumour activities. Especially in last a few years, there is an increase in the number of scientific researches and articles about pharmacological activities, toxicological properties, therapeutic, cosmetic and food applications of *A. vera*.

This thesis primarily focuses on the pharmacological and toxicological properties of *A. vera* leaves and therapeutic use of products that are obtained from leaves. Also, future applications, processing methods and preparations of *A. vera* leaves, cosmetic and food applications, safe usage of *A. vera* products and the legal regulations about usage of this plant materials both in Turkey and in the World are also examined.

**Keywords:** *Aloe vera*; *Aloe vera* gel; *Aloe vera* latex; Phytotherapy

## İçindekiler

Özet.....	V
Abstract.....	VI
İçindekiler.....	VII
Tablolar Dizini.....	X
Resimler Dizini.....	XII
Şekiller Dizini.....	XIV
Grafikler Dizini.....	XV
Semboller ve Kısaltmalar Listesi.....	XVI
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Fitoterapi.....	4
2.1.1. Fitoterapinin Tanımı.....	4
2.1.2. Fitoterapinin Tarihçesi.....	4
2.2. <i>Aloe vera</i> Bitkisinin Genel Özellikleri.....	7
2.2.1. Taksonomi ve <i>Aloe vera</i> Bitkisine Verilen İsimler.....	7
2.2.2. Coğrafi Yayılımı.....	12
2.2.3. Bitkinin Yetiştirilmesi ve Hasat.....	14
2.2.4. Botanik Özellikleri.....	15
2.2.5. Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler.....	18
2.2.6. Tanı Testleri ve Analizler.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	30

<b>4. Bulgular</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1. Kimyasal Bileşenler</b> .....	<b>31</b>
4.1.1. Karbonhidratlar .....	40
4.1.2. Fenolik Bileşenler .....	45
4.1.3. Aminoasitler, Glikoproteinler ve Enzimler .....	49
4.1.4. Lipidler .....	52
4.1.5. Mineraller ve Vitaminler .....	53
4.1.6. Organik Asitler .....	55
4.1.7. Diğer Bileşenler .....	56
<b>4.2. Aloe vera Bitkisinin Farmakolojik Etkileri ve Terapötik Amaçlı Kullanım Alanları</b> .	<b>57</b>
4.2.1. Halk Arasında Geleneksel Kullanımı .....	61
4.2.2. Kimyasal Bileşenlerin Biyolojik Aktiviteleri .....	64
4.2.3. Farmakolojik Etkileri.....	66
4.2.3.1. Laksatif Etkisi.....	70
4.2.3.2. Yara İyileştirici Etkisi.....	74
4.2.3.3. Antioksidan Etkisi.....	83
4.2.3.4. Antiinflamatuvar ve İmmünmodülatör Etkisi.....	88
4.2.3.5. Antimikrobiyal Etkisi .....	95
4.2.3.6. Antitümör Etkisi .....	100
4.2.3.7. Metabolik Sisteme Etkisi.....	108
4.2.3.8. Diğer Etkileri.....	115
4.2.4. Terapötik Amaçlı Kullanım Alanları .....	118
4.2.4.1. Konstipasyonda Kullanımı.....	119
4.2.4.2. Yaralarda ve Yanıklarda Kullanımı.....	120
4.2.4.3. Cilt Rahatsızlıklarında Kullanımı .....	126
4.2.4.4. Antidiyabetik ve Antihiperlipidemik Amaçlı Kullanımı.....	136
4.2.4.5. Gastrointestinal Sistem Rahatsızlıklarında Kullanımı.....	142
4.2.4.6. Oral Mukoza Rahatsızlıklarında ve Oral Hijyen Amaçlı Kullanımı .....	145
<b>4.3. Aloe vera Bitkisinin Terapötik Amaçlı Kullanımıyla İlgili Hususlar</b> .....	<b>149</b>
4.3.1. Kullanılan Kısımları, Yaprakların İşlenmesi ve Hazırlanan Preparatlar .....	149
4.3.2. Kullanım Dozu.....	165
4.3.3. Kontrendikasyonları, Kullanım Uyarıları, İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri ...	168
4.3.4. Toksisitesi .....	176
<b>4.4. Aloe vera Bitkisinin Kozmetik Amaçlı Kullanımı</b> .....	<b>182</b>
<b>4.5. Aloe vera Bitkisinin Yiyecek ve İçeceklerde Koruyucu ve Katkı Maddesi Olarak Kullanımı</b> .....	<b>185</b>
<b>4.6. Aloe vera Bitkisinin Kullanımıyla İlgili Türkiye ve Dünyada Yasal Düzenlemeler</b> ..	<b>187</b>
<b>5. Tartışma</b> .....	<b>195</b>



6. Sonuç ve Öneriler .....	206
7. Kaynaklar .....	211
Teşekkür .....	256
Özgeçmiş .....	257



## Tablolar Dizini

Tablo 1. <i>Aloe vera</i> bitkisinin nomenklatürü ve çeşitli isimleri.....	8
Tablo 2. <i>Aloe vera</i> oral tüketim ürünleri için IASC sertifikasyon koşulları.....	25
Tablo 3. Çeşitli monograf ve farmakopelerde yer alan tanı testleri ve analizler.....	27
Tablo 4. Bazı kaynaklarda yer alan analiz parametreleri.....	28
Tablo 5. <i>Aloe vera</i> yaprağında tanımlanmış kimyasal bileşenler.....	32
Tablo 6. <i>Aloe vera</i> yaprağının kimyasal kompozisyonu.....	38
Tablo 7. <i>Aloe vera</i> bitkisinin monosakkarit içeriği.....	41
Tablo 8. Polisakkaritlerin hidroliz sonrası monosakkarit kompozisyonu.....	42
Tablo 9. <i>Aloe vera</i> 'da bulunan bazı fenolik bileşenlerin miktarları.....	47
Tablo 10. <i>Aloe vera</i> yaprağında bulunan aminoasit çeşitleri ve miktarları.....	50
Tablo 11. <i>A. vera</i> 'nın yaprak bütünü ve bölümlerine göre mineral oran ve miktarı.....	53
Tablo 12. <i>Aloe</i> cinsinin tarih boyunca tıbbi kullanım alanları.....	58
Tablo 13. <i>Aloe vera</i> 'nın halk arasında geleneksel kullanım alanları.....	61
Tablo 14. <i>A. vera</i> 'da bulunan bileşenlerin biyolojik aktiviteleri ve işlevleri.....	64
Tablo 15. Bitkinin bazı monograf ve farmakopelerde geçen bölümleri, farmakolojik etkileri ve kullanım alanları.....	66
Tablo 16. <i>Aloe</i> türlerinin gösterdiği bazı farmakolojik etkilerin mekanizmaları .....	69
Tablo 17. Farklı <i>A. vera</i> ekstrelerinin toplam fenolik ve flavanoid bileşen içeriği, DPPH giderici aktivitesi ve FRAP değerleri.....	85
Tablo 18. Jelin yara iyileştirme etkisiyle ilgili yapılan bazı klinik çalışmalar.....	121
Tablo 19. <i>Aloe vera</i> 'nın metabolik sisteme etkisi üzerine son yıllarda yapılmış klinik çalışmalar.....	138

Tablo 20. <i>Aloe vera</i> 'nın bölümlerine göre hazırlanan ürünleri tanımlamada kullanılan terimler.....	150
Tablo 21. Türkiye'de bulunan <i>A. vera</i> içeren preparatlar.....	163
Tablo 22. <i>Aloe vera</i> usaresinin oral yolla laksatif amaçlı kullanım şekli ve miktarı.....	165
Tablo 23. Bazı ülkelerde <i>A. vera</i> 'nın kullanımına ilişkin yapılmış olan yasal düzenlemeler..	192



## Resimler Dizini

Resim 1. <i>Aloe vera</i> bitkisinin doğal yetiştirme alanları.....	12
Resim 2. <i>Aloe vera</i> bitkisi.....	15
Resim 3. <i>Aloe vera</i> bitkisinin yaprakları.....	15
Resim 4. <i>Aloe vera</i> çiçekleri.....	16
Resim 5. <i>Aloe vera</i> meyveleri.....	16
Resim 6. <i>Aloe vera</i> yaprağının enine kesit görüntüsü.....	18
Resim 7. Ticari olarak üretilen <i>Aloe vera</i> yapraklarının görünümü.....	19
Resim 8. <i>Aloe vera</i> yaprağı (Üst yüzey).....	19
Resim 9. <i>Aloe vera</i> yaprağı (Alt yüzey).....	19
Resim 10. <i>Aloe vera</i> yaprağı taban kesiti.....	19
Resim 11. <i>Aloe vera</i> yaprak içi dilimi (fileto).....	19
Resim 12. Taze <i>Aloe vera</i> usaresi.....	20
Resim 13. Kurutulmuş <i>Aloe vera</i> usaresi.....	20
Resim 14. <i>Aloe vera</i> yaprak bölümlerini oluşturan hücre dokularının mikroskopta görünümü .....	21
Resim 15. Yaprığın dış kısmında sulu dokuyu çevreleyen klorenkima, epidermis ve kütikula tabakası.....	22
Resim 16. Transvers kesitte epidermis, klorenkima ve damar demeti.....	22
Resim 17. Transvers kesit .....	23
Resim 18. Transvers kesit .....	23
Resim 19. International Aloe Science Council (IASC) sertifikasyon damgası.....	25
Resim 20. Maltodekstrin analizi.....	26

Resim 21. Mezofil ve dış kabuğu içeren kabuk bölümünün, jeli içeren parankima bölümünden el ile ayrılması.....	151
Resim 22. IASC sertifikalı saflaştırılmış <i>A. vera</i> yaprak suyu numuneleri (soldaki taze; sağdaki oksitlenerek işlenmiş).....	156
Resim 23. Jel filetosunun mekanik işleme kabuktan ayrılması.....	157
Resim 24. Kabuk bölümünden ayrılan jel filetosu.....	157
Resim 25. IASC sertifikalı saflaştırılmış <i>A. vera</i> jel suyu numuneleri (soldaki taze; sağdaki oksitlenerek işlenmiş).....	158
Resim 26. Kurutulmuş <i>A. vera</i> jeli (toz).....	158
Resim 27. Kurutulmuş <i>A. vera</i> jeli (pul).....	158
Resim 28. Toz haline getirilmiş <i>A. vera</i> usaresi.....	162

## Şekiller Dizini

Şekil 1. <i>Aloe vera</i> jelinde bulunan bazı kimyasal maddeler, bulunma yüzdeleri ve başlıca bileşenleri.....	35
Şekil 2. <i>Aloe vera</i> usaresinin biyolojik aktivitesinden sorumlu başlıca kimyasal maddeler ve molekül yapıları.....	37
Şekil 3. <i>Aloe</i> usaresinin laksatif etki mekanizması.....	71
Şekil 4. <i>Aloe vera</i> jelinde bulunan yara iyileştirmede etkili bileşenler.....	75
Şekil 5. <i>Aloe vera</i> jelinin epitel dokunun iyileşmesini hızlandıran etkileri.....	77
Şekil 6. Jelin yara iyileştirme etkisinin gerçekleşmesini sağlayan mekanizmalar.....	80
Şekil 7. <i>Aloe vera</i> ve bileşenlerinin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki mekanizmaları .....	89
Şekil 8. <i>Aloe vera'</i> da bulunan antibakteriyel bileşenler .....	96
Şekil 9. <i>Aloe vera</i> bitkisinin antitümör etkinlik gösteren bölümleri ve bileşenleri.....	101
Şekil 10. <i>Aloe vera'</i> nın glikoz ve lipid metabolizmalarına muhtemel etki mekanizmaları...111	
Şekil 11. <i>A. vera'</i> nın etkinliğinin incelendiği çeşitli cilt rahatsızlıkları.....	126
Şekil 12. <i>Aloe vera</i> (saflaştırılmış veya saflaştırılmamış) yaprak bütünü suyunun hazırlanması adımları.....	155
Şekil 13. Çeşitli <i>Aloe vera</i> suyu tozlarının elde edilmesi.....	159

## Grafikler Dizini

Grafik 1. <i>Aloe vera</i> yaprak bölümlerinin bütün yaprak ağırlığına göre dağılımı.....	33
Grafik 2. <i>Aloe vera</i> jelinin kimyasal kompozisyonu (kuru ağırlık üzerinden).....	34
Grafik 3. Bazı bileşenlerin <i>Aloe vera</i> bitki bölümüne göre dağılımları.....	39
Grafik 4. PubMed veri tabanında yıllara göre " <i>Aloe vera</i> " konulu yayın sonuçlarının dağılımı.....	196

## Semboller ve Kısaltmalar Listesi

- ö. : Ölüm yılı
- M.S. : Milattan sonra
- M.Ö. : Milattan önce
- sin. : Sinonim
- İng. : İngilizce
- ppm : Milyonda bir birim
- LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
- HDL : High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
- EFSA : European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
- EMA : European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
- ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy (Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi)
- FFD : Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği
- IARC : International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
- IASC : The International Aloe Science Council (Uluslararası Aloe Bilim Konseyi)
- IL : İnterlökin
- IL-1 $\beta$  : İnterlökin – 1 beta
- PDR : Physician's Desk Reference ("PDR Monografaları"nda geçmektedir)
- U.S. : United States (Birleşik Devletler)
- U.S.P. : United States Pharmacopoeia (Birleşik Devletler Farmakopesi)
- THIE : Tea ve Herbal Infusions Europe (Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği)
- TNF- $\alpha$  : Tümör Nekroz Faktör – Alfa
- WHO : World Health Organization (Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü)



## 1. Giriş ve Amaç

*Aloe barbadensis* Miller veya bilinen ismi ile *Aloe vera*, Aloaceae familyasına ait yaklaşık 400 türün arasından en çok bilinen ve üzerinde en çok araştırmanın yapıldığı tür olarak kabul edilmektedir (Heng, Zulfakar, ve Ng, 2018). Ülkemizde “sarısabır” adı ile bilinmekte olup, Antalya’nın Demre ilçesinde ve güney batı sahillerimizde doğal olarak yetişmektedir (Baytop, 1984; Davis, 1984). Bitkinin ana vatanı ise kesin olarak bilinmemekte; ancak Arap yarımadasının güneybatı bölgesi ve kuzeydoğu Afrika olduğu düşünülmektedir (Davis, 1984; Upton, Axentiev, ve Swisher, 2012). Ticari amaçla yetiştirildiği ülkeler arasında Meksika, Amerika, Latin Amerika, Çin ve Tayland başta gelmektedir (Rodríguez, Martín, ve Romero, 2010; Upton ve ark., 2012).

*A. vera*, doğal ortamı tropikal veya yarı tropikal bölgeler olan, hiç sulanmadan uzun süre canlı kalabilen, alt kısımları geniş, uçları sivri, kenarları dikenli ve yeşil renkte yaprakları ve yaprakların ortasından çıkan tek dalın üzerinde genellikle sarı çiçekleri olan skulent bir bitkidir (Eshun ve He, 2004; Rodríguez ve ark., 2010; Upton ve ark., 2012). Bitkinin kullanılan kısmı olan yaprakları yeşil renkli bir kabuk tabakasıyla sarılmıştır. Bu tabaka ayrıldığında, içinden şeffaf görünümlü müsilaj tabakası olan jel bölümü ortaya çıkmaktadır. Yaprakların enine kesilmesiyle de, kabuk bölümünde yer alan salgı hücreleri tarafından üretilen ve antrakinin içeriği yüksek sarı-yeşil renkli bir sıvı olan “usare” veya “lateks”in sızdığı görülmektedir.

Bitkinin tedavi edici olarak ve ticari amaçlarla kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Sümer kil tabletleri, Ebers Papirüsü gibi tarihte bilinen en eski kayıtlarda sağlık amacıyla kullanımından bahsedilen bitkilerden biridir (Akev, Can, Sütlüoınar, ve Çandöken, 2015; Mehta, 2017; Upton ve ark., 2012). M.Ö. 4000 yıllarında Eski Mısır’da “ölümsüzlüğün kutsal bitkisi” olarak kayıtlara geçirilmiş ve cenaze törenlerinde firavunlara hediye olarak sunulmuştur. Türk tıbbında İbn-i Sîna’nın “*El-Kanun Fi’t-tıbb*” (*Tıbbın Kanunu*) adlı eserinde bitkiye dair çeşitli özelliklerle kullanım alanlarına geniş yer verilmiş ve kullanıma hazırlama

şekli anlatılmıştır (Kahya, 2014). Tarih boyunca Anadolu, Mezopotamya, Amerika kıtası, Arap yarımadası, uzak doğu gibi çok geniş coğrafyalarda çeşitli rahatsızlıkların giderilmesi amacıyla dâhili veya harici olarak kullanılmış olduğu görülmektedir (Akev ve ark., 2015; Manvitha ve Bidya, 2014; Mehta, 2017; Upton ve ark., 2012).

Halk arasında *A. vera* usaresi veya çeşitli mekanik işlemlerle öğütülerek sıvı hale getirilen yaprak bütünü; dâhili olarak kabızlık, şeker hastalığı, peptik ülser, öksürük, sindirim problemleri gibi rahatsızlıklarda ve harici olarak da mantar vb. enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Jelinin ise harici olarak yara, yanık ve kesiklerde, akne, sedef, egzama, dermatit gibi cilt rahatsızlıklarında, böcek ısırıklarında, hemoroidde, göz rahatsızlıklarında ve güneş koruyucu olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Dâhili olarak da bazı sindirim sistemi rahatsızlıkları, hepatit, anemi, romatizma gibi durumlarda jelin kullanıldığı belirtilmektedir (Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999). *A. vera* bitkisinin günümüzde kullanım alanları; tıbbi kullanımı, yiyeceklerde koruyucu ve katkı maddesi olarak kullanımı ve kozmetik amaçlı kullanım olmak üzere sınıflandırılabilir.

Bitkinin yapraklarının kimyasal yapısı incelendiğinde, içeriğinde polisakkaritler, şekerler, enzimler, vitaminler, mineraller, antrakınonlar, organik asitler, glikoproteinler gibi 200'ün üzerinde aktif bileşen içerdiği bulunmuştur (Maan ve ark., 2018; Sánchez-Machado, López-Cervantes, Sendón, ve Sanches-Silva, 2017). *A. vera*'nın yara iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör, antimikrobiyal, antitümör, antidiyabetik, antihiperlipidemik, karaciğer koruyucu etkileri hayvanlar ve insanlar ile yürütülmüş olan çalışmalarla ortaya konmuştur (Maan ve ark., 2018). İçeriğindeki zengin kimyasal bileşimi ve bu maddelerin sinerjik etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen farmakolojik özellikleri sayesinde *A. vera*'nın, yara ve yanıklardan, cilt rahatsızlıklarına; gastrointestinal sistem rahatsızlıklarından, metabolik sistem rahatsızlıklarına kadar oldukça geniş kullanım alanına sahip olduğu görülmektedir (Baruah, Bordoloi, ve Deka Baruah, 2016). Özellikle son yıllarda terapötik amaçlı kullanımının yanında, çeşitli kozmetik bakım ürünlerinin de içeriğinde yer almakta; ayrıca bazı yiyecek ve içeceklerin içine koruyucu ve katkı maddesi olarak eklenmektedir (Maan ve ark., 2018).

Tezimizde özet olarak;

- *A. vera* bitkisinin taksonomik, botanik ve genel özellikleri, geçmişten bu yana geleneksel kullanım alanları,

- Son yıllarda elde edilen güncel bilgiler ışığında; bitki yapraklarının içeriğinde bulunan kimyasal bileşenler ve bu bileşenlerin biyolojik aktiviteleri, farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları,

- Çeşitli rahatsızlıklarda terapötik amaçlı kullanım şekilleri, hazırlanan preparatları, dozu, kullanılmaması gereken durumlar, uyarılar, yan etkileri ve toksisitesi,

- Bitkiden elde edilen çeşitli ürünlerin kozmetik amaçlı ve yiyecek – içeceklerde koruyucu ve katkı maddesi olarak kullanımı,

- Ve son olarak, terapötik amaçlı kullanım ürünleriyle ilgili ülkelerin sağlık otoriteleri tarafından oluşturulan düzenlemeler ile ilgili elde edilen bulgular derlenmiştir.

Bu tez çalışmasında amacımız, *A. vera* bitkisinin kullanımı ile ilgili sağlık profesyonelleri ve konuyla ilgilenen kişilere güncel bilgileri sunmak, gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalar için geniş çapta hazırlanmış bir kaynak oluşturmak ve bu sayede konuyla ilgili yeni çalışmaların yapılmasına katkıda bulunmaktır.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Fitoterapi

#### 2.1.1. Fitoterapinin Tanımı

Fitoterapi, “*phytos*” (bitki) ve “*therapy*” (tedavi) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur ve “bitkilerle tedavi” anlamına gelmektedir (Durusoy ve Ulusal, 2007). Terim olarak ilk defa Fransız hekim Henri Lencler (1870-1953) tarafından “*La Prese Medical*” adlı tıp dergisinde kullanılmıştır (Sarışen ve Çalışkan, 2005).

Fitoterapinin daha geniş tanımı ise; “*Tıbbi bitkilerin veya bunlardan hazırlanan bitkisel çaylar, muhtelif ekstreler ve tentürler gibi, bir görüşe göre bitkisel kaynaklı tek ve saf etken maddelerin dışında kalan bazı galenik şekillerin, hekim ve eczacının işbirliği ve denetimi altında ve bilimsel olarak kanıtlanmış etkileri doğrultusunda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasıyla ilgilenen bir tıp bilim dalıdır*” şeklinde ifade edilmiştir (Kıvçak, 2014).

#### 2.1.2. Fitoterapinin Tarihçesi

Fitoterapiden, terim olarak ilk kez *La Prese Medical* dergisinde söz edildiği bildirilse de, medeniyetin doğuşundan bu yana hastalıklardan korunmak ve şifa bulmak amacıyla veya inançları gereği insanların çeşitli bitkileri kullandıkları ve bunları dönemine göre çeşitli şekillerde kayıt altına aldıkları görülmektedir.

Bu konudaki ilk yazılı belgeler, Mezopotamya’da kurulan Sümer, Akat, Asur medeniyetlerinde bitkisel ve hayvansal ilaçlarla tedavinin mevcut olduğunu kanıtlayan M.Ö. 3000 yıllarına ait Ninova tabletleridir (Sarışen ve Çalışkan, 2005). Mezopotamya tıbbının *Materia Medica*’sı olarak kabul edilebilecek en eski farmakopenin ise M.Ö. 2000’lerde,

Asurlular zamanında yaşamış “Nab.leu” adlı hekim tarafından Sümer dilinde yazılmış bir tablet olduğu ve bu tablette ilaç yapımında kullanılan bitkilerin isimleri, hangi hastalıkta kullanılacağı ve hazırlanışı tarif edilmiş, 150’den fazla tıbbi bitkinin de hangi bölümlerinin (kök, gövde, yaprak, çiçek vb.) etkili olduğu belirtilmiştir (Bayat, 2016).

Babililere, Asurlulara ve Sümerlilere ait, içlerinde M.Ö. 1700 yıllarında yazılmış tarihin en eski yazılı kanunu olarak bilinen Hammurabi Kanunları’nın da bulunduğu çivi yazılarında, bir kısmı günümüzde de kullanılmakta olan bir çok şifalı bitkinin listelendiği bildirilmiştir (Busia, 2016). Eski Mısır’a ait, tıp bilgileri içeren en eski ve en önemli yazmadan biri olan M.Ö. 1500 yıllarında yazıldığı düşünülen Ebers Papirüsünde *Aloe*, Çin tarçını, kenevir, sinameki, kekik gibi çeşitli bitkilerle reçetelerin hazırlanışı, etkileri ve endikasyonlarından da bahsedilmektedir (Busia, 2016; Heinrich, Barnes, Gibbons, ve Williamson, 2012a).

Şifalı bitkilerle ilgili yazılı metinler, Asya madeniyetinin en önemli unsurlarındandır (Heinrich ve ark., 2012a). “Yaşam bilimi” (ayur: yaşam , veda: bilim) anlamına gelen Ayurveda, Hindistan’da ortaya çıkan, bütüncül sistemi benimsemiş sistematik, geleneksel ve felsefi bir tedavi sistemidir. Kadim Hint yazmalarının en eskisi olarak bilinen ve M.Ö. 2000 yıllarına dayanan “Veda” metinlerinin dört bölümünden biri olan “Riga Veda”da, Ayurvedik tedavinin prensiplerinin yanı sıra bine yakın tıbbi bitkinin kullanımından da bahsedilmektedir (Busia, 2016; Heinrich ve ark., 2012a; Sarışen ve Çalışkan, 2005). Hint kralı Kanishka’nın hekimi olan ve M.S. 1-2. yüzyılda yaşayan Caraka, kendisine kadar gelen yüzlerce yıllık tıbbi bilgileri topladığı “*Carakasamhita*” adlı eserinde 600’den fazla bitki, hayvan ve maden kaynaklı ilacı anlatmıştır (Bayat, 2016).

Yaklaşık 5.000 yıl öncesine dayandığı düşünülen geleneksel Çin tıbbında ise, şifalı bitkilerin kullanımı Taoizm inancının bir unsuru olarak gelişmiştir (Busia, 2016; Heinrich ve ark., 2012a). Çin’de bitkilerle tedavinin yaratıcısı olarak kabul edilen ve “İlahi Çiftçi” (İng. “*The Divine Farmer*”) olarak bilinen Shennong’un “*Shen nong ben caojing*” (“İlahi Köylünün İlaç Eseri” İng. “*Drug Treatise of the Divine Countryman*”) olarak bilinen 2.200 yıllık eseri geleneksel Çin tıbbının ilk yazılı belgesi olup, içeriğinde birçoğu bitkisel kökenli olan 365 drog listelenmiştir (Aslam ve Ahmad, 2016; Heinrich ve ark., 2012a) . Droglarının her biri için coğrafi kökeni, toplamak için en iyi dönem, terapötik özellikleri, preparat formları ve dozları ile ilgili bilgi verilmiştir. 16. Yüzyılda, bitkisel droglarla ilgili bilimsel bir metod kullanılarak yapılan ilk sistematik inceleme yapılmıştır. 1518-1593 yılları arasında yaşamış Li Shizen tarafından yazılan “*Ben Cao Gang Mu*” (“İlaçlar”; İng. “*Drugs*”) adlı kitapta, 16 kategoriye

ayrılmış 1892 ilaçla ilgili bilgi ve 11.000'den fazla reçete tarifi bulunmaktadır (Heinrich ve ark., 2012a).

İslam öncesi Orta Asya Türk tıbbında da bitkiler hem tedavi amacıyla, hem de Şamanizm inancına göre gizli güce sahip olduğu düşünülen bazı bitkiler nazarlık olarak kullanılmıştır. M.S. 745-840 yılları arasında yaşayan Uygur Türkleri'ne ait Uygur tıp metinlerinde çeşitli hastalıklar için bitkilerin ve hayvansal maddelerin kullanıldığı reçeteler de bulunmaktadır. Kaşgarlı Mahmud tarafından 1072-1074 yılları arasında yazılan "*Divân-ı Lugâti't Türk*"te tedavi amacıyla kullanılan birçok bitkiye yer verilmiş ve bazı zehirli bitkiler belirtilmiştir (Bayat, 2016).

Romalılar dönemine bakıldığında, M.S. 1. yy.'da yaşamış bir hekim olan Pedanius Dioscorides'in "*De Materia Medica*" adlı eseri, antik çağa ait en önemli farmasötik kitaplar arasında kabul edilmektedir ve 1500 yıldan uzun süre boyunca Doğu ve Batı dünyasında sözü geçen bir eser olmuştur (Ataç ve Yıldırım, 2015). *De Materia Medica* 'da 600'den fazla bitkisel, yaklaşık 35 hayvansal ve 90 kadar da madensel drog resimlerle tanıtılmış; buldukları yerler, botanik tarifleri, özellikleri, tıbbi etkileri, kullanım şekilleri, yan etkileri, dozajları, bitki yetiştirme metotları gibi bilgiler belirtilmiştir (Ataç ve Yıldırım, 2015; Busia, 2016; Heinrich ve ark., 2012a). Modern tıbbın temeli olduğu kabul edilen Hipokrat'ın ise eserlerinde 400'e yakın bitkinin anlatıldığı bildirilmiştir (Sarışen ve Çalışkan, 2005).

İslam uygarlığı döneminde ise M.S. 973 – 1048 yılları arasında yaşamış olan Ebu Reyhan El-Bîrûnî, İslam ortaçağının en önemli *Materia Medica*'larından birisi olarak kabul edilen "*Kitab-üs saydana fi't-tıbb*" adlı eserinde yirmiye yakın şifalı bitkiden bahsetmiştir (Sarışen ve Çalışkan, 2005). Batı dünyasında "Avicenna" adı ile bilinen İbn-i Sîna (980-1037) tarafından yazılan, Batı dünyasında "*tıbbın İncil'i*" veya "*tıbbın mukaddes kitabı*" olarak nitelendirilen ve bir tıp ansiklopedisi olan "*El-Kanun Fi't-tıbb*" (*Tıbbın Kanunu*) eserinin ikinci cildinde 800'e yakın bitkisel ve hayvansal drog tek tek açıklamaları ile incelenmiştir (Bayat, 2016; Sarışen ve Çalışkan, 2005; Yavuz, Albayrak, Suiçmez ve Çalıkoğlu, 2005). Mısır'da, dönemin hükümdarı tarafından eczacıların başı (*reisü'l-aşşâb*) olarak atanan İbnü'l-Baytâr (ö. 1248), "*Câmi'u Müfredâtu'l-Edviye ve'l-Ağziye*" (kısaca "*El-Müfredât*" olarak belirtilmektedir) isimli eserinde 300'den fazlasını tıbbı yeni kattığı 1400 tıbbi bitki, hayvan ve madeni maddeyi alfabetik düzende açıklamıştır (Bayat, 2016).

14. ve 15. yüzyıllarda Anadolu Beylikleri dönemi ve sonrasında Osmanlı İmparatorluğu'ndaki hekimlik ve eczacılık uygulamalarında, bu alanlarda yazılan eserlerde ve kurulan şifâhânelerdeki tedavilerde tıbbi bitkilerin önemli yer tuttuğu bilinmektedir (Bayat, 2016).

## 2.2. *Aloe vera* Bitkisinin Genel Özellikleri

### 2.2.1. Taksonomi ve *Aloe vera* Bitkisine Verilen İsimler

*Aloe barbadensis* Miller veya bilinen adıyla *Aloe vera*, *Aloe* cinsine (genusuna) ait bir bitkidir. Yunan kökenli “aloe (*aloi*)” kelimesinin, “acı” anlamına gelen Arapça “alloe” veya “alloeek” ya da İbranice “allal” kelimelerinden türediği düşünülmektedir. Latince olan “vera” ise yine Arapça’da gerçek, hakiki anlamına gelen “wahre” kelimesinden türemiştir. Kılıç şeklinde olan yapraklarından dolayı halk arasında kullanılan adı Arapça “saber” (kılıç) kelimesinden gelmekte ve genellikle sarı renkli çiçekler açtığından Anadolu’da “sarısabır” olarak anılmaktadır. Bitkinin adı “*Aloe vera*” olarak ilk kez 1753 yılında botanikçi *Linnaeus* tarafından, “*Aloe perfoliata*” olarak adlandırdığı türün varyetesi olarak kullanılmıştır (Çandöken, 2008; Mehta, 2017; Sung, 2006; Upton ve ark., 2012).

Bir süre sonra farklı iki botanikçi, Philip Miller ve Nicolaas Laurens Burman, bu varyeteyi tam bir tür seviyesinde değerlendirmişlerdir. Miller, “*The Gardeners’ Dictionary*” kitabında bitkiden “*Aloe barbadensis*” olarak bahsederken, bu kitaptan yaklaşık on gün önce basılan Burman’ın “*Flora Indica*” adlı eserinde bitki, “*Aloe vera*” olarak anılmıştır. Yayın teamülleri gereği daha erken basılan kitap olan Burman’ın oluşturduğu nomenklatür (isimlendirme) kabul edilerek, bitkinin tür adı kendisinin ve *Linnaeus*’un adıyla anılacak şekilde “*Aloe vera* (L.) Burm. f.” olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak hâlen “*Aloe barbadensis* Miller” adı da kullanılmaktadır (Smith ve Steyn, 2004; Upton ve ark., 2012).

*Aloe vera*’nın ait olduğu familya olarak çeşitli kaynaklarda Aloaceae, Asphodelaceae, Liliaceae veya Xanthorrhoeaceae familyalarının isimleri geçmektedir (Mark W. Chase ve ark., 2000; Foster, Hunter, ve Samman, 2011; Mahor ve Ali, 2016; Smith ve Steyn, 2004; Seraj ve Haque, 2017). Kaynaklarda yer alan sınıflamadaki bu farklılığın, bitkinin bazı biyolojik özelliklerinin farklı familyadaki bitkilerle benzerlik göstermesinden ve tarih içinde bazı botanikçilerin farklı sınıflama sistemlerine göre değerlendirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Smith ve Steyn, 2004). Yapılan araştırmalarla yenilenen botanik bilgileri ışığında taksonomide çeşitli değişiklikler yapılmaktadır.

Tablo 1’de bitkinin taksonomik bilgileri ile çeşitli ülkelerde ve dillerdeki isimlerine yer verilmiştir.

**Tablo 1.** *Aloe vera* bitkisinin nomenklatürü ve çeşitli isimleri

<b>Âlem (Kingdom):</b>	Bitkiler (Plantae)
<b>Bölüm (Divisio):</b>	Tohumlu Bitkiler (Spermatophyta)
<b>Sınıf (Class):</b>	Tek çenekliler (Liliopsida/Monocotyledonae)
<b>Takım (Order):</b>	Aloineae veya Asparagales veya Liliiflorae/Liliales (Smith ve Steyn, 2004)
<b>Familiya (Family):</b>	<b>Aloaceae</b> (International Aloe Science Council (IASC), 2018; World Health Organization (WHO), 1999) ; <b>veya Asphodelaceae</b> (Demirezer, Ersöz, Saraçoğlu, ve Şener, 2007); <b>veya Asphodelaceae/Aloaceae (sinonim)</b> (“Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy),” 2018; Stevens, 2018); <b>veya Xanthorrhoeaceae</b> ( <i>IARC Monographs</i> , 2015; “Integrated Taxonomic Information System (ITIS) on-line database,” 2018; Upton, Axentiev, ve Swisher, 2012); <b>veya Liliaceae</b> (Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Davis, 1984; The Indian Pharmacopoeia Commission, 2007; <i>The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition (JP XVII) (English version)</i> , 2016)
<b>Cins (Genus):</b>	<i>Aloe</i>
<b>Tür (Species):</b>	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. <sup>1</sup>
<b>Sinonimler:</b>	<i>Aloe barbadensis</i> Miller, <i>Aloe chinensis</i> Bak., <i>A. elongata</i> Murray, <i>A. indica</i> Royle, <i>A. officinalis</i> Forsk., <i>A. perfoliata</i> L., <i>A. rubescens</i> DC, <i>A. vera</i> L. var. <i>littoralis</i> König ex Bak., <i>A. vera</i> L. var. <i>chinensis</i> Berger, <i>A. vulgaris</i> Lam. ( <i>IARC Monographs</i> , 2015; World Health Organization (WHO), 1999)
<b>Türkçe adı:</b>	Sarısabır, Sarısabur, Öd ağacı, Ağü, Sabırlık (Baytop, 1984; Demirezer ve ark., 2007; Zeybek ve Haksel, 2011)

<sup>1</sup> \* (L.) : İsveçli botanikçi Linneaus için eklenen kısaltma

Burm: İsmi veren botanikçi Burman'ın kısaltması

f. : Oğul botanikçiyi, baba botanikçiden ayırt edebilmek için adın arkasına “filius (oğul)” anlamına gelen “fil.” veya “f.” eklenir (Efe, 1991)



**Tablo 1'in devamı**

---

**Çeşitli dillerde kullanılan isimleri:**

**İngilizce:** *Aloe capensis*, Barbados aloe, burn plant, Curacao aloe, true aloe, Mediterranean aloe, West Indian aloe, Venezuela aloe, lily of the desert

**Çince:** Lu hui ye (yaprak), lu hui (usare)

**Almanca:** Echte Aloe

**Fransızca:** Aloès, aloès du Cape, aloès féroce, aloès vulgaire

**Portekizce:** Babosa, babosa-medicinal, erva-barbosa

**İspanyolca:** Acibar, aloe, savila, savilla

(Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Ross, 2003; *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Part 1)*, 2008; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999)

---

**Çeşitli ülkelerde kullanılan isimleri :**

**Arjantin:** 'Awa'awa,

**Hindistan:** Ghai kunwar, gheekuar, ghikanvar, ghikuar, ghikumar, ghiu kumari, ghrita grahakanya, kanyasara, korphad, kumari, kumari, kumaro, kunvar pata, kunwar, laloi, musabar, panini

**Vietnam:** Laloi, laluwe, lo-hoei, lo-hoi, lou-houey

**Suudi Arabistan:** Sabr, sabar

**Tayland:** Waan haang charakhe, wan-hangchorakhe, yaa dam, yadam

**Malezya, Guetamala, Kanarya Adaları:** Sabila

**Küba:** Sabilla

(Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Ross, 2003; *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Part 1)*, 2008; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999)

---

Tablo 1’de bahsi geçen familyaları tek tek incelemek gerekirse;

#### a. Aloaceae

1802 yılında ilk kez Alman botanikçi August J. G. C. Batsch, alooid bitkilerin bu familyaya ait olduğunu kabul etmiştir; ancak zaman içinde *Aloe* genusu için, Liliaceae familyası benimsenmiştir. 1950’li yıllarda ise, Liliaceae familyasının taksonomisi tekrar gözden geçirilerek, *A. vera*’nın da içinde olduğu kabul edilen Aloineae takımının, sitogenetik özellikleri bakımından farklılık göstermesi sebebiyle Liliaceae familyasından ayrılmasına ve Aloaceae familyasına ait olduğuna karar verilmiştir (Smith ve Steyn, 2004). “Aloaceae” şeklinde de yazılan bu familya, günümüzde de bazı kaynaklarda *Aloe vera*’nın ait olduğu familya olarak kabul edilmektedir (“Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy),” 2018; International Aloe Science Council (IASC), 2018; World Health Organization (WHO), 1999). Amerika Birleşik Devletler Tarım Bakanlığı (USDA) nın resmi sınıflama sistemi olan “*The U.S. National Plant Germplasm System (NPGS)*” tarafından oluşturulan “*Germplasm Resources Information Network (GRIN)*” ve uluslararası botanikçilerin oluşturduğu, evrensel olarak kabul gören sistemlerden biri olan “*The Angiosperm Phylogeny Group (APG)*” taksonomi sistemlerinde Aloaceae ve Asphodelaceae birbirinin sinonimi olarak geçmektedir (“Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy),” 2018; Stevens, 2018). Bazı kaynaklarda ise Asphodelaceae’nin altfamilyası (subfamily) olarak bahsedilmektedir (Klopper, van Wyk, ve Smith, 2010; Smith ve Steyn, 2004).

#### b. Asphodelaceae

Asparagales takımına ait bir familyadır. “*The U.S. National Plant Germplasm System (NPGS)*” ve “*Angiosperm Phylogeny Group (APG)*” taksonomisinde, *Aloe vera*’nın ait olduğu familya ve aynı zamanda Aloaceae familyasının sinonimi olarak kabul edilmektedir (“Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy),” 2018; Stevens, 2018). 29 üyesi ve yaklaşık 800 türü içeren *Aloe* cinsinin (genusunun), bu familyaya ait “*Aloioideae*” altfamilyasına dahil olduğunu kabul eden kaynaklar mevcuttur (Mark W. Chase ve ark., 2000; Smith ve Steyn, 2004; Treutlein, Smith, Wyk, ve Wink, 2003). Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda, *A. vera* için, Xanthorrhoeaceae’ nin alt familyası olduğu belirtilen Asphodelaceae’ ye ait bir tür olarak bahsedilmektedir (Grace ve ark., 2015). Bazı

kaynaklarda ise söz konusu familyanın Liliaceae familyasına dahil edilebildiği belirtilmiştir (Heinrich, Barnes, Gibbons, ve Williamson, 2012b). FFD Monografaları'nda "Asphodelaceae (Liliaceae)" olarak belirtilmiştir (Demirezer ve ark., 2007).

#### c. Xanthorrhoeaceae

Bu familya 2016'da "Angiosperm Phylogeny Group (APG)" tarafından güncellenerek Asphodelaceae familyasına dahil edilmiştir (M. W. Chase ve ark., 2016). Özellikle Kuzey Amerika'daki bitki ve canlı türlerinin taksonomi sistemi hakkında resmi bir veri tabanı olan "Interagency Taxonomic Information System (ITIS)" veri tabanında *Aloe vera* bitkisi Xanthorrhoeaceae familyasına ait olarak gösterilmektedir ("Integrated Taxonomic Information System (ITIS) on-line database," 2018). Ancak hem ITIS hem de "The U.S. National Plant Germplasm System (NPGS)" taksonomisinde bu familya, Aloaceae gibi Asphodelaceae familyasının sinonimi olarak geçmektedir ("Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy)," 2018; "Integrated Taxonomic Information System (ITIS) on-line database," 2018).

#### d. Liliaceae

*Aloe vera*, kaynakların bir kısmında bu familyaya (zambakgiller) ait bir bitki olarak geçmektedir. 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yy'ın büyük bölümünde, taksonomistlerin çoğu Alooid cinsini bu familya ile tanımlamaktaydı ancak 1950'li yıllardan beri bu familyanın taksonomik özellikleri tekrar gözden geçirilmektedir (Mark W. Chase ve ark., 2000; Smith ve Steyn, 2004). Zaman içinde bazı botanikçiler, *Aloe vera* için yürüttükleri inceleme kapsamında tespit ettikleri farklılıklardan dolayı, bitkiyi bu familya yerine Aloaceae (sin. Asphodelaceae) familyasında kabul etmişlerdir (Smith ve Steyn, 2004). Türkiye'de yetişen bitkilerle ilgili ansiklopedik bir kaynak olan "Flora of Turkey", Hint ve Japon Farmakopeleri ve bazı diğer kaynaklarda *Aloe vera* Liliaceae familyasına dahil olarak belirtilmektedir (Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Baytop, 1984; M. D. Boudreau ve Beland, 2006; Datta ve ark., 2012; Demirezer ve ark., 2007; Karamanoğlu, 1977; Seçmen, Gemici, Görk, Bekat, ve Leblebici, 2011; Tanker, Koyuncu, ve Coşkun, 2007).

### 2.2.2. Coğrafi Yayılımı

Bitkinin ana vatanı kesin olarak bilinmemekle birlikte, esasen Arap yarımadasının güneybatı bölgesi ve kuzeydoğu Afrika olduğu belirtilmektedir (Davis, 1984; Grace ve ark., 2015; Upton ve ark., 2012). Son yıllarda bitkinin kökeninin netleştirilmesi amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarında, genetik özellikleri bakımından, *A. vera* bitkisinin Arap Yarımadası'na özgü olduğu ortaya konmuştur (Grace ve ark., 2015).



**Resim 1.** *Aloe vera* bitkisinin doğal yetiştirme alanları

(Kayak: paulmirocha.com Erişim tarihi: 10.09.2018)

Günümüzde Arap yarımadası, Afrika, Yakın Doğu, Asya ve Güney Akdeniz bölgesi gibi dünyanın tropik ve ılıman iklime sahip bölgelerinde doğal olarak yetişmekte (Resim 1), Meksika ve Amerika'nın alt tropikal bölgelerinde ve aynı zamanda Venezuela'nın kıyı bölgelerinde de kültürü yapılmaktadır (Gruenwald, Brendler, ve Jaenicke, 2000; Smith ve Steyn, 2004; Ross, 2003; World Health Organization (WHO), 1999). Ülkemizde Antalya'nın Demre ilçesinde ve güney batı sahillerimizde doğal olarak yetişmektedir (Baytop, 1984; Davis, 1984).



### 2.2.3. Bitkinin Yetiştirilmesi ve Hasat

*Aloe vera*'nın doğal ortamı tropikal veya yarı tropikal bölgelerdir (Eshun ve He, 2004). Yılda en çok 50 cm yağış alan, nitrojen bakımından zengin alkali toprakta ve parlak güneş ışığı aldığı anda en iyi şekilde büyür. Hiç sulanmadan 7 sene canlı kalabilen *A. vera*, sadece hayatta kalması için yetecek miktarda su tüketir ve yapraklarının yüzeyinde birikmiş olan nemden (çiy) beslenir (Manvitha ve Bidya, 2014; Upton ve ark., 2012). *Aloe* cinsine ait 400 'den fazla tür arasında, kullanım alanı en geniş olan ve ticari kullanım için en çok yetiştirilen türün *A. vera* olduğu belirtilmektedir (Grace ve ark., 2015).

*A. vera* eşeysiz olarak veya tohumla üremektedir (Upton ve ark., 2012). Üç sene içinde tamamen olgunlaşmış yapraklara sahip olan bitkinin daha geniş yapraklarının büyümesini teşvik etmek için, yılda en az iki kez sürgünleri ana gövdeden temizlenir (Manvitha ve Bidya, 2014). Yaprakların toplanması, bitkinin dikilmesinden 7-8 ay sonra başlar ve genellikle 3. yıldan sonra hasat için hazır hale gelir (Manvitha ve Bidya, 2014; Upton ve ark., 2012). Eğer hasat yılda bir kere yapılacaksa Ekim-Kasım ayları en elverişli dönemdir. Olgunluğa ulaşmış *Aloe vera* bitkisinin yılda 3 ila 5 kere hasat edilebileceği ve bir bitkiden yılda 22-24 adet veya 10-12 kg yaprak elde edilebileceği tahmin edilmektedir (Upton ve ark., 2012). Sıcaklık, hava, ışık ve nem, *A. vera* yaprağı bileşenlerinin stabilitesini etkileyebileceğinden, ideal olan, hasattan hemen sonra yaprakların işlenmesidir (National Toxicology Program, 2013).

Bitkinin yetiştiği ortamda yeterli miktarda güneş ışığı alıp almamasına bağlı olarak, bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Paez, Michael Gebre, Gonzalez, ve Tschaplinski, 2000). Şiddetli güneş ışığına fazla süre maruz kalması, içeriğindeki jel miktarında düşüşe neden olmaktadır. Bu sebeple, yarı gölgeli ortam oluşabilmesi için, genellikle meyve ağaçları gibi diğer ürünlerle bir arada ekilebilmektedir (National Toxicology Program, 2013). Kısmi gölgeli bölgede yetişen *A. vera* bitki örneklerinin, tamamen güneş ışığında ve tamamen gölgede bırakılanlara oranla yaprak uzunluğu, yaprak sayısı ve bitki uzunluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca içerdiği kimyasal bileşen kompozisyonunda da aldığı ışık oranı ile anlamlı değişiklikler olduğu bulunmuştur (Paez ve ark., 2000).

Bitkinin ticari amaçla yetiştirildiği yerlerden en çok bilinenleri Meksika, Teksas, Florida ve Orta Amerika, Arjantin, Çin, Tayland, Dominik Cumhuriyeti, Hindistan, Kuzey Afrika ve Venezuela'dır (Upton ve ark., 2012).

## 2.2.4. Botanik Özellikleri

### a) Gövde

*Aloe vera*, skulent türü, etli ve dikenli yaprakları olan çok yıllık bir bitkidir. Kökü, açık kahverengi, güçlü ve lifli dokudadır. Yaprakları rozet şeklinde doğrudan gövdeye bitişik olduğu için gövdesi olmayabilir. Alt yaprakları soyuldukça ortaya çıkan, 25-30 cm'e kadar uzayabilen odunsu bir gövde ve bu gövdede 25'e yakın sıkışık yerleşmiş dikey yapraklar bulunmaktadır (Resim 2) (Gruenwald ve ark., 2000; Upton ve ark., 2012; Zeybek ve Haksel, 2011). Bitkinin boyu 60 – 100 cm arasında olabilmektedir (Baruah ve ark., 2016).



**Resim 2.** *Aloe vera* bitkisi



**Resim 3.** *Aloe vera* bitkisinin yaprakları

(Resim 2 ve 3 Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 8)

## b) Yapraklar

Mızraksı, etli ve dikenli yaprakları 30-50 cm uzunluğunda, tabanı 6-7 cm genişliğinde, grimsi yeşil veya bezelye yeşili renktedir. Genç yaprakların üzerinde beyaz noktalar bulunabilmektedir. Yaprak kenarlarında 10-20 mm aralıklarla boylu boyunca yerleşmiş yaklaşık 2 mm uzunlukta sert, açık renkli dişler bulunur (Resim 2 ve 3) (Gruenwald ve ark., 2000; Upton ve ark., 2012; Zeybek ve Haksel, 2011). Yaprakların iç bölümünde kabukla çevrili musilaj (jel) dokusu bulunur. Kesme gibi mekanik işlemlerle de, yaprakların kabuk bölümünden sızan yeşilimsi renkte bir sıvı olan yaprak usaresi elde edilmektedir.

## c) Çiçekler ve meyve



**Resim 4.** *Aloe vera* çiçekleri

(Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 8)



**Resim 5.** *Aloe vera* meyveleri

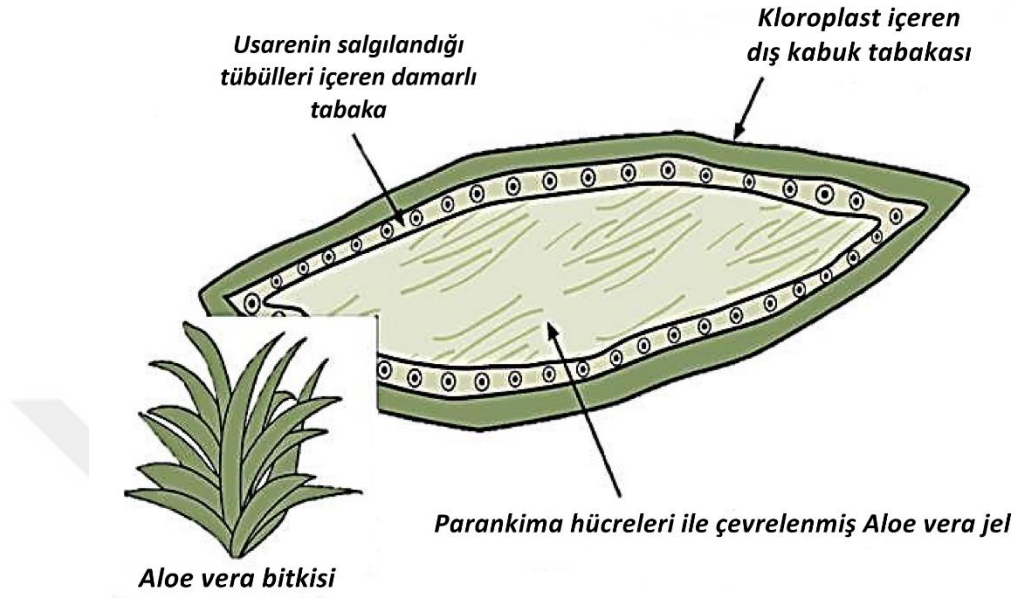
(Kaynak: Gardenia.net Erişim tarihi: 27.12.2017)



Çiçekleri, 60-90 cm'e kadar çıkabilen çiçek gövdesinin üzerinde, 10-40 cm'lik 1 ila 3 kollu ince ve uzun dağınık salkım şeklinde dizilmiştir. Hermafrodit olan çiçeklerin salkımı dik, silindirik ve tepeye doğru sıkışık yerleşmiş yapıdadır. Brakteler (çiçek yaprakları) beyaza yakın, 3 cm boyundaki çiçekleri de genellikle sarı renklidir (Resim 4) (Davis, 1984; Gruenwald ve ark., 2000; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

Bazı *Aloe* türlerinin çiçeklerinde görülen turuncu ve kırmızı rengin başka türlerle hibritleşme sonucu elde edilmiş olabileceği belirtilmiştir (Upton ve ark., 2012). Stamenler (çiçek erkek organı), sıklıkla periant tüpün (çiçek örtüsü) ilerisine doğru çıkıntı yapar. Çok sayıda siyah çekirdeğe sahip odunumsu bir meyvesi vardır (Resim 5). Çiçeklenme dönemi Ekim ayından Ocak ayına kadar süren ve çok sayıda tohumu bulunan bitki, Şubat'tan Nisan ayına kadar meyve verir (Davis, 1984; Gruenwald ve ark., 2000; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

## 2.2.5. Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler



**Resim 6.** *Aloe vera* yaprağının enine kesit görüntüsü

(Kaynak: mdpi.com Erişim tarihi: 18.03.18)

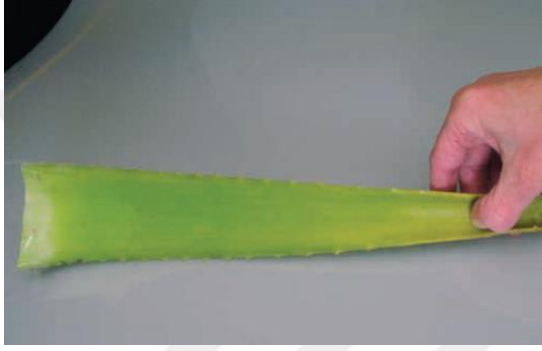
### a) Makroskopik özellikler

Yeşil renkli, sivri uçlu ve kenarları dişli olan *Aloe vera* bitkisinin yapraklarının dışarıdan bakıldığında görünümü Resim 7, 8 ve 9'daki gibidir. Bitkinin yaprağı enine bir kesit olarak incelendiğinde, yaprağın temel olarak iki bölümden oluştuğu görülmektedir: yeşil dış kabuk ve renksiz yaprak içi kısmı (Resim 6 ve 10).

Yaprak içi kısmı, parankima hücreleri tarafından depolanan *A. vera* jelinin bulunduğu berrak, şeffaf, yapışkan ve renksiz bir kütledir (Resim 11). Yaprakın bu bölümü, "jel", "öz", "musilaj tabaka", "sulu doku (İng. *aquiferous tissue*)", "yaprak içi suyu (İng. *inner leaf juice*)", "yaprak içi özü (İng. *The inner leaf pulp*)" veya "mezofil" olarak da isimlendirilir (IARC Monographs, 2015; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).



**Resim 7.** Ticari olarak üretilen *Aloe vera* yapraklarının görünümü



**Resim 8.** *Aloe vera* yaprağı (Üst yüzey)



**Resim 9.** *Aloe vera* yaprağı (Alt yüzey)



**Resim 10.** *Aloe vera* yaprağı taban kesiti



**Resim 11.** *Aloe vera* yaprak içi dilimi (fileto)



**Resim 12.** Taze *Aloe vera* usaresi



**Resim 13.** Kurutulmuş *Aloe vera* usaresi

(Resim 7-12 Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 10,17;  
Resim 13 Kaynak: RxMediaPharma® programı, erişim tarihi: 26.04.2019)

Yaprağın kabuk kısmı ile iç kısmı arasında, yaprak içi bölümünün çeperini baştan sona kaplamış olan, bir dizi tübülden oluşan usare (öz veya lateks) içeren bölüm fark edilmektedir (Resim 6). Yüksek oranda antrakinon bileşikler içeren bu damarlı tabakada, *Aloe* usaresi tübüller aracılığıyla taşınmaktadır. “*Aloe suyu*”, “*Aloe özü*”, “*Aloe öz suyu*” veya “*aloe*” olarak da isimlendirilen usare, sıvı (Resim 12) veya kurutulmuş (Resim 13) olarak kullanılmaktadır (Upton ve ark., 2012).

*Aloe* usaresinin sıvı halinin bulanık sarı veya şeffaf görünümde; kurutulmuş halinin ise koyu yeşil-kahverengi renkte olduğu belirtilmiştir (M. D. Boudreau ve Beland, 2006; *IARC Monographs*, 2015; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999). Yaprağın en dış kısımda ise klorofil içeren birçok tabakadan oluşan yeşil renkli kabuk bulunur.

#### **b) Organoleptik özellikler**

Bitkinin bazı bölümlerine ait organoleptik özellikler ise şu şekilde belirtilmiştir:

- *Aloe vera*'nın yapraklarının iç kısmından elde edilen *Aloe vera* jeli :

Organoleptik özellikleri yapışkan, kokusuz, tadı hafifçe acı olarak belirtilmiştir (*IARC Monographs*, 2015; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

- Aloe vera bitkisinin yapraklarından elde edilen sıvı usare:

**Renk:** Yeşilimsi sarı veya karamel renkli

**Koku:** Kokusuz veya hafif bitkisel aroma

**Tat:** Hafif acı veya acı olduğu bildirilmiştir (Davis, 1984; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999). Acı tadın, usarede bulunan antron ve antrakinon bileşiklerinden (özellikle barbaloinden) kaynaklandığı belirtilmektedir (Braun ve Cohen, 2007; Tom Reynolds, 2004a).

- Kurutularak pul pul veya toz haline getirilmiş Aloe vera usaresi konsantreleri:

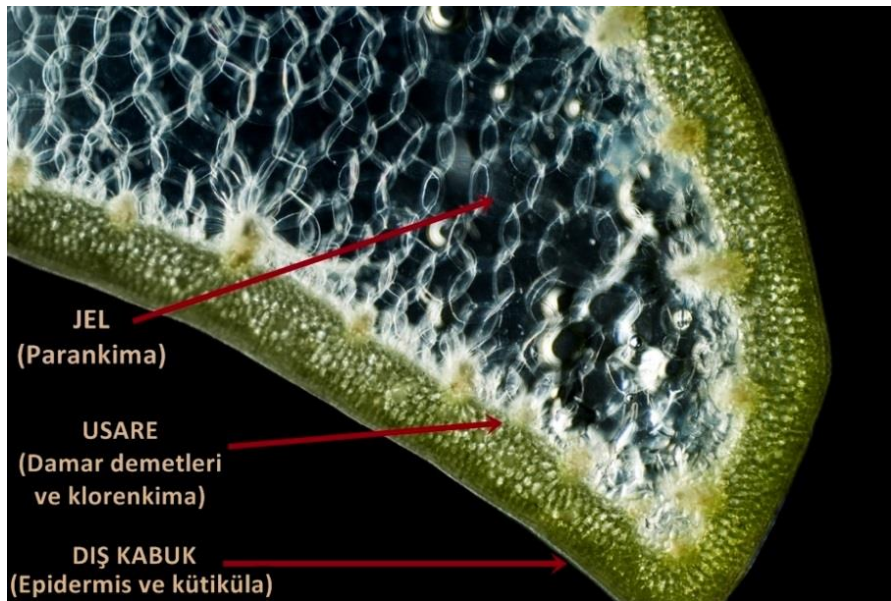
**Renk:** Kahverengi, kahverengiye yakın siyah, hafif parlak veya mat

**Koku:** Kokusuz veya hafif bitkisel aroma

**Tat:** Hafif acı

(*The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Part 1)*, 2008; *The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition (JP XVII) (English version)*, 2016; TİTCK, 2018; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999)

### c) Mikroskopik özellikler



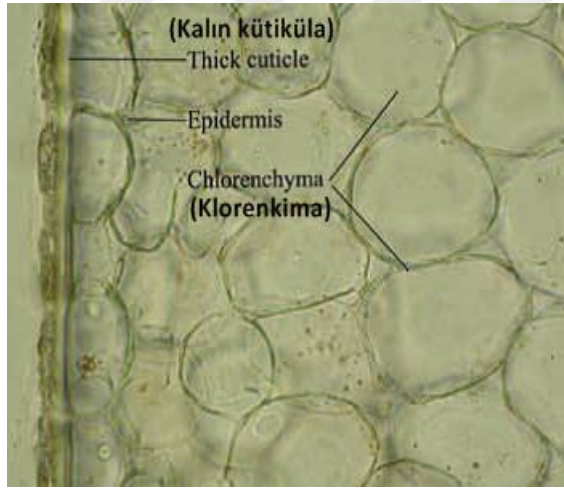
**Resim 14.** Aloe vera yaprak bölümlerini oluşturan hücre dokularının mikroskopta görünümü

(Kaynak: microscopy-uk.org Erişim tarihi: 19.03.18)

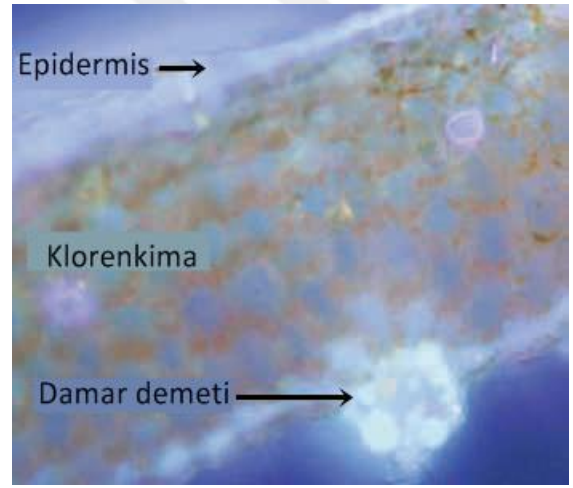
*Aloe vera* yaprağının enine bir kesiti mikroskop altında incelendiğinde dıştan içe doğru sırası ile şu dokulardan oluştuğu görülür: epidermis, klorenkima, damar demetleri (damarlı tabaka) ve renksiz iç parankima dokusu (Resim 14) (Upton ve ark., 2012).

**Epidermis dokusu:** Yaklaşık 25-40 µm kalınlıkta, tek sıra bir tabaka halinde olan tabaka, 6-8 µm kalınlıkta mumsu kütiküla ile çevrelenmiştir (Resim 15). Bir miktar kloroplast içeren epidermis, yaprakların uzun kenarlarına paralel olacak şekilde dizilmiştir (Upton ve ark., 2012).

**Klorenkima:** Epidermis tabakasının hemen altında 8-10 tabaka (tabaka sayısı değişebilmektedir) altıgen veya dairesel şekilli, 50-60 µm genişlikte olan kloroplast taşıyan parenkima hücreleri yer almaktadır (Resim 15-17) (Upton ve ark., 2012).

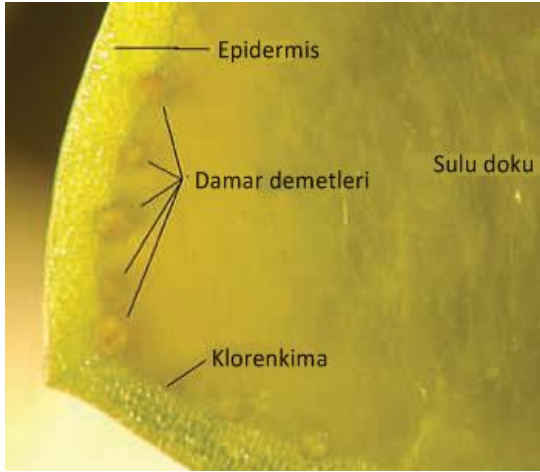


**Resim 15.** Yaprığın dış kısmında sulu dokuyu çevreleyen klorenkima, epidermis ve kütiküla tabakası

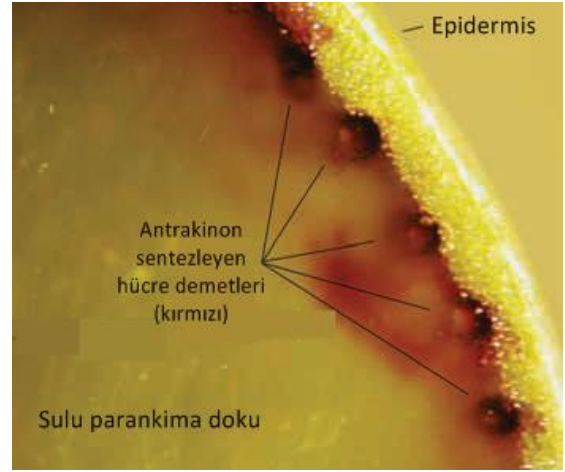


**Resim 16.** Transvers kesitte epidermis, klorenkima ve damar demeti

(Resim 15, 16 Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 12)



**Resim 17.** Transvers kesit



**Resim 18.** Transvers kesit

(Resim 17, 18 Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 12)

**Damarlı tabaka:** Damar demetlerinin her biri, etrafını sarmış olan klorenkima ve renksiz iç parankima dokusu arasında yer alır (Resim 16-18). Sarı öz suyu (lateks), bir başlık şeklinde kümelenmiş olan “*aloitik (aloitic)*” hücreler tarafından salgılanır. Bu hücre demetleri potasyum hidroksit solüsyonu varlığında kırmızı renk ile boyanır (Resim 18) (Upton ve ark., 2012).

**İç parankima:** Yaprığın orta bölümünü kaplayan bu doku, yaklaşık 400-500 µm çaplı parankimatöz hücrelerden oluşur (Resim 17, 18). Bu bölümde kloroplast bulunmaz, polisakkaritten zengin sıvıyla doludur. Bu sebeple “sulu doku (İng. *aquiferous tissue*)” olarak da adlandırılır (Upton ve ark., 2012). Işık mikroskobu altında yapılan incelemede yaprak özünün, altıgen yapıdaki büyük ve şeffaf mezofil hücrelerinin sıralanmasıyla oluştuğu ve bu hücrelerin oldukça büyük (bazı bölümlerde yaklaşık 1 mm kadar) olduğu bildirilmiştir (Ni ve ark., 2004).

## 2.2.6. Tanı Testleri ve Analizler

*Aloe vera* bitkisinin makroskobik ve mikroskobik incelemesinin yanında, bütün yaprağın suyu, usaresi veya jelinde çözücü (solvent) çözünürlüğü (sıcak alkol, kaynar su ve eter), kimyasal reaksiyonlar, ince tabaka kromatografisi (TLC: Thin-layer chromatography), yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC: High performance thin layer chromatography) analizleri uygulanarak farmakopelerde yer alan referans standartlara uygunluğu ve kalitesi ölçülmektedir (Tom Reynolds, 2004b; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

HPTLC metodu, çoğunlukla bitki türünün doğrulanması amacıyla, ayrıca aloin A ve B gibi usarede bulunması gereken bileşenlerin varlığının saptanmasında kullanılır. Ancak, işlenmiş bitki usaresi ürünlerinde HPTLC metodu uygulanamamaktadır (Upton ve ark., 2012).

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC: High performance liquid chromatography) uygulaması öncelikli olarak ürünlerdeki aloin A ve B miktarının tayininde kullanılmaktadır. Bu metod aynı zamanda ürünlerin, ülkelerin kendine özgü oluşturduğu limitlere uygunluğunun ölçülmesinde de kullanılabilir (Upton ve ark., 2012). Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan "*The International Aloe Science Council – IASC (Uluslararası Aloe Bilim Konseyi)*" *Aloe vera* bitkisinden üretilen ürünlerin sahip olması gereken kalite standartlarını ve analizlerle ilgili parametreleri belirleyerek ürünleri buna göre onaylayan kâr amacı gütmeyen bir organizasyondur. IASC, *Aloe* üreticileri, ürün işletmecileri, pazarlamacıları ve bu konuda araştırma çalışmaları yapanları çatısı altında birleştiren ve bu geniş ağ aracılığıyla konuyla ilgili araştırma – geliştirme çalışmalarının yapılmasını sağlayan, politikalar geliştiren, bitkiden elde edilen ürünler ve uygulanan işlemlerle ilgili kullanılan terimlerin tanımlamalarını yapan dünya çapında kabul gören bir kuruluştur (Akev ve ark. 2015; International Aloe Science Council (IASC), 2009, 2011, 2013; Upton ve ark., 2012).

Ticari amaçla *A. vera* üretiminin oldukça yaygın olduğu Amerika'da, farmakopelerde bulunan miktar tayini limitlerinin yanında, kalite göstergesi olarak IASC standartları da göz önünde bulundurulmaktadır. Tablo 2'de IASC tarafından belirlenen sertifikasyon koşulları (International Aloe Science Council (IASC), 2009, 2013; Upton ve ark., 2012) ve Resim 19'da IASC sertifikasyon damgası gösterilmiştir.



**Tablo 2.** *Aloe vera* oral tüketim ürünleri için IASC sertifikasyon koşulları

Bileşik	Saflaştırılmış* ve konsantre edilmemiş yaprak bütünü suyu ve yaprak içi suyu için sertifikasyon koşulu
Asetillenmiş mannanlar	≥ % 5 (Kuru ağırlık üzerinden)
Glikoz	Bulunmalı
Aloin	≤ 10 ppm Taze yapraktan sıkma yöntemiyle elde edilen konsantre edilmemiş suyun (İng. “single-strength juice”) HPLC analizi veya IASC tarafından onaylanan diğer uygun yöntemlerle analizi sonucu elde edilir
Maltodekstrin	Etikette listelenmiş olmalı ve analiz, etiket beyanı ile uyumlu
Katı madde	≥ % 1 saflaştırılmış* taze bitki yaprağı suyunda ≥ % 0,5 taze bitki yaprak içi (jel) suyunda
Kül	≤ % 40
İzositrat	≤ % 5 <i>Aloe vera</i> yaprak içi (jel) suyunda

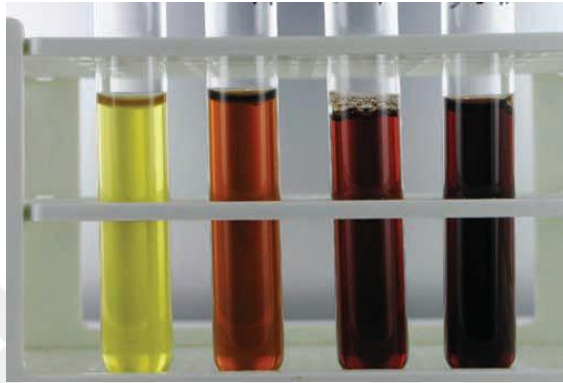
\*Saflaştırılmış: Yaprak bütünündeki laksatif antrakinonlar uzaklaştırılmış (Bkz. “4.3.1. Kullanılan Kısımları, Yaprakların İşlenmesi ve Hazırlanan Preparatlar” bölümü)



**Resim 19.** International Aloe Science Council (IASC) sertifikasyon damgası

(Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 18)

Maltodekstrin analizi, hem bütün yaprağın suyu hem de yaprak içi suyu için uygulanır. Alınan örneğe iyot eklendiğinde, maltodekstrin varlığında miktarına göre solüsyonun siyah, koyu veya orta kahverengi ya da mor renk aldığı gözlenmektedir (Resim 20). Bu kolorimetrik analiz, içine yabancı madde karıştırılmış saf olmayan içeriğin tespit edilmesinde kullanılan ilk ayırma aracıdır (Upton ve ark., 2012).



**Resim 20.** Maltodekstrin analizi

(Resim: American Herbal Pharmacopoeia sf. 29)

Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi ( $^1\text{H}$  NMR) ise hem sıvı hem de kuru *Aloe vera* ürünlerinde bulunan primer bileşenler olan asetillenmiş polisakkaritlerin, glikoz, malik asit ve maltodekstrinin tespiti ve miktar tayininde kullanılmaktadır. NMR, yalnızca proton gözlemine dayandığından kalsiyum, magnezyum gibi element konsantrasyonları için ve bitki suyunda 10 ppm'den daha düşük konsantrasyonda bulunan aloin A ve B'nin analizinde uygulanamamaktadır (Upton ve ark., 2012).

Bu analizlerin dışında, çeşitli ülkelerin farmakopelerinde ve monograflarda *Aloe vera* bitkisinin usaresi veya jeli ve bunlardan elde edilen ürünler için çeşitli tanı testleri ve analizlere yer verilmiştir (Tablo 3). Seçilen bazı farmakope ve monograflar ile IASC tarafından düzenlenen standartlarda belirtilmiş olan tanı testi ve analiz değerleri ise Tablo 3'te yer almaktadır.

**Tablo 3.** Çeşitli monograf ve farmakopelerde yer alan tanı testleri ve analizler

Kaynak adı	İlgili yaprak bölümüne göre tanı kriterleri ve analizler
<b>Türk Farmakopesi 2017</b>	<p><u><i>Aloe barbadensis</i> Miller yapraklarının yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş usaresi ve standart kuru ekstresi için:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Su ve alkolde çözünürlük</li><li>• Kramotogramda elde edilen renkler</li><li>• Floresans lekesi</li><li>• Kurutmada kayıp</li><li>• Toplam kül</li><li>• Hidroksiantrasen türevleri (barbaloin) miktar tayini</li></ul>
<b>European Pharmacopoeia 7.0 (2008)</b>	<p><u><i>Aloe barbadensis</i> Miller yapraklarının konsantre edilmiş ve kurutulmuş usaresi ile standart kuru ekstre için:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Su ve alkolde çözünürlük</li><li>• TLC</li><li>• Disodyum tetraborat ile floresans lekesi</li><li>• Brom suyu ile renk reaksiyonu</li><li>• Kurutmada kayıp</li><li>• Toplam kül</li><li>• Hidroksiantrasen türevleri (barbaloin) miktar tayini</li></ul>
<b>WHO Monographs (1999)</b>	<p><u><i>Aloe vera</i> yapraklarının kurutulmuş usaresi için:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikrobiyolojik testler</li><li>• Yabancı organik madde</li><li>• Toplam kül</li><li>• Suda çözünen ekstre</li><li>• Alkolde çözünen ekstre</li><li>• Nem</li><li>• Pestisit kalıntısı</li><li>• Ağır metaller</li><li>• Radyoaktif kalıntılar</li><li>• Asitte çözünmeyen kül vb. diğer analizler</li><li>• TLC</li><li>• Mikrokimyasal analizler (barbaloin için kalitatif ve miktar analizleri)</li></ul> <p><u><i>Aloe vera</i> jeli için:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikrobiyolojik testler</li><li>• Nem</li><li>• Pestisit kalıntısı</li><li>• Ağır metaller</li><li>• Radyoaktif kalıntılar</li><li>• Asitte çözünmeyen kül</li><li>• Toplam kül</li><li>• Alkolde çözünen rezidü</li><li>• Yabancı organik madde</li><li>• Suda çözünen madde miktarı</li><li>• Gaz kromatografisi ile polisakkarit kompozisyonu analizi</li></ul>
<b>Japanese Pharmacopoeia 17th Ed. (JP XVII) (2016)</b>	<p><u><i>Aloe</i> türlerinin yapraklarının kurutulmuş usaresi için (Toz haline getirilmiş usaresi için de aynı analizler belirtilmiştir):</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sodyum tetraborat ve nitrik asitle renk reaksiyonları</li><li>• TLC</li><li>• Reçine ve etanolde çözünmeyen madde için 2 saflık testi</li><li>• Kurutmada kayıp</li><li>• Toplam kül</li><li>• Suda çözünen madde miktarı</li><li>• Bileşen tayini (barbaloin)</li></ul>
<b>Indian Pharmacopoeia (2007)</b>	<p><u><i>Aloe barbadensis</i> Miller (Curacao Aloe) yapraklarının kurutulmuş usaresi için:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sodyum tetraborat, nitrik asit, brom suyu ile renk reaksiyonları</li><li>• TLC</li><li>• Suda çözünür ekstre ve etanolde çözünmeyen madde için saflık testleri</li><li>• Toplam kül</li><li>• Kurutmada kayıp</li><li>• Barbaloin için tayin</li></ul>

**Tablo 4. Bazı kaynaklarda yer alan analiz parametreleri**

Kaynak adı	İlgili bitki bölümü	Bileşen içeriği	Çözünürlük	Toplam kül	Kurutmada kayıp	Yabancı madde/bulaş	Ekstre içeriği
<b>Türk Farmakopesi 2017</b>	Yoğunlaştırılmış kurutulmuş usare	Barbaloin üzerinden hesaplanan hidroksiantrasen türevleri En az % 28 (kuru drog)	Kaynar suda kısmen, sıcak etanolde %96	En çok %2	En çok % 12		
	Standart kuru ekstre	Barbaloin üzerinden hesaplanan hidroksiantrasen türevleri % 19 - % 21 , gerekirse ayarlanır (kuru ekstre)	Kaynar suda zor çözünür	En çok %2	En çok % 4		
<b>Japanese Pharmacopoeia 17th Ed. (JP XVII) (2016)</b>	Yaprakların kurutulmuş suyu (usare)	En az % 4 barbaloin (kuru ağırlık)		En çok %2	En çok % 12	Reçine ve etanolde çözünmeyen madde için 2 farklı safılık testi	Suda çözünür ekstre en az % 40
<b>Indian Pharmacopoeia (2007)</b>	Yaprakların kurutulmuş suyu (usare)	Barbaloin üzerinden hesaplanan hidroksiantrasen türevleri en az % 18 (kuru ağırlık)		En çok %0,5	En çok % 12		Suda çözünür ekstre en az % 50

Tablo 4.'ün devamı

Kaynak adı	İlgili bitki bölümü	Bileşen içeriği	Çözünürlük	Toplam kül	Kurutma- da kayıp	Yabancı madde/bulaş	Ekstre içeriği
<b>WHO Monographs (1999)</b>	Kurutulmuş usare	Barbaloin üzerinden hesaplanan hidroksiantrazen türevleri En az % 28		En çok % 2	En çok % 12 nem	Bazı mikroorganizmalar, pestisitler, ağır metaller ve radyoaktif kalıntılara dair limitler yer alır. Yabancı madde: Taş, demir ve hint helvası otu (catechu)	Suda çözünür ekstre en az % 50; Alkolde çözünür ekstre en çok % 10
	Jel	% 98,5 su, % 0,3 karbonhidrat içerir			% 98,5 su içerir	Bazı mikroorganizmalar, pestisitler, ağır metaller ve radyoaktif kalıntılara dair limitler belirlenmiştir	
<b>The International Aloe Science Council (IASC)</b>	İşlenmemiş ham materyal içeren oral tüketim ürünleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>En çok 10 ppm Aloin A+B (Saflaştırılmış yaprak bütünü/yaprak içinin suyu veya tozu için)</li> <li>En az % 5 asetillenmiş mannan (kuru ağırlık)</li> </ul> Katı madde $\geq$ % 1 taze bitki yaprağı suyunda ; $\geq$ % 0,5 taze bitki yaprak içi suyunda <ul style="list-style-type: none"> <li>İzositrat: en çok % 5 ( yaprak içi kuru ağırlık) (bu değerin üstü saflaştırılmamış yaprak bütünü olarak tanımlanmıştır)</li> </ul>		$\leq$ % 40		Patojenler, küf, maya, laktik asit Ağır metaller Maltodekstrin	

### 3. Gereç ve Yöntem

Tezimiz, *Aloe vera* bitkisinin fitoterapide kullanımı ile ilgili geçmişten günümüze literatürde yer alan bilgilerin derlenmesi yöntemi ile hazırlanmıştır. Bunun için 2017 yılı Aralık ayı ile 2019 yılı Mayıs ayı arasındaki dönemde, Ege Üniversitesi Merkez Kütüphanesi'nde yer alan konu ile ilgili kaynaklar taranmış ve internet üzerinden PubMed, Science Direct, Ulakbim (TÜBİTAK), Web of Science, Scopus, Google Akademik, Cochrane Library, Wiley Online Library gibi elektronik veri tabanlarından konu ile ilgili makale, kitap veya kitap bölümleri gibi basılı yayınlara ulaşılmıştır.

Daha önceki yıllarda ülkemizde *A. vera* ile ilgili yapılmış olan tez çalışmaları Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı'na bağlı Ulusal Tez Merkezi internet sayfasından taranmış ve bazı araştırmaların verilerine kaynak göstermek suretiyle tezimizde yer verilmiştir.

Ülkemizde ve diğer ülkelerde bulunan konu ile ilgili resmi kuruluşların yayınlamış oldukları rapor ve bilgi notları, resmî internet adreslerinden temin edilmiş ve ilgili internet adresi ile erişim tarihleri kaynakçada belirtilmiştir.

Aynı şekilde tezimizde kullanılan resimlerin alıntılındığı kaynak, her resmin altında; birden fazla resmin aynı kaynaktan alıntılanması durumunda ilgili resim alanının sonunda belirtilmiştir.

Günümüzde kullanılan *A. vera* içerikli preparatların bilgilerine, güncel durumu yansıtması amacıyla, interaktif ilaç bilgi kaynağı programı olan RxMediaPharma® aracılığıyla ulaşılmış ve konu ile ilgili bölümde erişim tarihi ile birlikte belirtilmiştir.

## 4. Bulgular

### 4.1. Kimyasal Bileşenler

*Aloe vera* yapraklarının % 99-99,5'ünü su ve % 0,5-1'ini antrakinon, antron, polisakkarit, yağ asitleri, kromonlar, enzimler, flavanoidler, mineral ve vitaminler gibi 200'ün üstünde biyolojik aktif bileşenler içeren katı madde oluşturmaktadır (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Boudreau ve ark., 2013; *IARC Monographs*, 2015; Mahor ve Ali, 2016). Bu bileşenlerin çeşitleri ve miktarları yaprağın bölümüne ve bitkinin hangi bölümünde olduğuna, iklime, bitkinin yaşına ve büyüme koşullarına göre büyük değişkenlik göstermektedir (Boudreau ve ark., 2013; Boudreau ve Beland, 2006; Tom Reynolds, 2004a).

Tablo 5'te, *A. vera* yaprağında tanımlanmış bileşenler listelenmiştir (Bhuvana, Hema, ve Patil, 2014; Boudreau ve ark., 2013; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; *IARC Monographs*, 2015; Raksha, Pooja, ve Babu, 2014; Upton ve ark., 2012; G. R. Waller, Mangiafico, ve Ritchey, 1978).

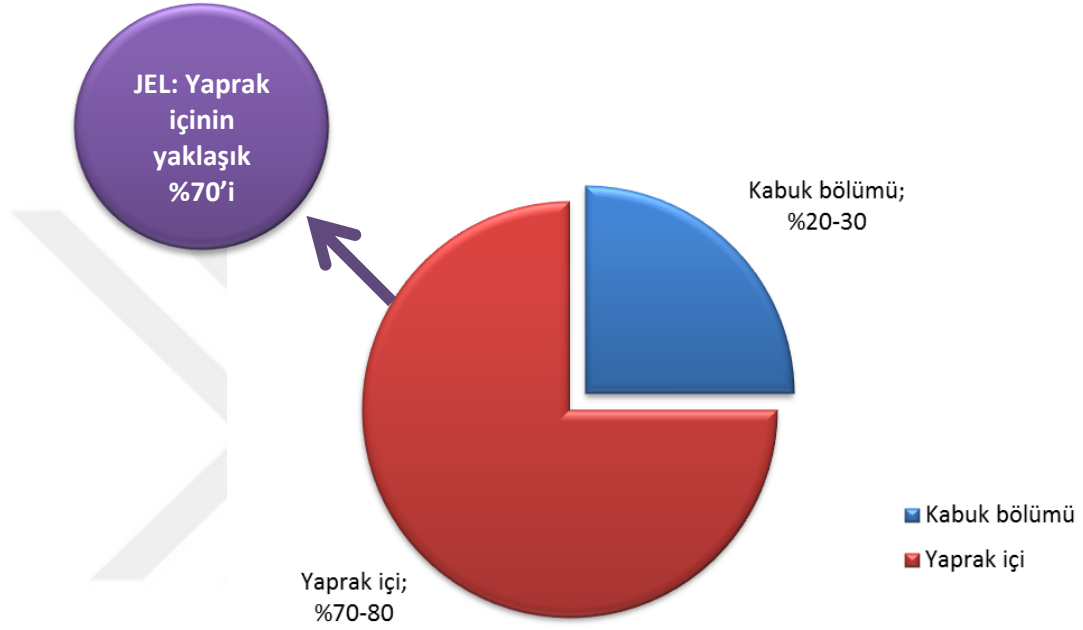
Bitkideki major bileşenlerin; fenolik bileşikler (antrakinonlar, flavanoidler vd.), sakkaritler (mannoz, glukomannan, asemannan vb.), vitaminler, enzimler ve düşük molekül ağırlıklı maddeler (kolesterol, salisilik asit vb.) olarak beş temel grupta incelenebileceği ifade edilmiştir (Ray, Dutta Gupta, ve Ghosh, 2013). *A. vera*'nın parankimatöz dokusunun (yaprak içinin) karbonhidratlar (monosakkaritler ve polisakkaritler) başta olmak üzere, protein, lipid, aminoasit (başlıca arjinin, asparajin, serin, aspartik asit ve glutamik asit), önemli antioksidanlardan olan A, E, C vitaminleri ve vitaminler, enzimler, inorganik bileşikler ve küçük yapıda organik bileşikler içerdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia ve ark., 1999; Pandey ve Singh, 2016; Sahu ve ark., 2013; Upton ve ark., 2012).

**Tablo 5.** *Aloe vera* yaprağında tanımlanmış kimyasal bileşenler

Polisakkaritler	Antron ve Antrakinonlar	Yağ asitleri	Vitaminler	Aminoasitler	Mineraller
Asetillenmiş glukomannan	Aloe-emodin	Kaprik asit	$\beta$ -Karoten		Potasyum
Asidik galaktan Mannan	Aloin A (Barbaloin)	Laurik asit	B1	Arjinin	Sodyum
Glukomannan	Aloin B (Izobarbaloin)	Miristik asit	B2	Aspartik asit	Bakır
Arabinogalakatan	7-Hidroksialoin	Pentadekanoik asit	B6	Glutamik asit	Çinko
Arabinan	Homonataloin	Palmitik asit	C	Serin	Krom
Glukogalakto-mannan	Krisofanol	Margarik asit	Kolin	Histidin	Selenyum
Selüloz	Antranol	Stearik asit	D	Lizin	Alüminyum
Pektinler	Krisofanol glikozit	Palmitoleik asit	E ( $\alpha$ -tokoferol)	Treonin	Magnezyum
Poliüronit	Tetrahidro-antrasen glikozit	Hekzadekadienoik asit	Folik asit	Valin	Kalsiyum
	Helmintosporin	Oleik asit	K	Metionin	Manganez
<b>Şekerler</b>	Aloesaponarin I ve II	Linoleik asit	Niasinamid	Lösin	Klor
Glikoz	Antrasen	Linolenik asit	<b>Enzimler</b>	İzolösin	Sülfür
Mannoz	Emodin	<b>Organik asitler</b>	Amilaz	Fenil alanin	Demir
Arabinoz	<b>Kromonlar</b>	Malik asit	Oksidaz	Triptofan	<b>Ligninler</b>
Ramnoz	Aloesin (Aloeresin B)	Sukkinik asit	Karboksi-peptidaz	Histidin	<b>Lipidler</b>
Früktoz	Aloeresin A, C ve D	Laktik asit	Katalaz	Glutamin	Kolesterol
Sükroz	p-	p-Kumarik asit	Lipaz	Prolin	Kampesterol
Ksiloz	Kumarolaloesin	Salisilik asit	Alkalen-fosfataz	Alanin	Sitosterol
Glukuronik asit	İzorabaikromon	Üronik asit	Selülaz	Tirozin	Trigliseritler
Fukoz	Ferulolaloesin	Ürik asit	Aliinaz	Sistein	Lupeol
Galakturonik asit	Aloeson	Sinamik asit	Gloksalaz	Asparajin	Kamferenol
	<b>Flavonoidler</b>	Fumarik asit	<b>Lektinler</b>	Glisin	<b>Kumarinler</b>
<b>Tanenler</b>	Kuarsetin		Alactin I,II		<b>Saponinler</b>



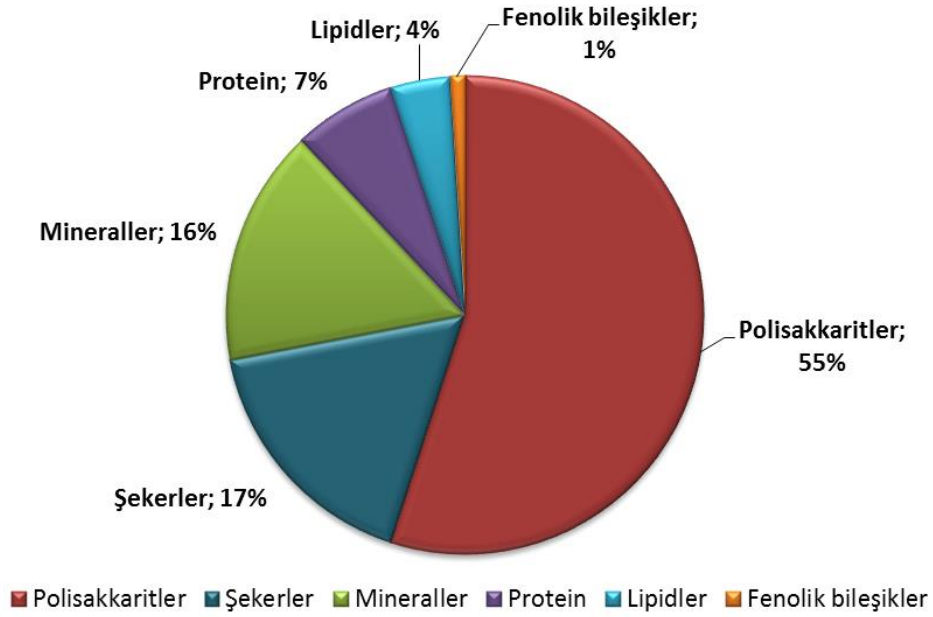
*A. vera* yaprak kütlesinin % 20-30'unu kabuk tabakasının; % 70-80'ini yaprak içi (öz) kısmının oluşturduğu bildirilmiştir (Grafik 1) (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia, Sanchez, Simal, ve Rossello, 1999; *IARC Monographs*, 2015). Yaprak içi bölümünün çeşitli mekanik işlemlerle ezilip sıkılmasıyla da yaklaşık % 70 verimle (100 g yaprak içi özünden 70 g) jel elde edilmektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia ve ark., 1999).



**Grafik 1.** *Aloe vera* yaprak bölümlerinin bütün yaprak ağırlığına göre dağılımı

Mevsimsel olarak değişebilmekle beraber, jelin % 98 - 99,5 oranında su içerdiği, toplam katı madde oranının % 0,66 - 1 ve çözünür katı madde oranının ise yaklaşık % 0,56 olduğu bildirilmiştir (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Boudreau ve Beland, 2006; Bozzi ve ark., 2007; Y. Ni ve ark., 2004). Asiditeye bakıldığında, yaprak bütününe % 1'lik solüsyonunun pH değerinin 6,9 (Haque, Islam, Jalil, ve Shafique, 2014); jelinin ise 4,3 – 4,7 arasında olduğu görülmektedir (Flores-López ve ark., 2016; Pandit, Vaidya, ve Chauhan, 2016; Wang ve Strong, 1995). Jeldeki bu yüksek asidite oranının, yaprak içi hücrelerinde bulunan malik asit gibi organik asitlerin birikiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Boudreau ve Beland, 2006).

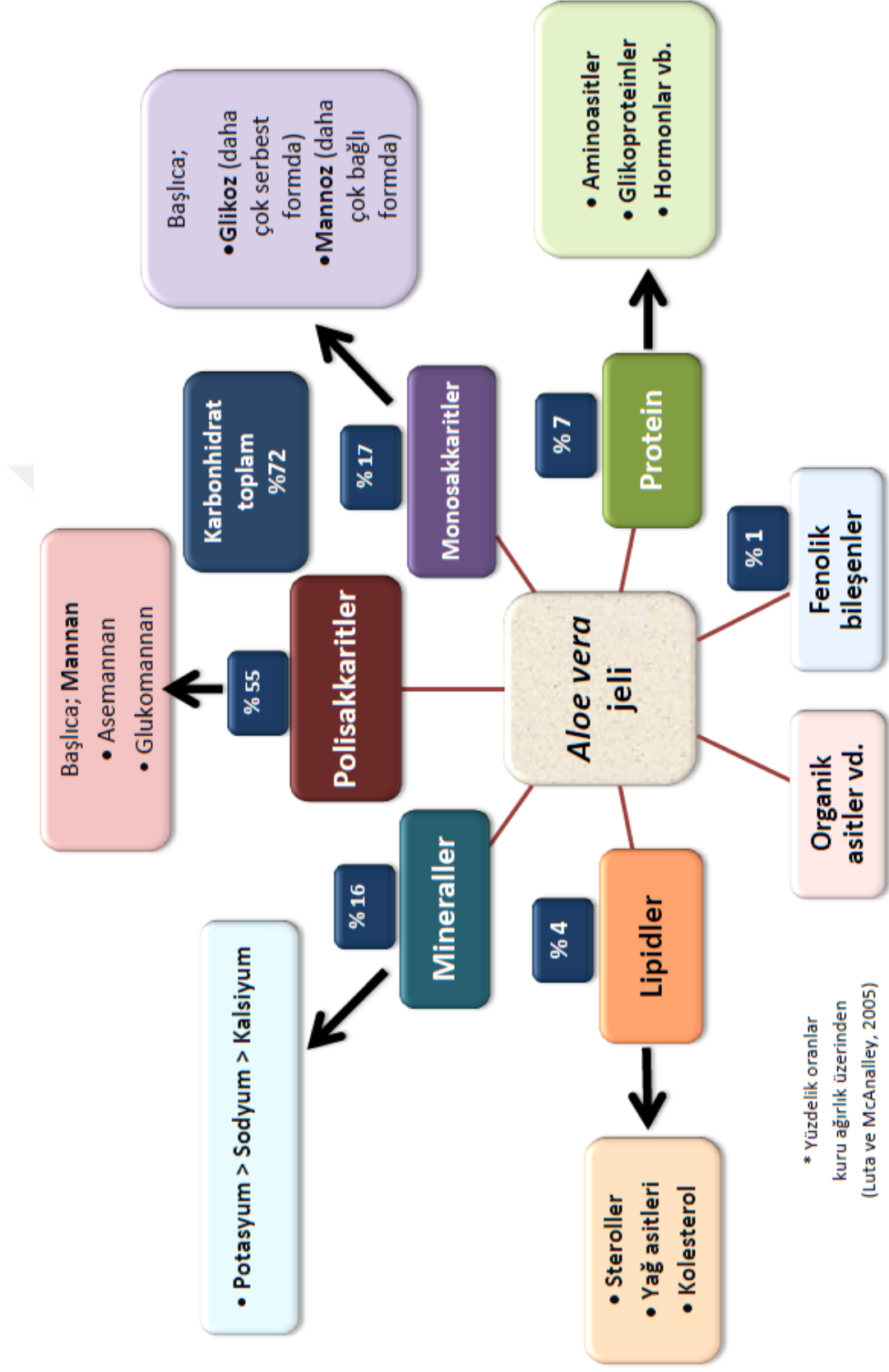
Jelin içerdiği bileşenlerin kuru ağırlık bazında dağılımını gösteren Luta ve McAnalley'in çalışmasına ait bulgular Grafik 2'de gösterilmektedir (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Luta ve McAnalley, 2005).



**Grafik 2.** *Aloe vera* jelinin kimyasal kompozisyonu (kuru ağırlık üzerinden)

Jelin içeriğindeki bileşenlerin tanımlandığı çalışmalarda, jelin karbonhidrat, lipidler, yağ asitleri, protein, mineral, vitamin, enzim ve hormonlar gibi bileşenlere ek olarak, farklı türlerde antrakinon, polifenolik bileşiklerden tanen ve flavanoid, fenolik asit, alkol, indol, alkalen, alkaloid, saponin, kumarin, triterpen, primidin ve keton içerdiği ortaya konmuştur (Nejatzadeh-Barandozi, 2013; Walid ve ark., 2018).

Jelin biyolojik aktivitesinde önem arz eden ve miktar olarak diğerlerinden daha fazla oranda bulunmakta olan başlıca kimyasal maddeler Şekil 1'de (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia ve ark., 1999; Mahor ve Ali, 2016; Yawei Ni ve Tizard, 2004; Yawei Ni, Yates, ve Tizard, 2004; J. H. Park ve Kwon, 2006; Tom Reynolds, 2004a; Rodríguez, Martín, ve Romero, 2010; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999) şematize edilmiştir.



Şekil 1. Aloe vera jelinde bulunan bazı kimyasal maddeler, bulunma yüzdeleri ve başlıca bileşenleri

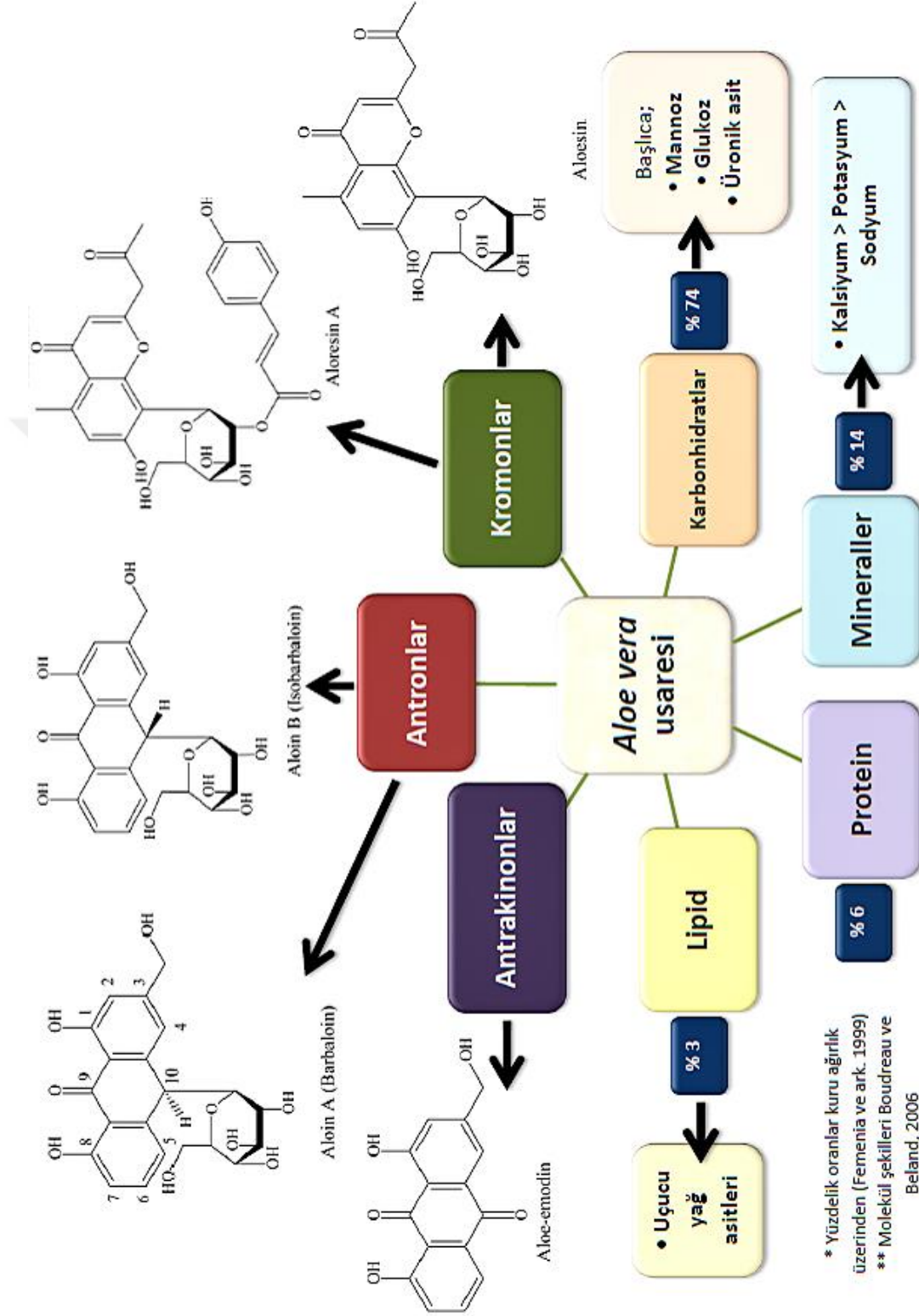
*Aloe vera* bitkisinin kabuk bölümündeki damar demetlerinden salgılanan ve yaprak kesildikten sonra ortaya çıkan yeşil-sarı renkli acı usare, ikincil metabolitlerin, yani bitkinin büyüme ve gelişmesinde doğrudan etkisi olmayan ve türe özgü bileşenlerin kaynağıdır (Wink, 2003).

Yapılan çalışmalar, jelde olduğu gibi usarenin de içeriğinin bitkinin yaşı, yaprağın bölümü ve bitkideki konumu ile mevsim gibi etmenlere göre değişkenlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (Boudreau ve Beland, 2006). Usarenin genç yapraklarda, yaşlı olanlara kıyasla ve yaprakların gövdeye yakın bölümlerinde de yaprak uçlarına kıyasla daha yoğun konsantrasyonda olduğu saptanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006; Gutterman ve Chauser-Volfson, 2000b, 2000a). Bununla beraber, yapraklarda oluşan yaralanmaların usarenin bileşen içeriğini artırdığı tespit edilmiş ve bu bulgu bitkiye özgü bir çeşit savunma mekanizması olarak yorumlanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006; Y. Gutterman ve Chauser-Volfson, 2000).

*A. vera* usaresinde antron, antrakınon ve kromonlar gibi fenolik bileşenlerin yanında; kuru ağırlık üzerinden % 16-63 oranında asitte çözünmeyen reçine (resin), önemli miktarda kül (%24,5), usarenin acı tadından sorumlu olan az miktarda uçucu yağ (Boudreau ve Beland, 2006), az miktarda polisakkarit ve serbest şeker (özellikle glikoz) (Rodríguez ve ark., 2010) bulunduğu belirtilmiştir.

*A. vera* usaresinin biyolojik aktivitesinde önem arz eden, etkileriyle öne çıkan başlıca kimyasal maddeler ve molekül yapıları Şekil 2'de gösterilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia ve ark., 1999; Mahor ve Ali, 2016; Yawei Ni ve Tizard, 2004; Yawei Ni ve ark., 2004; J. H. Park ve Kwon, 2006; T. Reynolds, 1985a, 1985b; Tom Reynolds, 2004a; Rodríguez ve ark., 2010; Saleem, Faizi, Deebe, Siddiqui, ve Qazi, 1997; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

Bitkinin yaprak bölümleri üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalarda, bitkinin kimyasal kompozisyonu ile ilgili elde edilen bulgulara Tablo 6'da yer verilmiştir (Ahmed ve Hussain, 2013; Femenia ve ark., 1999; Gautam ve Awasthi, 2007; Haque ve ark., 2014; Luta ve McAnalley, 2005).



\* Yüzdelik oranlar kuru ağırlık üzerinden (Femenia ve ark. 1999)  
 \*\* Molekül şekilleri Boudreau ve Beland, 2006

Şekil 2. Aloe vera usaresinin biyolojik aktivitesinden sorumlu başlıca kimyasal maddeler ve molekül yapıları

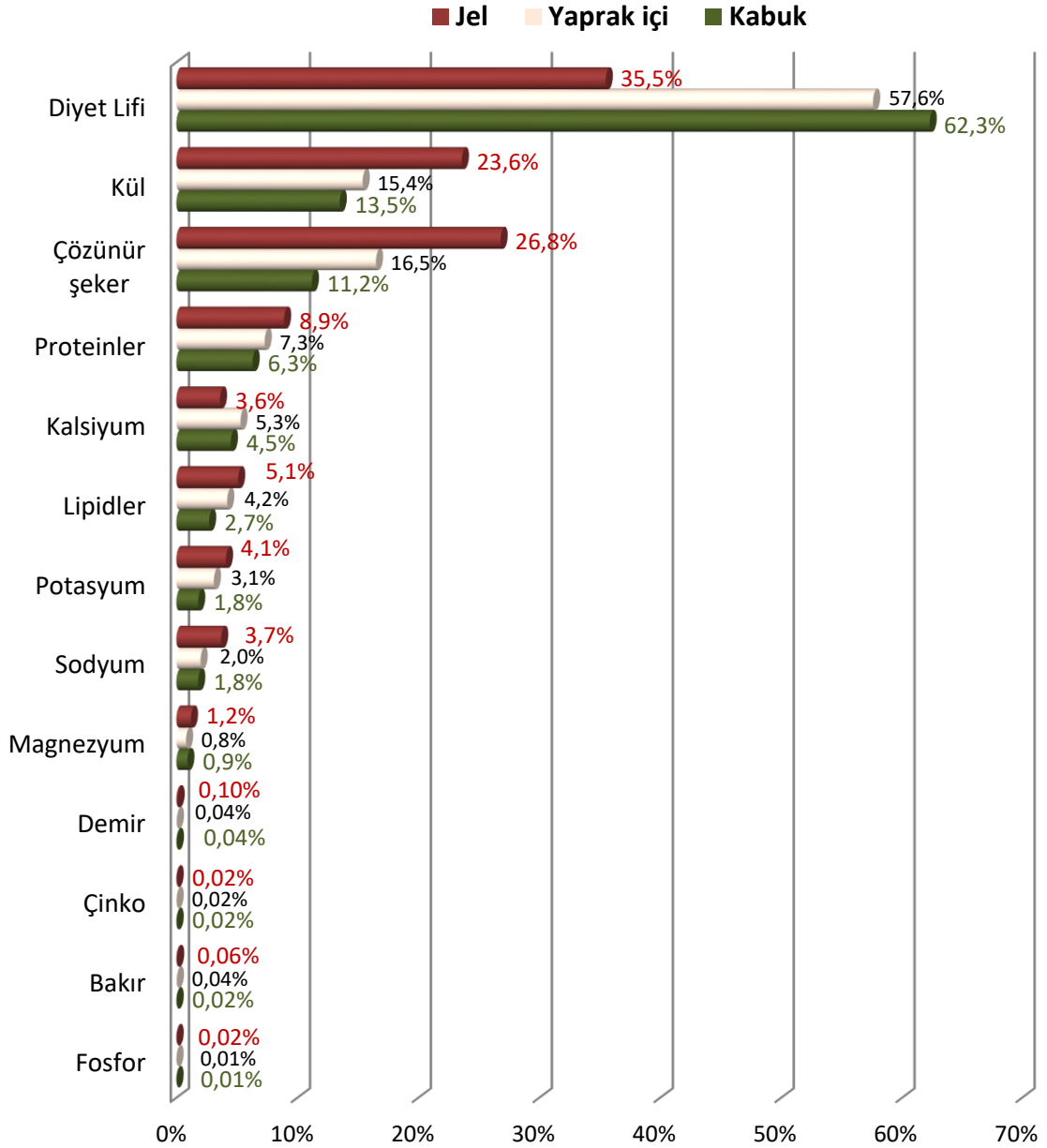
**Tablo 6.** *Aloe vera* yaprağının kimyasal kompozisyonu

Kaynak çalışma							
	Haque ve ark. 2014	Ahmed ve Hussain, 2013	Gautam ve Awasthi, 2007	Luta ve McAnalley, 2005	Femenia ve ark. 1999		
<i>İlgili bitki bölümü</i>	<i>Yaprak bütünü (kuru ağırlık)</i>	<i>Yaprak bütünü (kuru ağırlık)</i>	<i>Yaprak bütünü<sup>s</sup> (kuru ağırlık)</i>	<i>Jel<sup>A</sup> (kuru ağırlık)</i>	<i>Jel<sup>A</sup> (kuru ağırlık)</i>	<i>Yaprak içi<sup>A</sup> (kuru ağırlık)</i>	<i>Kabuk<sup>A</sup> (kuru ağırlık)</i>
<b>Diyet lifi</b>	% 56,3 (Karbonhidrat)	% 73,5	% 18,5	% 55 (Polisakkaritler)	% 35,5 <sup>D</sup>	% 57,6 <sup>D</sup>	% 62,3 <sup>D</sup>
<b>Çözünür şeker</b>			% 48 (Karbonhidrat)	% 17	% 26,8	% 16,5	% 11,2
<b>Protein</b>	% 10,5	% 6,9	% 4,8	% 7	% 8,9	% 7,3	% 6,3
<b>Lipid</b>	%1,8 (toplam yağ)	% 2,9	% 2,2	% 4	% 5,1	% 4,2	% 2,7
<b>Kurutmada kayıp/Nem</b>	% 6,75 (kurutmada kayıp)	% 97,4 (nem)					
<b>Kül</b>	% 19,5	% 16,9	% 14	% 16 (Mineral)	% 23,6	% 15,4	% 13,5
<b>Çözünür katı madde</b>	% 12,5 (Suda çözünür kül)			% 0,6			
<b>Asitte çözünmeyen kül</b>	% 2,3						
<b>Katı içerik</b>	% 68,5			% 0,7			

<sup>s</sup> Standardize edilmiş yaprak tozu

<sup>A</sup> Alkolde çözünmeyen kısım (*Ing.* Alcohol insoluble residues)

<sup>D</sup> Nişasta olmayan polisakkaritler + Lignin



**Grafik 3.** Bazı bileşenlerin *Aloe vera* bitki bölümüne göre dağılımları

Femenia ve arkadaşları tarafından yapılan ve Tablo 6'da özet bulgularına yer verilmiş olan çalışmada, yaprakların sap ve uç kısımları kesildikten sonra epidermis de denen kabuk (1) tabakası ayrılmıştır. Ortaya çıkan yaprak içi filetosu (2) öğütülüp, geriye kalan lifli bölümleri ayrılarak müsilaj jel (3) elde edilmiştir. Bu 3 yaprak bölümünün içerdiği bazı kimyasal bileşenler çeşitli analiz metotlarıyla saptanmış ve karşılaştırmalı bulgular Grafik 3'te gösterilmiştir (Grafik 3'te "Diyet lifi" ile belirtilen içerik, nişasta olmayan polisakkaritler ile lignin toplamı olarak hesaplanmıştır) (Femenia ve ark., 1999).

#### 4.1.1. Karbonhidratlar

*Aloe vera* bitkisinin yaprak bütününden elde edilen suyun katı bileşenlerinin yaklaşık % 25'ini, polisakkaritler, basit şekerler ve az bir miktarını da oligosakkaritleri kapsayan karbonhidratlar oluşturmaktadır (Upton ve ark., 2012; Waller ve ark., 2004). Bitkinin jelinde bulunan monosakkaritlerden mannoz-6-fosfat ile polisakkaritler, yara iyileşmesini destekleyici etkileri ile öne çıkmaktadır (S. Choi ve Chung, 2003).

#### Monosakkaritler

Yaprak özünün temel bileşenleri olarak tanımlanan monosakkaritler, yaprak özünü santrifüj etme veya sıkma yöntemiyle elde edilen jelin toplam kuru maddesinin % 20-30'unu oluşturur (Femenia ve ark., 1999; Yawei Ni ve ark., 2004; Paez ve ark., 2000).

Glikoz, tüm monosakkaritlerin içinde % 95'lik oranı ile *Aloe vera* yaprağındaki serbest formulu başlıca çözünür şeker olarak tanımlanmıştır (Femenia ve ark., 1999; Paez ve ark., 2000; Waller ve ark., 2004). Yaprak içeriğinde ayrıca mannoz, ksiloz, arabinoz, ramnoz, fruktoz, fukoz ve ürik asit de tespit edilmiştir (Bozzi ve ark., 2007; Femenia ve ark., 1999; Paez ve ark., 2000).

Waller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kurutulmuş yaprak içi bölümünün hidrolizden sonraki kompozisyonu incelenmiş ve 6 çeşit şeker (arabinoz, galaktoz, glikoz, mannoz, ramnoz ve ksiloz) bulunduğu, mannoz/glikoz oranının 1:1,3 olduğu ve bu ikisinin, toplam şeker miktarına oranının % 85'e kadar çıktığı saptanmıştır (Yawei Ni ve ark., 2004; G. R. Waller ve ark., 1978).

Femenia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *Aloe vera* yaprak özünün alkolde çözünmeyen kısmının 8 çeşit şeker (arabinoz, galaktoz, glikoz, mannoz, ramnoz, ksiloz, fukoz ve üronik asit) içerdiği, mannoz ve glikozun 1:1,7 oranla toplam şekerlerin % 73'ünü oluşturduğu bulunmuştur (Femenia ve ark., 1999; Yawei Ni ve ark., 2004). Monosakkaritlerin alkolde çözünebilmeleri sebebiyle bu sonuçların daha çok polisakkaritlerin kompozisyonunu yansıttığı düşünülmüştür (Yawei Ni ve ark., 2004). Glikozun genellikle serbest formda; mannozun ise çoğunlukla polimerik formda bulunduğu belirtilmiştir (Upton ve ark., 2012; G. R. Waller ve ark., 1978).

*A. vera* bitkisinin farklı bölümlerinin çeşitli çalışmalarda elde edilen monosakkarit içerikleri ve miktarlarına Tablo 7'de yer verilmiştir (Femenia ve ark., 1999; Paez ve ark., 2000).



**Tablo 7.** *Aloe vera* bitkisinin monosakkarit içeriği

Kaynak çalışma					
	Femenia ve ark. 1999			Paez ve ark. 2000	
<i>İlgili bitki bölümü</i>	<i>Kabuk<sup>A</sup></i> (% mol)	<i>Yaprak içi<sup>A</sup></i> (% mol)	<i>Jel<sup>A</sup></i> (% mol)	<i>Usare<sup>B</sup></i> ( $\mu\text{mol gDW}^{-1}$ )	<i>Jel<sup>B</sup></i> ( $\mu\text{mol gDW}^{-1}$ )
<b>Mannoz</b>	<u>30,1</u>	<u>46,1</u>	<u>52,8</u>		
<b>Glikoz</b>	25,1	27,0	26,7	<u>77,3</u>	<u>655</u>
<b>Üronik asit</b>	14,1	14,0	13,0		
<b>Galaktoz</b>	8,4	4,9	3,5	4,3	162
<b>Ksiloz</b>	11,7	2,3	1,4		
<b>Arabinoz</b>	5,9	1,9	1,2	1,1	Saptan- mamış
<b>Ramnoz</b>	2,2	1,7	0,8		
<b>Fukoz</b>	2,5	1,9	0,6		
<b>Fruktoz</b>				7,9	288

<sup>A</sup> Alkolde çözünmeyen kısım (*İng.* Alcohol insoluble residues ) hidrolizi

<sup>B</sup> 18 ay boyunca güneş ışığında yetiştirilen *Aloe vera* bitkisi yaprakları (hidroliz edilmemiş)

Çeşitli *Aloe vera* yaprak suyu ürünlerinin glikoz oranının, kuru ağırlığın % 4'ü ile % 20,2'si arasında (Upton ve ark., 2012); yaprak içi suyunun monosakkarit içeriğininse kuru ağırlığın yaklaşık % 11'i (Y. Ni ve ark., 2004) ile % 27,8'i (Femenia ve ark., 1999) arasında olduğu yapılan çeşitli araştırmalarda tespit edilmiştir.

### Polisakkaritler

Polisakkaritler, *Aloe vera* yaprağındaki karakteristik bileşenler olup, bitkiden elde edilen ürünlerin (yaprak içi suyu ve yaprak bütünü suyu) kalitesi ve güvenilirliğinin tespit edilmesinde bu bileşenlerden yararlanılmaktadır (Upton ve ark., 2012). Bununla birlikte

polisakkaritler, jel ve yaprak bütünü suyunun tıbbi kullanımında etkili başlıca bileşen olarak düşünülmüş ve çok sayıda araştırmının konusu olmuştur (Kumar ve Yadav, 2014; Radha ve Laxmipriya, 2015).

*A. vera* yapraklarında bulunan polisakkaritlerin tanımlamasının ilk olarak 1941 yılında Rowe ve Parks tarafından yapıldığı düşünülmektedir (Yawei Ni ve ark., 2004; Rowe ve Parks, 1941). Yaptıkları çalışmada alkolde çözünmeyen yaprak içinin diğer şekerlerle birlikte % 4,7 oranında üronik asit içerdiğini tespit etmişlerdir (Rowe ve Parks, 1941). Ancak, jeldeki polisakkaritlerin kompozisyonu ve jeldeki başlıca polisakkaritin hangisi olduğu ile ilgili farklı çalışmalarda, farklı sonuçlar elde edilebilmekte ve bunun yetiştirme yeri ve koşulları, kültür metodu farklılıkları, çalışmada kullanılan metotların farklı olması gibi sebeplerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Rodríguez ve ark., 2010; Upton ve ark., 2012).

Tablo 8’de bitkinin bazı bölümlerine ait polisakkaritlerin hidroliz sonrası elde edilen monosakkarit kompozisyonuna yer verilmiştir (’t Hart, van den Berg, Kuis, Van Dijk, ve Labadie, 1988; Femenia ve ark., 1999; Tai-Nin Chow, Williamson, Yates, ve Goux, 2005).

**Tablo 8.** Polisakkaritlerin hidroliz sonrası monosakkarit kompozisyonu

Monosakkaritler	Kaynak çalışma			
	't Hart ve ark, 1989	Femenia ve ark, 1999	Tai-Nin Chow ve ark. 2005	
	<i>Jel</i> (% mol)	<i>Jel</i> (% mol)	<i>Yaprak içi</i> (% mol)	<i>Jel</i> (% mol)
Mannoz	% 83,7 – 92,1	% 81,6	% 77,7	% 83,9
Glikoz	% 3,2 – 3,9	% 12,9	% 16,7	% 6,2
Galaktoz	% 3,8 – 3,9	% 1,5	% 1,8	% 4,4
Arabinoz	% 0,9 – 3,6	% 1,2	% 1,1	% 1,4
Ksiloz		% 1	% 2,2	% 0,7
Ramnoz		% 0,3	% 0,2	% 0,1
Fukoz		% 0,2	% 0,3	% 1,5

*Aloe vera* bitkisinden saflaştırılan polisakkaritlerin içeriği ve bileşen kompozisyonunun incelendiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak bu çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir (Rodríguez ve ark., 2010). Çalışmalardan birinde polisakkaritlerin 40:1,4:1,0 oranında sırası ile mannoz, galaktoz ve glikoz içerdiği (Qiu ve ark., 2000); asetillenmiş polisakkaritlerin tanımlandığı bir diğer çalışmada 120:9:6:3:2:2:1 oranında sırasıyla mannoz, glikoz, galaktoz, galakturonik asit, fukoz, arabinoz, ksiloz ve önemsenmeyecek miktarda glukuronik asit ve ramnoz içerdiği tespit edilmiştir (Tai-Nin Chow ve ark., 2005).

*A. vera* jeli polisakkaritlerinin birbirinden ayrı iki farklı yapıda olduğu tespit edilmiştir. Birincisi; mannoz ve glikozun çoğunlukla  $\beta$  - 1→4 glikozidik lineer (çizgisel) bağ ile bağlanmasından oluşan ve glikozdan fazla miktarda mannoz bulunduğu için “polimannan” olarak da adlandırılan polimerize mannozdur. İkincisi ise yapıdaki mannozun 2., 3. ve 6. oksijen atomlarının asetillenmesiyle oluşan ve *Aloe* endüstrisinde genellikle “asemannan” olarak geçen asetillenmiş polisakkaritlerdir (Boudreau ve Beland, 2006; Manna ve H.McAnalley, 1993; Upton ve ark., 2012). Bu asetillenmiş glukomannanların da dallanma olmayan  $\beta$  - 1→4 glikozidik bağ ile bağlandığı ve 1:2,8 oranında glikoz/mannoz içerdiği belirtilmiştir (Eshun ve He, 2004).

Asemanın % 93 oranında mannoz, % 3’er glikoz ve galaktoz ve % 1’den daha az oranda arabinozdan oluştuğu bulunmuştur. Asemanın, üzerinde en çok çalışmaların yapıldığı *A. vera* bileşenlerinden biri olduğu, yara iyileştirici, immünmodülatör, antiinflamatuvar gibi özellikleri olduğu ve diğer jel bileşenlerinden ayrı olarak tek başına da biyolojik aktivite gösterebildiği bilinmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

Asetillenmiş polisakkarit miktarı yaprakta % 1,2 – 10,2 arasında değişirken (Upton ve ark., 2012); jeldeki polisakkarit miktarı bir çalışmada % 55 (Luta ve McAnalley, 2005), sıkılarak suyu çıkarılmış yaprak içinde % 34 (Femenia ve ark., 1999) ve kalıntıları alınmış, selüloz eklenmemiş ve saflaştırma (laksatif antrakinonların uzaklaştırılması) işlemi yapılmamış yaprak bütününde ise % 24,1 olarak bulunmuştur (Waller ve ark., 2004). Nişasta olmayan polisakkaritler ile ligninin, kurutulmuş jelde % 35 oranında bulunduğu bildirilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Femenia ve ark., 1999).

İşlenmemiş jelin kalın ve lifli müsilaj yapısından en az dört çeşit asetile glukomannanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010). Hücre duvarı polisakkaritlerinin büyük ölçüde pektin, bunu takiben selüloz ve hemiselülozdan oluştuğu bulunmuştur (Bozzi ve ark., 2007). Başlıca yaprak içi polisakkaritinin hangisi olduğu araştırıldığında ise, farklı

çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin bazı çalışmalarda mannan majör polisakkarit olarak bulunurken, bazılarında bunun pektik yapı ve galaktanlar olduğu sonucuna varılmıştır (Bozzi ve ark., 2007; Yawei Ni ve ark., 2004; Upton ve ark., 2012).

Yapılan bir diğer sınıflamada polisakkaritler, mannandan zengin depo polisakkaritleri ve hücre duvarının temel bileşeni olan pektik yapı ve bunlara ek olarak selüloz ve hemiselüloz olarak tanımlanmıştır (Minjares-Fuentes, Femenia, Comas-Serra, ve Rodríguez-González, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *A. vera* 'nın kabuk kısmının da dikkate değer oranda (% 79 - % 74) monosakkarit ve biyoaktif polisakkarit içerdiği bulunmuş; bu polisakkaritlerden bazılarının yapıları incelendiğinde *O*-asetil-glukomannanlar olduğu belirlenmiştir (Shi ve ark., 2017, 2019).

*Aloe* genusunda tanımlanmış olan mannan, glukomannan ve glukogalaktomannan gibi mannan çeşitleri dışında (Yawei Ni ve ark., 2004), bitkide galaktan, arabinan, arabinogalaktan, selüloz, pektinler, poliüronid, oligosakkaritler, poliüronid, aloferon ve aloerid gibi polisakkaritler bulunmaktadır (Chang ve ark., 2011; Hamman, 2008; Y. Ni ve ark., 2004; Pugh ve ark., 2001; Upton ve ark., 2012).

Yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan "aloerid" in şeker kompozisyonu % 37,2 glikoz, % 23,9 galaktoz, % 19,5 mannoz, % 10,3 arabinoz olarak bulunmuş olup (Pugh ve ark., 2001); immünomodülatör özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Baruah ve ark., 2016). Bitkide bulunan bir diğer polisakkarit çeşidi olan "aloferon" un, bakteri ve mantarlara karşı antibakteriyel (Saleem ve ark., 1997; Vargas ve ark., 2014) ve ayrıca büyümeyi uyarıcı etkisi bildirilmiştir (Baruah ve ark., 2016)

Pektik yapı; pektinle ilişkili olan pektin, pektik asit ve arabinogalaktan maddelerinin oluşturduğu kompleks yapı olarak kabul edilmiştir (Hamman, 2008; Upton ve ark., 2012). *A. vera* yapraklarında bulunan pektin ve selüloz, jelin işlenmesi esnasında genellikle elimine olmaktadır (Bozzi ve ark., 2007).

Pastörizasyon, renksizleştirme işlemleri ve yaprakların uzun süre bekletilmesinin, polisakkarit miktarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Upton ve ark., 2012). Nitekim piyasada bulunan 9 farklı marka *Aloe vera* jeli tozunun çeşitli analizler yapılarak taze jel ile kıyaslandığı bir araştırmada, yalnızca 3 tanesinin istenen düzeye yakın asemannan içerdiği, geri kalanların son derece düşük oranlarda kaldığı ortaya konmuştur (Bozzi ve ark., 2007).

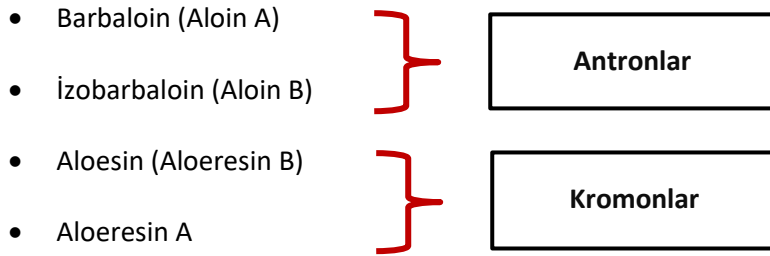
#### 4.1.2. Fenolik Bileşenler

*Aloe* genusunda bulunan fenolik bileşenler genel olarak antron, antrakinin, kromon, antranol ve pironlar (aloinin) olarak madelenmektedir (J. H. Park ve Kwon, 2006) ve *A. vera* usaresi, antron C-glikozitleri olan aloin A (“barbaloin”) ve B (“izobarbaloin”) de dahil olmak üzere yaklaşık 80 çeşit fenolik bileşik içermektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Upton ve ark., 2012).

Antronlar, antrakininler ve kromonlar usarenin temel fenolik bileşenlerini oluşturmaktadır; kromonlardan aloesin (aloeresin B) ve aloeresin A, barbaloinle beraber *Aloe vera* usaresinin en önemli bileşenleri olarak sayılmaktadır (J. H. Park ve Kwon, 2006; Reynolds, 1985b, 1985a; Reynolds, 2004a).

Bitkinin kimyasal kompozisyonuyla ilgili yapılan çalışmalarda, jelde fenolik bileşenlerin azınlıkta olduğu, yaprağın epidermis (kabuk) bölümüne oranla 1,25 – 3 kat daha az fenolik bileşen bulunduğu (Rodríguez ve ark., 2010); jelin içeriğinde düşük miktarda antrakininona rastlandığı belirtilmiştir (M. C. Lee ve ark., 2014; Walid ve ark., 2018).

Usarede, dört temel C- glikozil bileşeni bulunmaktadır (Boudreau ve Beland, 2006; IARC Monographs, 2015):



#### Antron ve Antrakininler

*Aloe* türleri, % 10-40 civarında antron ve antrakinin türevleri içermektedir (Mascolo ve ark., 2004). *A. vera*'nın içerdiği fenolik bileşikler arasında en yüksek miktarda bulunan, usarenin temel bileşenleri sayılan ve acı tat veren antron C-glikozitleri olan aloin A (barbaloin) ve epimeri aloin B (izobarbaloin)'dir (Boudreau ve Beland, 2006; Braun ve Cohen, 2007). Müshil etkisi olduğu bilinen barbaloin, yaklaşık 80 *Aloe* türünde bulunmaktadır (Groom ve Reynolds, 1986). “Barbaloin” veya “aloin”, bazı kaynaklarda aloin A ve B'nin ikisine birden verilen genel isim olarak kullanılmakta (Dagne ve ark. 2000; Hamman, 2008; IARC Monographs, 2015) ve barbaloin miktarı aynı zamanda, farmakopelerde usarenin analiz

parametrelerinden biri olarak geçmektedir. Aloinin, damar demetlerinin parankimatöz hücrelerinde, damar demetlerinin ve sulu iç dokunun kılflarında depolandığı belirtilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

*Aloe* usaresinde aloine ek olarak antron ve antrakininlerin O- ve C- glikozitleri, serbest antronlar, diantronlar ve az miktarda serbest antrakinin bulunmaktadır (Brusick ve Mengs, 1997). “*Aloe barbadensis*” ve “*aloe chryson*”, usarede bulunan diğer antron çeşitlerindedir (Saleem ve ark., 1997).

Antrakininler arasında en dikkat çeken ise, barbaloin ve izobarbaloinin antrakinin olan, antiviral ve laksatif özelliği ile öne çıkan “*aloe-emodin*”dir (Furkan ve ark., 2017; Sajjad ve Sajjad, 2014; Upton ve ark., 2012). *Aloe-emodin*in başlıca usarede bulunduğu bilirse de, bazı çalışmalarda jelde de düşük miktarda bulunduğu gösterilmiştir (Nejatzadeh-Barandozi, 2013).

Usaredaki barbaloin miktarının, bitkinin türüne, yaşına ve mevsime göre değişkenlik göstermekle birlikte, kuru ağırlık üzerinden yaklaşık % 10-25 arasında olduğu; yaprak bütünü baz alındığıdaysa bu oranının yaklaşık % 1 olduğu bildirilmiştir (Boudreau, Mellick, ve ark., 2013; Boudreau ve Beland, 2006; M. K. Park ve ark., 1998; T. Reynolds, 1985b; Tom Reynolds, 2004a). Zapata ve arkadaşları, *A. vera*'nın da içinde olduğu 8 *Aloe* türünün fiziksel özellikleri ve kimyasal içeriğinin, mevsimlere göre ne şekilde değiştiğini araştırdıkları bir çalışmada; aloin miktarının 8 türde de kış mevsiminde en az, yaz aylarında ise en yüksek miktarda olduğunu ortaya çıkarmıştır (Zapata ve ark., 2013).

Bazı çalışmalarda *Aloe vera* bitkisinin Hindistan'a özgü, acı olmayan ve bazı bölgelerde sebze olarak kullanılan bir çeşidi daha olduğu belirtilmiş ve acı olan ile acı olmayan *A. vera*'nın içeriğindeki bazı bileşenler karşılaştırılmıştır (Azam, Kumar, ve Pancholy, 2009; Azam, Kumar, Pancholy, ve Patidar, 2012; Pandit ve ark., 2016). Acı olan *A. vera*'nın, acı olmayana göre daha fazla askorbik asit ve fenolik bileşen içerdiği; aloin miktarının da acı olanda, acı olmayana göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (Azam ve ark., 2009; Pandit ve ark., 2016).

### **Kromonlar**

*Aloe* genusunda en bilinen kromon olan aloesin (aloeresin B), bu genusa ait türlerin % 35-46'sında bulunmaktadır. *A. vera*, aloeresin B ile birlikte diğer türevleri olan aloeresin A, aloeresin C ve aloeresin E de içermektedir (Tom Reynolds, 2004a).

Aloesin, aloine göre daha az mevsimsel değişiklik gösterdiği, ısı ve hidrolize karşı daha dayanıklı olduğundan; ve aloin başka bitkilerde de bulunurken, aloesin sadece *Aloe* genusundaki bitkilerde bulunduğundan, aloesinin kalite kontrolü için anahtar bileşen olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (M. K. Park ve ark., 1998).

### Diğer fenolik bileşenler

**Tablo 9.** *Aloe vera*'da bulunan bazı fenolik bileşenlerin miktarları

Bileşen	Park ve ark., 1998	Cardarelli ve ark., 2017	López ve ark., 2013
	<i>A. vera</i> yaprağı (mg/g)	<i>A. vera</i> usaresi (g/100g)	<i>A. vera</i> usaresi (mg/100 g)
Aloin A ve B	1,14	2,81	
İzoaloesin D	0,57		
Aloesin	0,32	1,96	
Aloeresin E	0,071		
Aloe-emodin	0,014	0,042	
Aloenin		0,016	
Kateşin			95
Sinapik asit			54
Kuersetin			34
Mirisetin			19,6
Epikateşin			16,2
Kafeik asit			4,9
Kampferol			4
Vanilik asit			2,3

*A. vera* yaprak kabuğu bölümünün metanollü ekstresiyle yapılan bir analizde, kateşin, epikateşin, sinapik asit, kuersetin, mirisetin, kafeik asit, kumarik asit, vanilik asit gibi fenolik bileşenler içerdđi bulunmuştur (A. López, De Tangil, Vega-Orellana, Ramírez, ve Rico, 2013). Fenolik bileşenlerin bitkide en yüksek oranda usarede bulunduğu bilinse de, jelde de vanilik asit, protokateşik asit, kumarik asit, salisilik asit, fenilpirüvik asit, sinnamik asit gibi fenolik bileşenler olduğu ortaya konmuştur (Nejatzadeh-Barandozi, 2013).

Aloenin, tüm *Aloe* türlerinin % 12'sinde bulunmaktadır (Akira Yagi, 2004). Kaynaklarda genellikle *Aloe arborescens* türüne özgü bir piron türü olarak geçse de (M. K. Park ve ark., 1998), çeşitli çalışmalarda diğer ikincil metabolitlere oranla çok daha az miktarda da olsa *A. vera*'nın da aloenin içerdđi bulunmuştur (Cardarelli ve ark., 2017).

Yine *A. vera*'da bulunan ve yeni bir tür naftelen glikozid olduğu tespit edilen bileşen "aloeveroside A" olarak adlandırılmıştır (Q. Y. Yang, Yao, ve Fang, 2010). Bunlara ek olarak *A. vera* usaresi aldehit ve ketonlar gibi farklı çeşit aromatik bileşenler de içermektedir (Saccù ve ark., 2001). Tablo 9'da *A. vera*'da bulunan bazı fenolik bileşenlerin miktarlarına yer verilmiştir (Cardarelli ve ark., 2017; A. López ve ark., 2013; M. K. Park ve ark., 1998).



#### 4.1.3. Aminoasitler, Glikoproteinler ve Enzimler

*Aloe vera* bitkisinin taze yaprağı yaklaşık % 0,1 oranında protein içermektedir; ancak miktarının düşük olmasına rağmen bitkinin birçok tıbbi kullanım alanı olmasını sağlayan proteinlerin biyolojik aktiviteleri son derece önem taşımaktadır (Y. Park ve Son, 2006). Bitkinin yaprak bütününde kuru ağırlık üzerinden % 6,9 (Ahmed ve Hussain, 2013) ila % 10,5 (Haq ve ark., 2014) oranlarında protein içerdiği, yaprak bölümlerine göre incelendiğinde ise yaprak içi ve jelde, kabuk kısmına oranla daha yüksek miktarda (jel: % 8,9, yaprak içi: % 7,3, kabuk: % 6,3) protein bulunduğu belirtilmiştir (Femenia ve ark., 1999; Upton ve ark., 2012). Bitkide yer alan glikoproteinlerin, yara iyileşmesini ve hücre çoğalmasını destekleyici etkisi olduğu bildirilmiştir (S. Choi ve Chung, 2003).

##### Aminoasitler

Bir çalışmada bitkinin 16 çeşit (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Motykie, Obeng, ve Heggors, 2004); bir diğer çalışmada 17 çeşit aminoasit içerdiği ve toplam aminoasit miktarının yaklaşık % 20'sini argininin oluşturduğu (G. R. Waller ve ark., 1978); başka bir araştırmada ise 18 çeşit aminoasit içerdiği (Rodríguez ve ark., 2010) belirtilmiştir. Bazı kaynaklarda *Aloe vera* bitkisinin insan vücudunun gereksinimi olan 22 çeşit aminoasitten 20'sini ve 8 çeşit esansiyel aminoasitten 7'sini içermekte olduğu bildirilmiştir (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Akev ve ark., 2015; Joseph ve Raj, 2010). Bitki yaprağında bulunan aminoasitler ve kuru ağırlık üzerinden miktarları Tablo 10'da gösterilmiştir (Mahor ve Ali, 2016; Mulu ve ark., 2015; G. R. Waller ve ark., 1978).

##### Glikoproteinler

Lektinler, hücre yüzeylerindeki belirli şeker birimlerine bağlanabilen protein veya glikoprotein yapılı biyomoleküllerdir (Sharon ve Lis, 1972). *Aloe vera*'nın jel dışında kalan kabuk bölümlerinde bulunan ve Aloktin (Aloctin) I ve Aloktin (Aloctin) II olarak adlandırılan lektinler, sırası ile % 5 ve % 4,6 oranında şeker içeren glikoproteinlerdir. Yapılan çalışmalarda *A. vera* lektinlerinin kümeleşerek çökmeyi sağlayıcı (hemaglutinasyon), yara iyileşmesini destekleyici ve mitojenik etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Akev ve Can, 1999; Baruah ve ark., 2016; Kuzuya ve ark., 2004).

**Tablo 10.** *Aloe vera* yaprağında bulunan aminoasit çeşitleri ve miktarları

Aminoasit	Mulu ve ark., 2015	Waller ve ark., 1978
	nMol/mg	μMol/100 g
Metionin	0,02	-
Histidin	0,03	15
Sistein	0,04	-
Tirozin	0,06	28
İzolösin	0,07	65
Fenil alanin	0,08	43
Lösin	0,09	53
Arjinin	0,12	449
Lizin	0,18	53
Prolin	0,25	29
Treonin	0,33	123
Valin	0,36	109
Glutamin	0,83	141
Alanin	0,91	177
Glisin	0,95	67
Serin	1,27	224
Aspartik asit	1,75	237
Asparajin	3,29	344
Glutamik asit	4,7	294

Ayrıca midede asit sekresyonunu azaltarak reflüye karşı koruyucu etki gösterdiği (Y. Panahi, 2015b) ve antitümör etkinlik sergilediği de bilinmektedir (Akev, 2007b).

Aloktin I ve II dışında, bitkinin jel bölümünden de % 82 protein, % 11 şeker içeriği olan glikoprotein yapıda “verectin” isimli lektin elde edilmiştir (Yagi ve ark., 1997). Verectin’in hemaglütinasyon ve mitojenik etkiye sahip olmadığı, ancak yapılan *in vitro* çalışmalarda

dermal fibroblastlarda hücre çoğalmasını artıran etki gösterdiği bulunmuştur (Kuzuya ve ark., 2004; Yagi ve ark., 1997).

Yagi ve arkadaşları tarafından *A. vera* jelinden 29 KDa molekül ağırlığında bir glikoprotein izole edilmiş ve bu glikoprotein hücre çoğalmasını destekleyici özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (A. Yagi ve ark., 1997). Başka bir çalışmada izole edilen bir glikoprotein ise % 58 protein içerdiği, siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği ve tromboksan sentezini azalttığı rapor edilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

Jelden saflaştırılan "alprogen" isimli bir glikoprotein antialerjik etki gösterdiği bildirilmiştir (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Moghbel, Ghalambor, ve Allipanah, 2007).

### **Enzimler**

Enzimler, tüm canlılardaki biyokimyasal reaksiyonlarda katalitik işlevi olan protein yapıdaki özelleşmiş moleküllerdir. Gliksalaz I ve II, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, lipaz, selülaz, karboksipeptidaz, alkalın fosfataz, bradikinaz, aliinaz ve siklooksijenaz enzimlerinin *A. vera'* da bulunduğu bildirilmiştir (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Akev ve ark., 2015; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Mulu ve ark., 2015; Rodríguez ve ark., 2010; Upton ve ark., 2012).

Glikoprotein yapıdaki karboksipeptidazın inflamasyondan kaynaklanan ağrıyı iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Y. Park ve Son, 2006). Bradikinazın ise bölgesel olarak deriye tatbik edildiğinde inflamasyonu azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (Surjushe ve ark., 2008).

#### 4.1.4. Lipidler

*A. vera'* nın lipid içeriği yapağın çeşitli bölümlerinde kuru ağırlığın % 1,8'i (Haque ve ark., 2014) ile % 5,1'i (Femenia ve ark., 1999) arasında değişmektedir. Bitkinin jelinde  $\beta$ -sitosterol, kampesterol, kolesterol, stigmasterol, lofenol, 24-metil-lofenol, 24-etil-lofenol, sikloartanol, 24-metilen-cikloartanol ve lupeol gibi sterol ve triterpenoidlerin bulunduğu belirtilmiştir (Baruah ve ark., 2016; Tanaka ve ark., 2006; Tanaka ve ark., 2015; G. R. Waller ve ark., 1978). *A. vera'*daki sterol ve triterpenoidlerin (lupeol) miktarının incelendiği bir çalışmada kolesterol 10,8; kampesterol 12,4;  $\beta$ -sitosterol 148 ve lupeol 66,1  $\mu\text{mol}/100\text{ g}$  (kuru ağırlık) olarak bulunmuştur (G. R. Waller ve ark., 1978).

Çeşitli kaynaklarda sterol ve triterpenoidler dışında bitkide  $\gamma$ -linoleik asit, araşidonik asit, trigliserit, fosfolipidler ve çeşitli yağ asitlerinin bulunduğu bilgisi yer almaktadır (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Haque ve ark., 2014; Yawei Ni ve Tizard, 2004; Upton ve ark., 2012).

Steroller, analjezik, antiseptik ve güçlü birer antiinflamatuvar ajandır (Mahor ve Ali, 2016).  $\beta$ -sitosterolün anjiyojenezi uyarıcı etkisiyle yara iyileştirmede aktif bir bileşen olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Moon ve ark., 1999; Motykie ve ark., 2004).

#### 4.1.5. Mineraller ve Vitaminler

##### Mineraller

Bitkinin kuru ağırlığının % 24-25'ini minerallerin oluşturduğu belirtilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010). Jeldeki mineraller araştırıldığında, azalan sıralamada demir (Fe), manganez (Mn), potasyum (K), çinko (Zn), vanadyum (Va), sodyum (Na), magnezyum (Mg), bakır (Cu), krom (Cr), kalsiyum (Ca) ve kurşun (Pb) olduğu bulunmuştur (Rajasekaran ve ark., 2005).

**Tablo 11.** *A. vera*'nın yaprak bütünü ve bölümlerine göre mineral oran ve miktarı

Mineraller	Henry, 1979 (ppm)	Femenia ve ark., 1999 (%)			Rajasekaran ve ark., 2005 (mg/2 g)	Zhang ve ark., 2018 (%)
	Y.Bütünü	Kabuk	Yaprak içi	Jel	Jel	Y.Bütünü
Kalsiyum	460	4,48	5,34	3,58	0,141	2,8
Magnezyum	93	0,90	0,76	1,22	0,157	0,6
Potasyum	85	1,84	3,06	4,06	0,397	3,7
Sodyum	51	1,82	1,98	3,66	0,162	0,3
Demir	3,9	0,04	0,04	0,10	3,5	
Çinko	1,0	0,02	0,02	0,02	0,378	
Manganez	0,59				0,631	
Bakır	0,47	0,02	0,04	0,06	0,15	
Kurşun	0,24				0,138	
Krom	0,03				0,146	
Fosfor		0,01	0,01	0,02		0,1

Başka bir çalışmada ise bundan farklı olarak jelde en yüksek oranda bulunan minerallerin sırasıyla potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum olduğu; kabuk ve yaprak içi (kabuk ayrıldıktan sonraki bölümün tamamı) kısmında en fazla miktarda bulunan mineralin ise kalsiyum olduğu bildirilmiştir (Femenia ve ark., 1999). Aynı çalışmada alkol tatbik edilmesinin ardından elde edilen çözünmeyen kısımların mineral oranları incelendiğinde, kabuk, yaprak içi ve jel bölümlerinin tamamında kalsiyumun en fazla oranda bulunan mineral olduğu saptanmıştır.

Yaprak bütününe bakıldığında, çeşitli çalışmalarda kalsiyum (Henry, 1979; Luta ve McAnalley, 2005) veya potasyum (Zhang ve ark., 2018) majör mineral olarak belirtilmiştir. Kabuk, yaprak içi ve jel bölümlerinin kuru ağırlık üzerinden içerdiği mineral oran ve miktarları Tablo 11'de yer almaktadır (Femenia ve ark., 1999; Henry, 1979; Rajasekaran ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2018).

### **Vitaminler**

*A. vera*'da bulunan vitaminler şu şekilde sıralanmıştır: A, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B6, B12, C, E, kolin, folik asit (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Akev ve ark., 2015; Gabriel ve ark., 2015; Rajeswari ve ark., 2012; Rodríguez ve ark., 2010; Sánchez-Machado ve ark., 2017; Sandeep ve Yadav, 2014).

Singh ve arkadaşlarının *A. vera* suyundaki A ve C vitaminlerinin depolanma sürecinde nasıl etkilendiğini araştırdıkları bir çalışmada, A ve C vitaminlerinin depolama süresince azaldığı; ürünlerdeki vitaminin korunmasında A vitamininin için pastörizasyonun, C vitamini içinse kimyasal koruyucuların daha uygun olduğu belirlenmiştir (Singh, Kumar, ve Shalini, 2012).

#### 4.1.6. Organik Asitler

*Aloe vera* yaprak bütünü ve yaprak içi suyunda bulunan katı maddenin yaklaşık % 75'i organik asitler, metal iyonları ve klorürden oluşmaktadır (T. A. Waller ve ark., 2004). Malik asit, katı madde ağırlığının % 11,1 – 40,4 'ünü oluşturan oranı ile yaprak içinde en fazla miktarda bulunan organik asittir. Paez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada jeldeki başlıca organik asidin malik asit olduğu belirtilmiş ancak usarede malik aside rastlanmamıştır. Bununla birlikte, tamamen güneş altında büyüyen *A. vera* bitkisinin yapraklarına nazaran, kısmen gölge ortamda büyüyen bitki yapraklarında daha fazla miktarda malik asit bulunduğu bildirilmiştir (Paez ve ark., 2000). Yaprak içi bölümündeki oranının ise yetiştirme koşullarına bağlı olarak % 5,4 – 8,7 arasında olduğu düşünülmektedir (Yawei Ni ve Tizard, 2004).

Malik asidin, laktik asitten kaynaklı bakteriyel bozulmalara karşı eğilimli olduğundan, malik asit içeriğinin jelin ve yaprak bütününden elde edilen suyun tazeliği ve kalitesi için bir belirleyici olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (Upton ve ark., 2012; T. A. Waller ve ark., 2004). Ayrıca, asitlerin usarede bulunmadığı ve ticari *A. vera* ürün içeriğinin tanımlanmasında kullanılan göstergelerden biri olduğu belirtilmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

Çeşitli çalışmalarda *A. vera*' dan elde edilen taze yaprak jeli, usaresi ve yaprak bütünü suyu ile ticari ürünler incelenmiş ve malik asit dışında, salisilik asit, laktik asit, asetik asit, süksinik asit, fumarik asit ve kinik asit tespit edilmiştir (Yawei Ni ve Tizard, 2004; Paez ve ark., 2000; Rodríguez ve ark., 2010; Upton ve ark., 2012).

Bozzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, taze yaprak jeli ile piyasada bulunan 9 adet konsantre jel tozu ürün, içerdikleri organik asitler bakımından incelenmiştir. Bulgulara bakıldığında, kurutulmuş taze jelde sadece malik asit (% 20,2) ve çok az miktarda fumarik asit (% 0,02) bulunurken; ticari ürünlerde sitrik, laktik ve süksinik asit başta olmak üzere önemli oranlarda organik asit çeşitlerine rastlanmıştır. Sitrik asidin koruyucu olarak işlenmiş ürünlerde sıklıkla kullanıldığı; laktik ve süksinik asidin bakteriyel fermentasyon ve enzimatik bozunma indikatörü olduklarından, iyi kalitedeki bir jel tozunda bulunmaması gerektiği ifade edilmiştir (Bozzi ve ark., 2007).

#### 4.1.7. Diğer Bileşenler

##### **Saponinler**

Suyla karıştırılıp çalkalandığında köpüren, temizleme ve antiseptik özelliği olan saponinlerin, *Aloe vera* jelinde % 3 oranında bulunduğu belirtilmiştir (Akev ve ark., 2015; Mahor ve Ali, 2016; Motykie ve ark., 2004). Saponinlerin ayrıca yara iyileştirmeyi destekleyici özelliği de bildirilmiştir (Motykie ve ark., 2004).

##### **Hormonlar**

*Aloe vera*'da yara iyileşmede etkili olan ve antiinflamatuvar özellik gösteren oksin ve giberellin hormonları bulunmaktadır (Akev ve ark., 2015; Bhuvana ve ark., 2014; Motykie ve ark., 2004; Surjushe ve ark., 2008).

##### **Kumarinler**

*A. vera* bitkisinde de bulunan ve benzopiran bileşikleri olan kumarin türevleri, antioksidan, antidiyabetik, immünomodülatör özelliğe sahiptir (Baruah ve ark., 2016; Tanaka ve ark., 2015). "Aloe dihidroizokumarin", bitkiden izole edilen bir kumarin türüdür (X. F. Zhang ve ark., 2008).



#### 4.2. *Aloe vera* Bitkisinin Farmakolojik Etkileri ve Terapötik Amaçlı Kullanım Alanları

*Aloe vera* bitkisinin çeşitli rahatsızlıklarda tedavi edici olarak kullanılan bölümleri, bitki yaprağının bütünü, damar demetlerinden salgılanan usaresi ve yaprakların etli bölümünde bulunan jelidir. Bitkinin yapraklarının enine kesilmesi sonrasında sızan usare veya lateksi “*Aloe*, *Aloe* suyu, *Aloe* özsuğu” olarak da bilinmektedir. *Aloe vera* jeli ise yaprak içi bölümünün çeşitli mekanik işlemlerle ezilmesi, öğütülmesi ve süzülmesiyle elde edilen renksiz, yapışkan jeldir (Upton ve ark., 2012).

Bitkinin tedavi edici olarak ve ticari amaçlarla kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmaktadır ve tarihte bilinen en eski kayıtlarda sağlık amacıyla kullanımından bahsedilen bitkilerden biridir (Mehta, 2017;Smith ve Steyn, 2004; Upton ve ark., 2012). *A. vera* bitkisinin gerek tarih içinde, gerekse günümüzde kullanıldığı alanlar; tıbbi kullanımı, yiyeceklerde katkı maddesi veya koruyucu olarak kullanımı ve kozmetik amaçlı kullanım olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (*IARC Monographs*, 2015).

Bitkinin yaprağından elde edilen usaresi yüksek dozlarda laksatif olarak veya daha düşük dozlarda stomaşik (mide kuvvelendirici) olarak kullanılmıştır (Sung, 2006). Laksatif amaçla kullanımı, bitkinin bilinen en eski tıbbi kullanım alanıdır (*IARC Monographs*, 2015; Manvitha ve Bidya, 2014). Bitkinin yapraklarından elde edilen jeli ise eski çağlardan beri yara ve yanıklarda, nemlendirici özelliği dolayısıyla kozmetik amaçlarla ve bazı medeniyetlerde mumyalama amaçlarıyla kullanılmıştır (Manvitha ve Bidya, 2014; Mehta, 2017; Sung, 2006).

Buharalı ünlü Türk âlim İbn-i Sîna'nın “*El-Kanun Fi't-tıbb*” (*Tıbbın Kanunu*) adlı eserinin ikinci cildinin “Sabr, Sabır (öd ağacı, sarı sabır, *Alae littoralis*)” bölümünde *Aloe* cinsi ile ilgili çeşitli özelliklere ve kullanımı ile ilgili bilgilere yer verdiği görülmektedir (Kahya, 2014; Yavuz ve ark., 2005). Tıbbi amaçla kullanılan bölümü “*Rengi sarı ile kırmızı arasında olan donmuş bir usaredir.*” şeklinde tarif edilerek bitkinin görünüşü, fiziksel ve yapısal özellikleri, çeşitli hastalıklarda kullanımı belirtilmiş, ishal yapıcı, gaz giderici, darbe ve yara izleri ile şişlikleri iyileştirici, saç dökülmesini engelleyici özelliklerinden bahsedilmiştir. Ayrıca cerahatlerde, mide ve eklem ağrılarında, göz yaraları ve ağrılarında ve basurda hangi şekilde kullanılacağına ayrıntılı olarak yer verilmiştir (Kahya, 2014).

**Tablo 12.** *Aloe* cinsinin tarih boyunca tıbbi kullanım alanları

<b>M.Ö. 4000</b>	Eski Mısır'da "ölümsüzlüğün kutsal bitkisi" olarak kayıtlara geçirilmiş ve cenaze törenlerinde firavunlara hediye olarak sunulmuştur.
<b>M.Ö. 2200</b>	Bir Sümer kil tabletinde <i>Aloe</i> 'nin tıbbi kullanımına dair en eski kayıt bulunmuştur.
<b>M.Ö. 1550</b>	Bilinen en eski tıbbi çalışmalardan biri olan <i>Ebers Papirüsü</i> 'nde <i>Aloe</i> 'nin dâhili ve harici kullanımının sağlığa yararlarından bahsedilmiştir. Bitkinin başka maddelerle karıştırılmasıyla oluşturulan dâhili veya harici kullanılacak 12 reçeteye yer verilmiştir.
<b>M.Ö. 356-323</b>	Rivayete göre Büyük Iskender, Asya'ya <i>Aloe perryi</i> ticaretini güvence altına almak ve askerlerinin yaralarını iyileştirmede kullanmak amacıyla, en kaliteli <i>Aloe</i> türlerinin bulunduğu alan olarak bilinen Yemen'e bağlı Socotra Adası'nı fethetmiştir.
<b>M.Ö. 50-51</b>	Sarısabır, başlıca etkisi laksatif olarak batı tıp dünyası tarafından tanınmaya başlamıştır. Güzellik amacı ile kullanılmasından dolayı Mısırlılarca "Kleopatra'nın bitkisi" olarak anılmıştır.
<b>M.Ö. 27 – M.S. 14</b>	Augustus'un hüküm sürdüğü dönemde <i>Aloe vera</i> Greko-Romen tıbbına girmiştir.
<b>M.S. 1. yy</b>	" <i>Aloe</i> " İncil'de mür ( <i>Commiphora myrrha</i> ) bitkisiyle birlikte Hz. İsa'nın bedenine sürülerek takdis etmekte kullanılan bitki olarak geçmektedir.
<b>M.S. 41-68</b>	Dioscorides, <i>Aloe vera</i> 'nın farmakolojik etkileriyle ilgili ilk derinlemesine incelemenin yer aldığı " <i>De Materia Medica</i> "sında, bitkinin 19 farklı kullanım alanı ve etkisinden bahsetmiştir.
<b>M.S. Yaklaşık 77-79</b>	Yazar Pliny ( <i>Pliny the Elder</i> ) tahminen M.S. 77-79 yılları arasında yazdığı eseri <i>Naturalis Historia</i> 'da sarısabırın cüzzam yaraları için kullanıldığını ve cilt yüzeyine uygulandığında terlemeyi azalttığını bildirmiştir.
<b>618-907</b>	<i>Aloe vera</i> , Çin'de hem dermatitler için topikal olarak hem de oral olarak kullanılmıştır.
<b>700-800</b>	Çin'deki Song Hanedanı'nın resmi <i>Materia Medica</i> 'sında Çin tıp literatüründeki <i>Aloe vera</i> 'ya ait ilk kayıt bulunmaktadır. Kitapta sinüzit, ateş, deri rahatsızlıkları ve çocuklarda görülen nöbetlerin tedavisi için yaprakların bütün olarak kullanıldığı tarif edilmiştir.

Tablo 12.'nin devamı

9. yy	<i>Aloe'</i> den Anglo-Sakson tedavi kitaplarında (" <i>leech books</i> ") bahsedilmiştir.
14. – 16. yy	Avrupa'da sarısabırın müshil olarak ve yaralar ile çeşitli cilt rahatsızlıklarının topikal tedavisinde kullanıldığı düşünülmüştür.
1492	Christopher Columbus Yeni Dünya'ya yelken açmasının ardından günlüğüne " <i>Her şey yolunda, Aloe yanımızda (All is well, Aloe is on board)</i> " yazmış, Amerika'ya <i>Aloe'</i> yi tanıtmıştır.
1610	Kore'de " <i>Nohwe</i> " olarak bilinen bitkinin bu ülkedeki bilinen ilk yazılı kayıtları, Hur Joon'un " <i>Donguebogam</i> " adlı ansiklopedik tıp kitabında geçmektedir.
1650-1742	<i>Aloe vera</i> Londra'ya ilk kez ithal edilmiş ve " <i>Barbados aloe</i> " ismi ile Londra Farmakopesi (London Pharmacopoeia)'ne (1650) ve 1742'de Londra Kodeksi (London Dispensatory) 'ne girmiştir.
1700'e kadar	Sarısabır, Karayip Adaları, Merkez ve Güney Amerika'ya tamamen yayılmıştır. Özellikle Karayip Adaları'ndan Barbados ve Curacao Adalarında bitki ticari mahsül olarak yetiştirilmiştir.
1650' den günümüze	<i>Aloe usaresi</i> (lateksi) dünya çapındaki farmakopelerin çoğuna girmiştir.
1720	Linnaeus bitkiyi bilimsel olarak <i>Aloe vera</i> şeklinde isimlendirmiştir (" <i>gerçek aloe</i> " İng. " <i>true aloe</i> ")
1768	Nicolaas Laurens Burman, <i>Aloe vera</i> bitkisini ayrı bir tür olarak kabul etmiş ve kitabında bu şekilde geçmiştir. Yaklaşık on gün sonra Philip Miller bitkiyi <i>A. barbadensis</i> olarak sınıflamış; yayın tarihi önce olan kitapta geçen isimlendirme kabul edilerek, " <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f." şekilde kullanımı benimsenmiştir.
1810-1820	Çeşitli <i>Aloe</i> preparatları Massachusetts ve Birleşmiş Devletler Farmakopesi (United States Pharmacopeia-U.S.P)' ne girmiş, USP'de <i>Aloe vera</i> pürgatif ve cilt koruyucu olarak listelenmiştir.
1851	Edinburglu kimyagerler Smith ve Smith <i>Aloe'</i> den katartik (müshil/bağırsak boşaltıcı) biz öz elde etmiş ve " <i>aloin</i> " diye isimlendirmişlerdir.
1867	<i>A. barbadensis</i> (syn. <i>A. vera</i> ) " <i>suyu</i> " İngiliz Farmakopesi (British Pharmacopoeia) ' ne girmiştir.

**Tablo 12.**'nin devamı

<b>1886</b>	Japon halkı arasında “ <i>doktoru gereksiz kılan bitki</i> ” (İng. “ <i>the plant to make a doctor needless</i> ”) olarak anılan <i>Aloe vera</i> , bir drog olarak tanımlanarak Japon Farmakopesi (Japanese Pharmacopoeia)'nin ilk baskısında yer almıştır.
<b>1912</b>	Florida’da Birleşmiş Devletler (US)’in ilk ticari <i>Aloe vera</i> tarlası açılmıştır.
<b>1935</b>	Colins ve Colins’in <i>Aloe vera</i> ’nın radyasyon yanıklarının tedavisi ettiğine dair raporu, <i>Aloe vera</i> ’nın çeşitli deri rahatsızlıklarındaki olası yararlarına dair modern araştırmaların yapılmasına ilham vermiştir.
<b>1958</b>	Kore’de <i>Aloe</i> (suyunun ekstresi) resmen bir drog olarak tanımlanarak Kore Farmakopesi (Korean Pharmacopoeia-K.P.)’nin ilk baskısında yer almıştır.
<b>1959</b>	<i>Aloe</i> , FDA’nın onaylanmış gıda katkı maddeleri listesine eklenmiştir.
<b>1975’ten günümüze</b>	<i>Aloe</i> “suyu” (yapraklardan sıyan) Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopoeia)’ne eklenmiştir.
<b>Günümüz</b>	Türkiye’de 2016 yılında yayınlanan Türk Farmakopesi II (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu) ve 2018 yılında yayımlanan Türk Farmakopesi 2017’de <i>Aloe vera</i> usaresi, <i>Aloe capensis</i> usaresi ve bu iki türün standart kuru ekstresi yer almaktadır. <i>Aloe vera</i> yapraklarından elde edilen bazı ürünlerin Avustralya, Kanada, Hindistan ve diğer bazı ülkelerde besin takviyesi olarak kullanımı ve kozmetik ürünler ile gıdalara eklenmesi, ülkelerin ilgili otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

*Aloe* cinsi ve *Aloe vera*’nın geçmişten günümüze kullanımı ve tarihçesindeki önemli olayların yer aldığı zaman çizelgesi Tablo 12 ’de yer almaktadır (Akev ve ark., 2015; Manvitha ve Bidya, 2014; Mehta, 2017; Sung, 2006; TİTCK, 2016, 2018; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), 2019; Upton ve ark., 2012)

#### 4.2.1. Halk Arasında Geleneksel Kullanımı

Bitkinin, antik uygarlıklardan bu yana çok geniş kullanım alanı mevcuttur (Sánchez-Machado ve ark. 2017). Bitkinin kullanımından bahseden bilinen en eski kaynak, bitkinin hazımsızlıkta, yara ve yanık tedavilerinde kullanıldığından bahseden Ebers Papirüsleridir (Çandöken, 2008). Çeşitli kitap, monograf ve farmakopelerde yer alan, farklı ülkelerde halk arasındaki farklı kullanım alanları kaynaklarıyla birlikte Tablo 13'te belirtilmiştir.

**Tablo 13.** *Aloe vera*'nın halk arasında geleneksel kullanım alanları

<b>Kullanım alanı</b>	<b>Kaynak</b>
<b><i>Aloe lateksi ("Aloe"):</i></b> Seboreik dermatit, peptik ülser, tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve kan şekerinin düşürülmesinde	<i>WHO Monographs</i>
<b><i>Aloe jeli:</i></b> Akne, hemoroid, sedef, anemi, glokom, peptik ülser, tüberküloz, körlük, seboreik dermatit ve mantar enfeksiyonları	
Kabızlıkta, küçük yara ve kesiklerin iyileştirilmesinde	<i>FFD Monografları</i>
<b><i>Aloe jeli:</i></b> (Harici kullanım) Haşlanarak oluşan yanıklar, enfeksiyonlar, tahriş ve sıyrıklar, kanser (lapa olarak kullanım), sedef, cilt irritasyonları, UV radyasyon hasarı (yumuşatıcı etki), kozmetik amaçlı nemlendirici, güneş koruyucu, saç bakımı amaçlarıyla kullanılır. Bunlardan farklı olarak; <ul style="list-style-type: none"><li>Hindistan'da; Ayurveda'da böcek ısırıkları ve göz rahatsızlıklarında</li><li>Meksika'da; apselerin üzerine sürülür</li><li>Dominik Cumhuriyeti'nde; Çocukların parmak emmelerine engel olmak için parmaklarına, av sırasında beden kokusunun duyulmaması için tüm vücuda sürülür</li></ul>	<i>American Herbal Pharmacopoeia</i>
<b><i>Aloe yaprak suyu ("leaf juice"):</i></b> Hindistan, Pakistan, Afrika, Karayipler, Orta ve Güney Amerika ve Güney Pasifiklerde kullanıldığı bildirilmiştir.	
<b>Dâhili kullanım alanları:</b> Konstipasyonda laksatif olarak, diyabet, öksürük, boğaz ağrısı, böbrek ağrıları, sindirim problemleri, mide ülseri, sarılık durumlarında, zor doğumlarda rahatlatıcı olarak kullanılır. <ul style="list-style-type: none"><li><i>Aloe vera</i> suyu, romla karıştırılarak gaz giderici olarak; şeker eklenerek astım vd. bronşial rahatsızlıklarda; sütle karıştırılarak</li></ul>	

<p>çocuklarda dizanteride kullanılır.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayurveda'da; Kan dolaşımı için tonik olarak, ekskretuar (salgı çıkaran), sindirimi rahatlatıcı olarak ve kadın üreme sisteminde, ateş, konstipasyon, obezite, inflamatuvar deri rahatsızlıkları, konjunktivit, lenf bezi iltihabı, sarılık ve hepatit, adet düzensizliği ve tümörlerde kullanılır.</li> <li>• Karayipler'de; Kabuğu soyulmuş <i>Aloe vera</i> yaprağı ve suyu, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, konstipasyon ve "kanı iyi tutmak" (<i>İng. "to keep the blood good"</i>) için tuzlu veya tuzsuz olarak tüketilir.</li> <li>• Dominik Cumhuriyeti'nde; uterus fibroidlerinde, adet düzensizliğinde, düşük ilacı olarak ve "bedeni arındırma" için kullanılmaktadır.</li> </ul>	<p><i>American Herbal Pharmacopoeia</i></p>
<p>Antik çağ (Mezopotamya, Mısır, Yunan, Çin) uygarlıklarında bilinen en eski kullanım alanı laksatif etkisidir.</p>	<p><i>IARC Monographs</i></p>
<p><b>Aloe jeli:</b> Yanıklar, baş ağrısı (göz kapaklarına uygulanarak kullanım), kan pıhtılaşmasının önlenmesi (dâhili kullanım)</p> <p><b>Aloe özü ("leaf pulp"):</b> Soğuk algınlığı, konjunktivit, romatizma, basur</p> <p><b>Aloe yaprak suyu ("fresh juice"):</b> Ateş, karaciğer hastalıkları, lokal enfeksiyonlar, tümörlerin iyileştirilmesi, boğaz ağrısı, bağırsak parazitleri (suyunun ekstresi)</p>	<p><i>Sri Lankan Plant Monographs</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anal fissür varlığında rektum ameliyatı sonrası rahatlama amacıyla kullanılır.</li> <li>• Avrupa'da halk arasında sindirim sistemine etkisinden dolayı kullanılır.</li> <li>• <u>Çin tıbbı:</u> En yaygın kullanımı mantar hastalıkları içindir.</li> <li>• <u>Hint tıbbı:</u> Mide tümörü, konstipasyon, kolik, cilt rahatsızlıkları, amenore, parazitler ve enfeksiyonlarda kullanılır.</li> </ul>	<p><i>PDR Herbal Monographs</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Bolivya:</u> Taze yaprak suyu (usare) yanıklar ve yaralar için analjezik (ağrı kesici) ve oral olarak da laksatif amaçlı kullanılır.</li> <li>• <u>Brezilya:</u> Taze usare antihelmintik ve ateş düşürücü olarak oral yolla alınır. Kurutulmuş köklerin infüzyonu kolik tedavisinde kullanılır.</li> <li>• <u>Kanarya Adaları:</u> Olgunlaşmamış taze meyvelerin suyu antiastım ve pürgatif etkili olarak oral yoldan alınır. Usarenin infüzyonu ise laksatif, tenya ilacı ve diş çürükleri için tüketilir.</li> <li>• <u>Çin:</u> Usarenin sıcak su ekstresi emenagog olarak tüketilir.</li> <li>• <u>Küba:</u> Yaprak pulpunun suyla yapılan ekstresi emenagog (adet kanamasını uyarıcı) olarak kullanılır.</li> <li>• <u>Mısır:</u> Taze usare vajina içine uygulanarak (cinsel ilişki sonrası) doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmaktadır.</li> <li>• <u>İngiltere:</u> Kurutulmuş yapraklar ve <i>Zingiber officinalis</i> (zencefil)</li> </ul>	<p><i>Medicinal Plants of the World Vol. 1</i></p>

gibi birkaç bitkiden oluşan karışımının sıcak su ekstresi amenore için oral olarak alınır.

- **Guatemala:** Kurutulmuş yaprakların sıcak su ekstresi harici olarak yaralar, ülserler, ezikler, iltihaplar, deri döküntüleri, erizipel (yılancık enfeksiyonu), dermatit, inflamasyon, deri döküntüleri, apse, fronkül (kan çıbanı) ve sıraca hastalıklarında kullanılır.
- **Hindistan:** Kuru yaprakların dekoksyonu düşük yapmak için; kurutulmuş yaprak suyu (usaresi) emenagog olarak oral yolla tüketilir. Köklerin dekoksyonu oral olarak zührevi hastalıklarda ve harici olarak yaraların iyileştirilmesinde kullanılır. Olgunlaşmamış taze meyvelerin suyu müshil olarak ve ateşlenmede oral yolla alınır. Yaprak pulpu kadınlar tarafından gebelik önleyici olarak oral yolla 10 gün boyunca düzenli tüketilir.
- **Malezya:** Usarenin sıcak su ekstresi kolekog (safra salgılanmasını artırıcı) ve emenagog olarak oral yolla alınır.
- **Meksika:** Yaprakların gövdesinden elde edilen taze su diyabet için; kurutulmuş yaprakların infüzyonu ülseri tedavi etmek için tüketilir.
- **Peru:** Taze yaprakların sıcak su ekstresi astım için, müshil ve antivenin (yılan zehrinin panzehiri) olarak ağızdan alınmaktadır.
- **Porto Riko:** *Aloe vera*'nın taze yaprak pulpu ve *Genipa americana* meyvesinin pulpu kullanılarak yapılan içecek, soğuk algınlığında kullanılan yaygın bir tedavidir.
- **Suudi Arabistan:** Bitkinin toprak üstü kısımlarının sıcak su ekstresi oral yolla karaciğer şikayetleri ve hemoroid için, emetik (kusmayı sağlayıcı) ve antipiretik (ateş düşürücü) olarak, tümör karşıtı, büyümüş dalak için, soğutucu ajan ve müshil olarak, diyabet, deri hastalıkları ve astımda kullanılmaktadır.
- **Tayvan:** Kurutulmuş yaprakların dekoksyonu hepatit tedavisinde oral olarak kullanılmaktadır.
- **Tunus:** Kurutulmuş yaprakların sıcak su ekstresi diyabet için ve venöz dolaşım problemlerinin tedavisinde oral olarak alınmaktadır. Ekstre, harici olarak egzamanda kullanılır.
- **Amerika Birleşik Devletler:** Taze yaprak suyu dâhili olarak mide ülserinde, harici olarak yaralarda kullanılır. Yaprakların sulu ekstresi harici olarak böcek ısırıkları, miyopati, artrit, bölgesel ülserler ve diğer cilt durumlarında kullanılır. Sıcak suyla yapılan ekstresi menstruel akışı artırmak için oral olarak alınır.

#### 4.2.2. Kimyasal Bileşenlerin Biyolojik Aktiviteleri

**Tablo 14.** *A. vera*'da bulunan bileşenlerin biyolojik aktiviteleri ve işlevleri

<b>Kimyasal Bileşen</b>	<b>Biyolojik aktivitesi ve işlevi</b>
<b>Aminoasitler</b>	İnsan vücuduna gerekli olan 8 esansiyel aminoasitten 7'sini içerir
<b>Antrakinonlar</b>	Laksatif, antibakteriyel, antimikrobiyal, analjezik, antitümör, antioksidan, hücre çoğalması, sitotoksik
<b>Enzimler</b>	Sindirim, serbest radikal nötralizasyonu, topikal antiinflamatuvar,
<b>Glikoproteinler</b>	Yara iyileşmesi, antialerji, hücre çoğalması/yenilenmesi
<b>Hormonlar</b>	Yara iyileşmesi ve antiinflamatuvar etki
<b>Karbonhidratlar</b>	Antiinflamatuvar, antiviral, immünmodülatör, antimikrobiyal, antitümör, hematopoez, retiküloendotelyal (makrofaj sistemi), cilt için kullanım (nemlendirici, kozmetik vb.)
<b>Kromon glikozitleri</b>	Antiinflamatuvar, antitümör, laksatif, sitotoksik, antioksidan, melanin sentezi inhibisyonu (aloesin)
<b>Lektinler</b>	İmmünostimülan, yara iyileşmesi
<b>Lignin</b>	Topikal kullanılan preparatlarda, içerikteki maddelerin deri yüzeyinden iç kısma etki düzeyini artırır
<b>Mineraller</b>	Besin ögesi
<b>Salisilik asit</b>	Analjezik
<b>Saponinler</b>	Temizleme, köpürme ve antiseptik
<b>Steroller</b>	Antiinflamatuvar, karaciğer koruyucu, antiseptik ve analjezik, antidiyabetik, anjiyojenik
<b>Vitaminler</b>	Besin ögesi, antioksidan



Yaprak bütününde yer alan kimyasal bileşenlerin biyolojik aktiviteleri dolayısıyla, *A. vera* çeşitli terapötik amaçlarla kullanılmaktadır. Bitkideki tedavi edici özelliklerin çoğu jelde bulunan polisakkaritlere dayandırılrsa da, bitkinin çok yönlü faydalı özelliklerinin yaprağın bütününde yer alan bileşenlerin sinerjik etkisinden kaynaklandığı; yaprak bütününe farmakolojik etkinliğinin, yaprak kısımları veya bileşenlerine göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Eshun ve He, 2004; Radha ve Laxmipriya, 2015).

Bitkide bulunan ve önceki bölümlerde detaylı şekilde açıklanmış olan kimyasal bileşen türlerinin çeşitli çalışmalarla saptanmış olan biyolojik aktiviteleri Tablo 14'te yer almaktadır (Akev ve ark., 2015; Baruah ve ark., 2016; S. Choi ve Chung, 2003; Sahu ve ark., 2013; Tanaka ve ark., 2015; X. F. Zhang ve ark., 2008). Tabloda özetlenen bilgilere göre, antrakınonlar laksatif özellikleri ile öne çıkarken, cilt için kullanımda ve yara iyileşmesinde karbonhidratlar, glukoproteinler ve hormonların etkili olduğu görülmektedir.

Polisakkaritler ve lektinlerin immün sistemi uyarıcı ve geliştirici etkisi olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında antiinflamatuvar etkinin enzimler, hormonlar, karbonhidratlar, kromon glikozitleri ve steroller tarafından oluşturulduğu; antrakınonlar, kromonlar ve karbonhidratların da antikanser/antitümör özelliğe sahip olduğu görülmektedir.

#### 4.2.3. Farmakolojik Etkileri

*Aloe vera* bitkisinin yapraklarının içerdiği kimyasal bileşenlerin biyolojik aktiviteleri sayesinde, çeşitli farmakolojik etkileri ve kullanıldığı alanlar bulunmaktadır. Tablo 15’te çeşitli ülkelerde kullanılan farmakope ve monografelerde bahsedilmiş olan bitkinin tedavi amaçlı kullanılan bölümleri ve kullanım alanları gösterilmiştir (Arambewela ve Alagiyawanna, 2006; Demirezer ve ark., 2007; EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017; ESCOP Monographs, 2014; European Pharmacopoeia Commission, 2008; Government of Canada, 2008a, 2008b; Gruenwald ve ark., 2000; *IARC Monographs*, 2015; *The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition (JP XVII) (English version)*, 2016; The Indian Pharmacopoeia Commission, 2007; TİTCK, 2018; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999).

**Tablo 15.** Bitkinin bazı monograf ve farmakopelerde geçen bölümleri, farmakolojik etkileri ve kullanım alanları

Kaynak	Bitki bölümü	Belirtilen etki ve kullanım alanı
<b>Türk Farmakopesi 2017</b> “Sarı sabır, Barbados”	Yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş usaresi Standart kuru ekstresi	(Belirtilmemiş)
<b>FFD Monografı</b> “ <i>Aloe vera</i> (Sarısabır)”	Usare Jel Yaprak bütünü	Laksatif, sitotoksik aktivite, mide ve bağırsak ülserlerine etki İmmünostimülan, immünmodülatör, yara iyi edici etki, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antitümör, radyoterapi yan etkilerine karşı etki, sitotoksik aktivite, radikal süpürücü, hipoglisemik, antidiyabe-tik Parazitlere karşı aktivite, karaciğer koruyucu aktivite
<b>European Pharmacopoeia 7.0</b> “ <i>Aloes, Barbados</i> ”	Yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş usaresi Standart kuru ekstresi	(Belirtilmemiş)

Tablo 15 'in devamı

<b>ESCOP Monographs</b> "Aloe Barbadensis"	Yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş usaresi	Konstipasyonda (kısa süreli) kullanım
<b>European Medicines Agency (EMA) Herbal Monograph</b> "Aloe barbadensis Mill."	Bitkinin özü (usare) Bitkisel preparatlar Kuru ekstresi	Konstipasyon
<b>United States Pharmacopoeia</b> "Aloe"	Kurutulmuş usare	(Belirtilmemiş)
<b>American Herbal Pharmacopoeia</b> "Aloe vera leaf" "Aloe vera leaf juice" "Aloe vera inner leaf juice"	Aloe vera jeli	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jelin topikal olarak yara, sıyrık, kesik, inflamasyon, mantar, sedef, cilt irritasyonları, dermatit, genital herpes, güneş yanıkları ve UV radyasyon hasarında kullanımı, kozmetik amaçlı ve cilt için yumuşatıcı olarak kullanımı</li> <li>Jelin dâhili olarak ülseratif kolit ve interstisyel sistitte kullanımı ile antiinflamatuvar, antioksidan, karaciğer koruyucu, hipoglisemik, immünmodülatör, yara iyileştirici ve yağ metabolizmasını hızlandırıcı etkisi</li> </ul>
	Aloe vera usaresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usarenin dâhili olarak konstipasyon, ülser, irritabl bağırsak sendromu, ateroskleroz, hiperlipidemi, diyabet ve HIV enfeksiyonunda geleneksel kullanımı</li> </ul>
	Aloe vera yaprağı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaprak bütününden elde edilecek preparatların antibakteriyel, antifungal ve bazı enzim aktiviteleri</li> </ul>
<b>WHO Monographs</b> "Aloe" "Aloe vera Gel"	Usare Jel	Kısa süren konstipasyon durumunda kullanımı Yaralar, yanık, morarma, sıyrık, inflamatuvar cilt rahatsızlıkları, radyasyon yanıkları, nemlendirici olarak çeşitli kozmetik ürünlerinde kullanımı
<b>IARC Monographs</b> "Aloe vera"	Jel ekstresi Yaprak ekstresi Dekolorize yaprak ekstresi Usare	(Kullanımı; tıbbi, kozmetik ve yiyecek olarak ayrılmış.) Laksatif etki, hafif yaralar, yanıklar, ezikler, inflamatuvar deri rahatsızlıklarında kullanımı, acı tat verici olarak içeceklerde kullanımı, kozmetik amaçlı nemlendirici, yumuşatıcı olarak cilt ve saçta kullanımı

Tablo 15 'in devamı

<b>PDR Herbal Monographs</b> "Aloe barbadensis/ capensis/ vera"	Kurutulmuş usare	Laksatif, antibakteriyel, antiviral, antineoplastik (antikanser), immünmodülatör, antitrombotik etki, sedefte kullanım, topikal kullanımda analjezik ve antiinflamatuvar, yara iyileştirici
<b>Health Canada-Monographs</b> "Aloe vera"	Usare (Oral) Jel (Topikal)	Laksatif Güneş yanıkları, yaralar, kesikler, hafif düzeyde deri irritasyonları
<b>Indian Pharmacopoeia</b> "Aloes"	Kurutulmuş usare	(Belirtilmemiş)
<b>The Ayurvedic Pharmacopoeia of India</b> "Kanyasara"	Kurutulmuş usare	(Belirtilmemiş)
<b>Japanese Pharmacopoeia 17th Ed. (JP XVII)</b> "Aloe"	Kurutulmuş usare	(Belirtilmemiş)
<b>Sri Lankan Medicinal Plant Monographs</b> "Aloe vera"	Jel Usare	Antiinflamatuvar, yara iyileştirme, antioksidan, antitümör, antidiyabetik, hepatik kolesterolü düşürücü, antimikrobiyal, radyasyondan koruyucu, immünmodülatör ve immünoestimulan, hamilelikte düşük yapıcı, analjezik, antipiretik, saç büyümesini uyarıcı etki, irritabl bağırsak sendromu ve ülserde kullanım

Aloe türlerine ait bazı farmakolojik etkilerin gerçekleşme mekanizmalarından bazıları ise Tablo 16'da gösterilmiştir (Mascolo ve ark., 2004).

**Tablo 16.** *Aloe* türlerinin gösterdiği bazı farmakolojik etkilerin mekanizmaları

<b>Etki</b>	<b>Mekanizma</b>
<b>Laksatif</b>	Platelet aktive edici faktörü (PAF) yükseltir Siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyesini yükseltir Mukozal geçirgenliği artırır
<b>Yara iyileştirme</b>	Fibroblast ve bağ doku oluşumunu destekler Onarım sürecini ve epitel doku gelişmesini destekler
<b>Antikanser</b>	Makrofajlar aracılığıyla sitokinezi ve tümör nekroz faktörün (TNF) üretimini stimüle eder Apoptozu uyarır
<b>Antiinflamatuvar</b>	Histamin ve bradikinin oluşumunu engeller Bradikinin aktivitesini inhibe eder Eikozanoid oluşumunu inhibe eder Polimorfonükleer (PMN) lökosit (granülosit) infiltrasyonunu inhibe eder Histamin oluşumunu inhibe eder
<b>Antibakteriyel</b>	Bakteri büyümesini inhibe eder
<b>Antiviral</b>	Sitotoksik T hücrelerin üretimini ve fonksiyonunu artırır Viral glikoproteinlerin glikozilasyonunu inhibe eder
<b>İmmünmodülatör</b>	Nitrik oksit ve sitokinlerin üretimini artırarak makrofajı stimüle eder, fagositozu artırır Dolaşımdaki monosit ve makrofajların sayısını artırır
<b>Antidiyabetik</b>	İnsülinin salınımını veya sentezini uyarır
<b>Antipsoriatik</b>	Hücrelerin oksijen tüketimini inhibe eder İntraselüler boşluğun alanını azaltır Mitokondriyal hasarı uyarır Hücre bölünmesini geciktirir

#### 4.2.3.1. Laksatif Etkisi

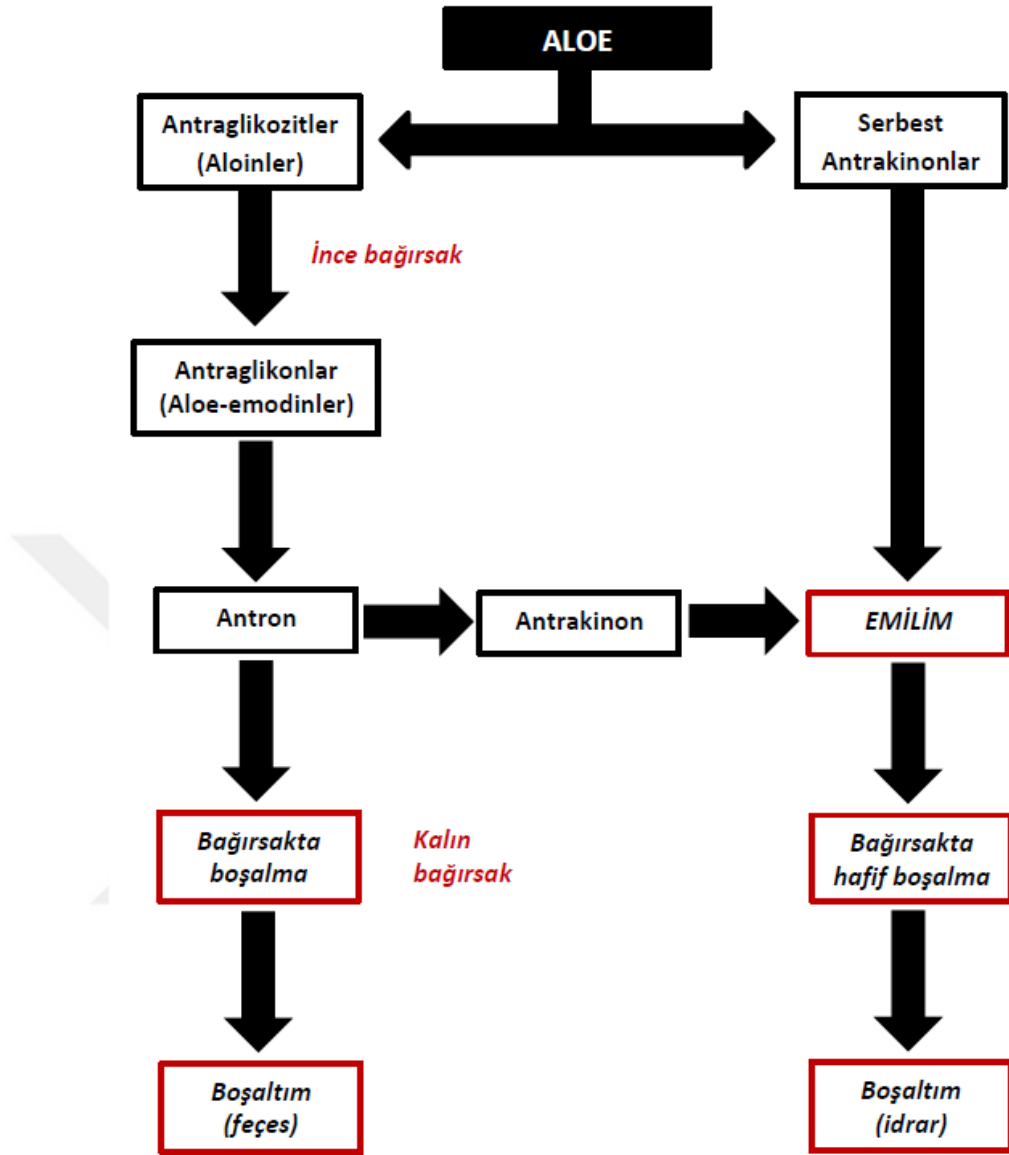
*Aloe vera* usaresi; antron, antrakinin, serbest antron, diantron ve az miktarda serbest antrakininler gibi antrasen bileşenlerinin karışımını içermektedir (Brusick ve Mengs, 1997). Laksatif etkiye sahip olan *A. vera* usaresinin geleneksel olarak oral yolla konstipasyonda kullanımı, M.S. birinci yüzyılda Klasik Yunan'da kullanımının anlatıldığı ilk kayıtlara kadar uzanmaktadır (Boudreau ve Beland, 2006; Mascolo ve ark., 2004). Bitkinin laksatif etkisi ve konstipasyonda kullanımı, Tablo 15'te de görüleceği gibi, dünya çapında kullanılan birçok monografta başlıca bahsedilen özelliğidir.

#### **Etki Mekanizması ve Yapılan Çalışmalar**

*A. vera* usaresindeki majör C-glikozitleri barbaloin (aloin A) ve izobarbaloin (aloin B) metabolitleri usarenin insanlar ve bazı hayvanlar üzerindeki katartik etkisinden sorumlu temel ajanlardır (Boudreau ve Beland, 2006). Ancak usarenin insanlardaki kuvvetli laksatif etkisinin aksine, fareler ve ratlarda daha az etkili olduğu ve bununla birlikte barbaloinin laksatif etkisinin bireyler arası farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Ishii, Hisayuki, ve Takino, 1993).

Hem barbaloin hem de izobarbaloin kendi hallerinde laksatif olarak inaktif durumdadır (Boudreau ve Beland, 2006). Oral yolla vücuda alınan aloin A ve B, gastrointestinal sistemin üst bölümlerini sindime uğramadan geçer ve bağırsak florasında bulunan bakteriler tarafından aloe-emodin-9-antron ve aloe-emodin formuna ve diğer metabolitlere ayrıştırılır (Boudreau ve Beland, 2006; Che, Akao, Hattori, Kobashi, ve Namba, 1991; Hattori ve ark., 1988). *Eubacterium* sp. insan bağırsağında bulunan bir anaerob bakteri türü olup, barbaloini metabolize ettiği ve diyareyi tetiklediği gösterilmiştir (Che ve ark., 1991).

Kolonda bakteriler tarafından glikosidazla C-glikozidik bağın ayrılması sonucu açığa çıkan aloe-emodin hızla metabolize olur; bunun için biyoyararlanımı düşüktür (neredeyse %10'un altında) ve yarılanma ömrü yaklaşık 48-50 saattir (Mascolo ve ark., 2004). Diyare genellikle kalın bağırsağın su içeriğindeki ve/veya peristaltik hareketindeki artış ile tetiklenmektedir. *A. vera* usaresindeki antrakininler bağırsaklarda mukus sekresyonunu uyarır, intestinal su içeriğini ve peristaltik hareketleri artırır ve bu şekilde laksatif etkiyi gerçekleştirir (Boudreau ve Beland, 2006; Sahu ve ark., 2013).



Su ve sodyumun yeniden emilimini azaltır, kalın bağırsakta hareketliliği uyarır ve böylece kolon transitini hızlandırır

Mukus ve klorür salınımını uyarması, sıvı salınımının artmasıyla sonuçlanır

Kolon nöronlarını direk ve prostoglandinler aracılığıyla dolaylı olarak uyarması, kolonda hareketliliğin artmasını sağlar

Şekil 3. Aloe usaresinin laksatif etki mekanizması

Şekil 3'te *A. vera* usaresinin içerdiği bileşenlerin gösterdiği laksatif etki mekanizmaları şematize edilmiştir (ESCOPE Monographs, 2014; Mascolo ve ark., 2004).

Beslenmenin de *A. vera* usaresinin laksatif etkisi üzerinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Barbaloinin, aloe-emodin-9-antron'a dönüşme metabolizmasını demir tuzları ve demirden zengin et içeren diyetler teşvik ederken; tahıllar ve kompleks karbonhidratlar düşürmektedir (Koch, 1996).

Bunlara ek olarak tek başına antronların; antron karışımlarına veya antron - antrakinin karışımlarına kıyasla daha düşük purgatif aktivite sergiledikleri ve bundan hareketle aloe-emodin ve rhein gibi barbaloin metabolitlerinin sinerjik olarak laksatif etki ortaya çıkardığı belirtilmiştir (T. Yagi ve Yamauchi, 1999).

Ishii ve arkadaşları tarafından *A. vera*'nın katartik etki mekanizmasının anlaşılması amacıyla yapılan bir çalışmada, çekum yoluyla farelere bir miktar barbaloin verilerek, etkisi 9 ve 15 saatlik periyotlarla saat başı kontrol edilmiştir. Barbaloinin verilmesinden sonra 7 saat boyunca (en yüksek miktar 4. saatte olmak üzere) kalın bağırsakta aloe-emodin-9-antron üretimi tespit edilmiştir. Çalışmada aloe-emodin'in hem kalın bağırsaktaki su içeriğini artırdığı, hem de mukus sekresyonunu uyardığı ve bunun için geçen sürenin de yaklaşık 5 saat olduğu ortaya konmuş, feçes boşaltımının olmasından 6 saat sonra ise diyare gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, barbaloinin etkili olabilmesi için intestinal bakterilerin aktivitelerine bağlı olarak birkaç saat süre gerekli olduğu ve bu laksatif etkinin, kalın bağırsaktaki su miktarının ve mukus salınımının artması ve bağırsak hareketlerinin uyarılmasıyla sağlandığı belirtilmiştir (Ishii, Hisayuki, ve Takino, 1994).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, aloe-emodin, rhein ve ikisinin karışımı (antron karışımı) çekum yoluyla farelere verilmiş ve bağırsak hareketliliği ile su sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Antron karışımının verilmesiyle ortaya çıkan etkinin, maddelerin tek tek verilmesine kıyasla daha yüksek olduğu, dolayısıyla sinerjik bir etkinin var olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bağırsak düzenini iyileştirirken protein emilimini artırdığı, istenmeyen bakteri ve mayaları azalttığı ve dışkıdaki su içeriğini artırdığı gösterilmiştir (Demirezer ve ark., 2007; T. Yagi, Yamauchi, ve Kuwano, 1997).

*A. vera*'nın kurutulmuş yaprak bütünü'nün etanollü ekstresi, ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kullanılmıştır. Çalışmada, ratlara 7 gün boyunca günlük 50, 100 ve 200 mg/kg miktarlarında ekstre oral yolla verilerek standart bir laksatif ilaçla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak en yüksek laksatif etkinliğin bitki ekstresinin verildiği en yüksek doz olan 200 mg/kg ile ortaya çıktığı, ekstrenin verilmesi ile bağırsaklarda su emilimi ile dışkılama sayısının,



miktarının ve dışkı içeriğindeki su miktarının arttığı ortaya konmuştur. Bu laksatif etkinin muhtemel mekanizmasının ise, sıvı salınımının uyarılması ile bağırsak sekresyonunun artması olduğu belirtilmiştir (Ashafa, Abass, Sunmonu, ve Ogbe, 2011).



#### 4.2.3.2. Yara İyileştirici Etkisi

*Aloe vera* jelinin deri ve yara iyileştirici etkisiyle ilgili ilk olgu raporu 1935 yılında Amerika'da yayınlanmıştır. Radyasyonun (röntgen) neden olduğu dermatitin tedavi edilmesinde jelin topikal olarak kullanılması sonucu, kaşınma ve yanma hissi ile deri yenilenmesinde olumlu yanıt alındığı belirtilmiştir. Bu şekilde dikkat çeken jel ile ilgili ilerleyen zamanlarda, radyasyon dermatitleri, deri rahatsızlıkları, oral mukozada görülen inflamatuvar yaralar, sıcak ve soğuk yanıkları, diyabetik yaralar ve ülserlerde yara iyileştirme etkisi üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Choonhakarn, Busaracome, Sripanidkulchai, ve Sarakarn, 2008; Foster ve ark., 2011; Hormozi, Assaei, ve Boroujeni, 2017; Motykie ve ark., 2004).

Jelde hücre yenilenmesi ve yara iyileşmesinde etkili olan bileşenler, anjiyojenik (kan damarlarının oluşumunu uyarıcı), mitojenik (mitoz bölünmeyi uyarıcı), epitel hücrelerin büyümesini ve hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) uyarıcı etkiye sahiptir (Georgescu ve ark., 2016; Y. I. Park ve Lee, 2006; Ross, 2001).

*A. vera* bitkisinin yaprak bütünü ile jelinin yara iyileştirme etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, jelin, yaprak bütününe göre yara iyileşmesini daha fazla hızlandırdığı ve daha yüksek oranda hücre göçünün olmasını sağladığı sonucuna varılmıştır (Fox ve ark., 2017). Ancak jelin yara iyileştirici mekanizması hâlâ tam anlamıyla açıklanamamaktadır (Hormozi ve ark., 2017; Teplicki ve ark., 2018).

#### **Etki mekanizması ve yapılan çalışmalar**

*Aloe vera* jeli ağırlıklı olarak, bir kısmı asetillenmiş glukomannanlardan oluşan polisakkaritlerden meydana gelir ve musilaj yapısında yaklaşık %98,5 oranında su barındırır (Mascolo ve ark., 2004). Jelin yara iyileştirici etkisi, içeriğindeki polisakkarit, şeker, organik asit, sterol, enzim, hormon, vitamin ve mineraller gibi bileşenlerin bir arada gösterdiği aktiviteye ve nemlendirme özelliğine dayandırılmaktadır (Şekil 4). Sahip olduğu antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünostimülan özellikler de yara iyileştirici etkisini destekleyici niteliktedir. Yapılan çalışmalar gerek taze jelin, gerekse  $\beta$ -sitosterol ve asetilemannan gibi bileşenlerinin, büyüme faktörü üretimini, anjiyojenezi, kollajen üretiminden sorumlu hücreler olan fibroblastların çoğalmasını, yara iyileşme sürecinde rol oynayan hücrelerin göçünü ve kollajen üretimini stimüle ederek ve kollajen yapısının

güçlenmesini sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Hormozi ve ark., 2017; Motykie ve ark., 2004; Sánchez-Machado ve ark., 2017; Subramanian, Sathish Kumar, ve Arulselvan, 2006).



**Şekil 4.** *Aloe vera* jelinde bulunan yara iyileştirmede etkili bileşenler

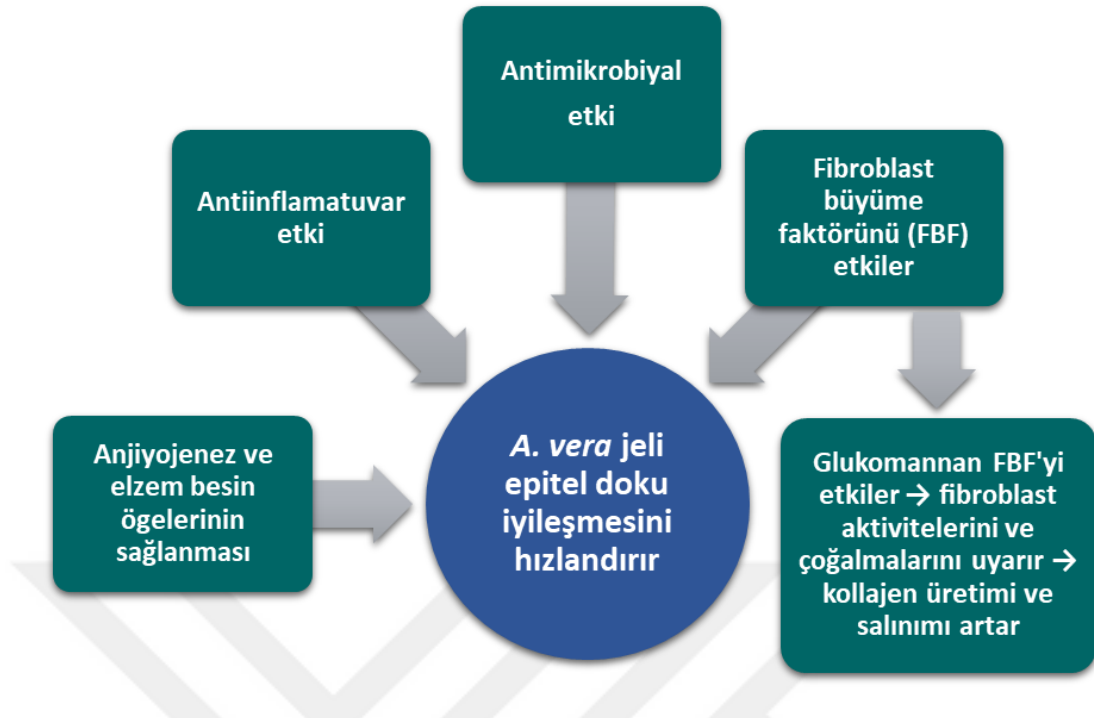
Yara iyileşmesinin üç aşaması vardır: inflamasyon, proliferasyon (çoğalma) ve yeniden modelleme. İnflamasyon fazında, trombositler hemostazı başlatırken, başta nötrofiller olmak üzere immün sistem hücreleri yaralı dokuya doğru hareket eder. İkinci aşama olan proliferasyon fazında, anjiyojenez, kollajen üretimi ve depolanması ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir. Bu aşamada fibroblast hücreler miyofibroblastlara dönüşerek çoğalır. Fibroblastlar, çeşitli büyüme faktörleri tarafından uyarılabilmektedir ve kollajen üretimi için çeşitli esansiyel bileşenlere ihtiyaç duyarlar. Yaralı bölgede hızlanmış olan kan akışı bu esansiyel bileşenleri bölgeye taşır. Yeniden modelleme fazında, yarada kollajen birikimi olur,

fibril ipliklerinin kalınlıkları giderek artar ve yaranın mekanik olarak daha da güçlü hale gelmesini sağlar (Aksoy ve Özakpınar Bingöl, 2014; Chung ve Choi, 2016; Motykie ve ark., 2004; Wahedi ve ark., 2017).

*A. vera* jeli, yara iyileşme sürecinde bir modülatördür; hem bir inhibitör hem de stimülatör olarak işlev görür. İmmün sistemde inflamasyon araçlarını engellerken, bir yandan da içerdiği büyüme faktörüne benzer bileşenlerle antikor üretimini ve yara iyileşmesini uyarır. Fibroblastların, hücrelerarası alanın majör bileşeni olan kollajeni ve bir glikoprotein çeşidi olan proteoglikanı sentezlemesini uyarır, ağrı moderatörlerini ve inflamasyonu engeller (Chithra, Sajithlal, ve Chandrakasan, 1998b; Motykie ve ark., 2004). Jeldeki polisakkaritler, fibroblastların büyüme faktörü reseptörlerini uyararak hem fibroblast çoğalmasını, hem de fibroblastlardan hücreler arası alanda yeniden modellemede rol alan bileşenler olan hiyaluronik asit, hidroksiprolin ve dermatan sülfat üretimini artırır (Avijgan, Alinaghian, ve Esfahani, 2017; Mahor ve Ali, 2016; Radha ve Laxmipriya, 2015; Salehi ve ark., 2018). Ayrıca analjezik etkisiyle yara bölgesini uyuşturur ve rahatlatır (Obeng ve ark., 2004). Sonuç olarak *A. vera*, yara kontraksiyonunu arttırıcı ve iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterir (Radha ve Laxmipriya, 2015).

Yara iyileşmesi sürecinde, epitel hücreler çoğalır, yara bölgesinin sınırlarından göç eder ve sonunda yarayı deri ile kaplarlar. Epitel hücrelerin göçü ve çoğalması, ortamda yeterli miktarda oksijenin varlığına bağlıdır ve bu aşamada *A. vera* jelinin mikrosirkülasyonu arttırması sonucu oksijen miktarının artması, yara iyileşme sürecini önemli ölçüde desteklemektedir. Jelin yaraların tedavisinde kullanımı sonucunda, daha iyi bir iyileşme döngüsü olduğu, yaranın kapanma sürecinin hızlandığı ve granülasyon dokusunun daha düzgün bir formda olduğu belirtilmektedir (Hashemi, Madani, ve Abediankenari, 2015; Subramanian ve ark., 2006). Şekil 5'te *A. vera* jelinin epitel doku iyileşmesini hızlandıran etkileri gösterilmiştir.

Histopatolojik açıdan bakıldığında, *A. vera* jeli yassı epitel hücrelerin hızla büyümesini uyarmakta, dermal fibrovasküler ve kollajen dokunun yeniden şekillenmesini ve mikrosirkülasyonun artmasını desteklemekte, antiseptik, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliği ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltabilmekte ve yara alanının temiz kalmasına destek olmaktadır. Bu etkileri neticesinde yanıklarda, derideki yara yüzeyinde daha erken epitelizasyon gözlenmesini ve kısmi kalınlığının artmasını sağlayabilmektedir (Bahramsoltani, Farzaei, ve Rahimi, 2014; Visuthikosol, Chowchuen, Sukwanarat, Sriurairatana, ve Boonpucknavig, 1995).



**Şekil 5.** *Aloe vera* jelinin epitel dokunun iyileşmesini hızlandıran etkileri

Jelde bulunan polisakaritlerin büyük bölümünü oluşturan glukomannanlar, yara iyileştirme ve hücre çoğalmasında etkili jel bileşenlerinden biridir (Hashemi ve ark., 2015). Glukomannan türü olan asemannanın en dikkat çekici biyolojik aktivitelerinden biri, makrofajları aktive etmeleri ve T hücrelerini stimüle etmeleridir. Bu immünostimülan etkileri aynı zamanda yara iyileşmesini de desteklemektedir (Kumar ve Yadav, 2014; Mascolo ve ark., 2004; Pugh ve ark., 2001).

Asemannanın yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi çift yönlüdür: güçlü bir makrofaj aktive edici ajan olarak asemannan, fibrojenik sitokinlerin salınımını uyarır; doğrudan asemannana bağlanan büyüme faktörleri, kendi stabiliteğini artırır ve granülsayon dokusunun oluşumunu uyarma sürelerini uzatır (World Health Organization (WHO), 1999). Taze *A. vera* jelinden saflaştırılan asemannanın, fibroblastların çoğalmalarını, keratinosit büyüme faktörünü, vasküler endotelial büyüme faktörünü ve tip 1 kollajen ekspresyonunu uyararak, ratlardaki oral yaralarda iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterdiği belirtilmiştir (Jettanacheawchankit, Sasithanasate, Sangvanich, ve Banlunara, 2009).

Rat modeller üzerinde yapılan bir çalışmada, asemannanın yara bölgesindeki T lenfositlerin ve fibroblastların çoğalmasını ve fibroblastların kollajen sentezini uyardığı ortaya konmuştur. Asemannanın, hücre büyümesi ve çoğalmasında rolü olan AKT/mTOR (Protein Kinaz B/ Mammalian Target of Rapamycin) sinyal yolağını aktive etmek suretiyle yara iyileşmesinde etkili proteinlerin (siklin D1 protein) translasyonunu uyardığı, sonuç olarak yara kapanmasını ve hücre çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Xing ve ark., 2015).

Asemannan, periodontal bağ doku hücrelerinin çoğalmasını ve kollajen üretimini önemli ölçüde artırmaktadır (Radha ve Laxmipriya, 2015). Taze *A. vera* yaprağından saflaştırılan asemannanın diş kemik iliği stromal hücrelerinin çoğalması üzerine etkisi incelendiğinde, *in vivo* ve *in vitro* ortamda asemannanın bu hücrelerin çoğalmasını, mineralizasyonunu, kemik oluşumu ve şekillenmesiyle ilgili proteinlerin ekspresyonunu uyardığı ve bu yolla kemik oluşumunu hızlandırdığı sonucu elde edilmiştir. Asemannan uygulanmış spançla tedavi edilen rat diş modelinde kemik mineral yoğunluğunun, osteoblast ve osteositlerin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş, bu veriler de asemannanın kemik yapısı üzerinde osteoindüktif (kemik yapısı oluşumuna destek olma) aktivitesi olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Boonyagul, Banlunara, Sangvanich, ve Thunyakitpisal, 2014).

Jelde öne çıkan monosakkarit olan mannoz, makrofaj mannoz reseptörü olarak görev almakta, yara iyileşmesinde elzem olan makrofajların aktivitesini arttırarak yara iyileşmesini desteklemektedir. Makrofajların stimüle edilmesi hücrelerin, dokuların ve fibroblastların çoğalmasını ve fibroblast aktivitesini artırmaktadır. Manno-6-fosfat ayrıca fibroblastların büyüme faktörü reseptörlerine bağlanarak aktivitelerini arttırmakta olup, bu bileşenin doza bağlı olarak yara iyileşmesini destekleyici etkisi olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Hücrelerin fagositik aktivitesini ve yara alanının büzülme oranını arttırmaktadır (Barkat, Harshita, Pottoo, Singh, ve Ahmad, 2018; S. Choi ve Chung, 2003; Hashemi ve ark., 2015; Mahor ve Ali, 2016; Radha ve Laxmipriya, 2015; Salehi ve ark., 2018; Stahl, 1990; Subramanian ve ark., 2006; World Health Organization (WHO), 1999). Bunların yanında, mannoz-6-fosfatın, birinci ve ikinci derece yanıkların iyileşmesinde önemli rolü bulunmaktadır (Gao, Kuok, Jin, ve Wang, 2018).

*A. vera* bitkisinde bulunan bir diğer bileşen olan aloesinin de, yaralanmalarda doza bağlı olarak keratinositlerin miktarını ve göçünü arttırdığı, hücrelerin hayatta kalmasını sağladığı, aloesinle tedavi edilen farelerde yara kapanma hızının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında deney grubunda doku oluşumunda epidermal ve dermal rejenerasyon oranının daha yüksek olduğu, kollajen oluşumunun da

daha fazla miktarda ve daha düzenli dizilimde olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, hücre göçü, doku gelişimi, anjiyojenez ve sitokin salınımı gibi çeşitli süreçler aracılığıyla aloesin yara iyileşmesini desteklemektedir (Wahedi ve ark., 2017).

*A. vera*, yeni hücre oluşumunun temeli olan aminoasit aktivitesi aracılığıyla hücre üretimini stimüle eder. Ayrıca aminoasitler, yapısında protein bulunan enzimlerin sentezlenmesi ile derinin alt tabakalarında rejenerasyonu uyarma yeteneğine sahiptir (Rodríguez ve ark., 2010). Çeşitli çalışmalarda bitkide bulunan lektin gibi glikoproteinlerin hücre çoğalması ve göçünü stimüle ederek yara iyileşmesinde aktif oldukları; epitel dokunun şekillenmesini sağlayan bileşenlerden biri oldukları bulunmuştur (Boudreau ve Beland, 2006; S. Choi ve Chung, 2003; S. W. Choi ve ark., 2001; Rahman, Carter, ve Bhattarai, 2017; A. Yagi ve ark., 1997). Lektin, kollajen aktivitesini artırarak yara kapanmasının hızlanmasını teşvik etmektedir (Heggors ve ark., 1996).

Bitki içeriğinde bulunan terpenler, bradikininaz, streoller ve antioksidan olan A, C ve E vitaminlerinin antiinflamatuvar etkisi bulunmakta; elektrolitler ve vitaminler hücre büyümesi ve devamlılığında gerekli enzimatik reaksiyonların elzem ögesi olarak yara iyileşmesinde görev almaktadır. Antrakinonlar ve saponinler antimikrobiyal aktiviteleriyle; lignin ise bitki bileşenlerinin deri veya yara yüzeyinin iç kısımlarına doğru taşınmasını ve penetrasyonunu sağlama etkisiyle iyileşme sürecini desteklemektedir. Jelde bulunan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin sistemlerin işlemesi ve jelin antiinflamatuvar etkisiyle, yara alanında serbest radikal üretiminin etkileri nötralize edilerek yara iyileşmesi hızlandırılmaktadır. Bitkide bulunan hormonlar oksin ve giberellin inflamasyonu engeller, antikor üretimini ve yara iyileşmesini uyarır. Giberellin ayrıca C vitamini ile birlikte kollajen fibrillerinin çapraz bağ oluşturmada rol alır (Hashemi ve ark., 2015; Mahor ve Ali, 2016; Motykie ve ark., 2004; Salehi ve ark., 2018).

Eşit miktardaki taze bitki jelinin topikal ve oral yolla ratlara verilerek yara iyileşme süreci ve kollajen yapısına etkisinin incelendiği iki ayrı çalışmada, tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre daha fazla miktarda kollajen üretimi gözlenmiş ve topikal kullanımda kollajen miktarının, oral kullanıma oranla daha fazla üretilmiş olduğu bildirilmiştir. Ayrıca deney gruplarında yara kontraksiyonu ve epitelizasyon hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Chithra ve ark., 1998b; Chithra, Sajithlal, ve Chandrakasan, 1998a).

*A. vera* jelinin epidermis keratinosit hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü arttırdığı *in vitro* ortamda Moriyama ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Moriyama ve ark., 2016). İnsan deri fibroblast ve keratinosit hücre modelleri üzerinde yapılan ve *A. vera* jel suyu kullanılan

*in vitro* bir çalışmada, jelin fibroblastlar ve keratinositlerin çoğalmasını ve hareketliliğini stimüle ettiği, keratinositlerin yaşayabilirliğini (viyabilite) artırarak koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (Teplicki ve ark., 2018).

Bir çalışmada, yara oluşturularak 4 gruba bölünen ratlardan kontrol grubuna hiçbir işlem uygulanmazken, iki gruba farklı konsantrasyonlarda *A. vera* jel (taze bitki jelinin % 70'lik alkol ekstresini) içeren krem ve 4. gruba da sikatrizan merhem günde 1 kez 15 gün boyunca uygulanmıştır. Jel kullanılan gruplarda, miktarla doğru orantılı olarak yara büyüklüğünün anlamlı ölçüde azaldığı, iyileşmenin hızlandığı, epidermal kalınlığın arttığı, jelin lenfositler üzerindeki etkisiyle anjiyogenez uyardığı gözlenmiştir. Ancak fibroblastların sayısında hiçbir grupta anlamlı artış gözlenmediği bulunmuştur (Prakoso ve Kurniasih, 2018).



**Şekil 6.** Jelin yara iyileştirme etkisinin gerçekleşmesini sağlayan mekanizmalar



Şekil 6'da jelin yara iyileşmesini destekleyici ve süreci hızlandırıcı etkisinin hangi mekanizmalar doğrultusunda gerçekleştiği özetlenmiştir.

*A. vera* jelin diyabetik ve normal ratlarda oluşturulan korneal epitelyal yaralara uygulanmasıyla, diyabetik ve normal deney gruplarında kornea iyileşmesinin kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha iyi olduğu ve ödemde daha fazla azalma olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, jelin epitelizasyonu kolaylaştırması ve inflamasyonda azalma sağlamasına bağlanmıştır (Atiba ve ark., 2015).

Bir başka çalışmada ise fare embriyolarının fibroblast hücrelerine farklı konsantrasyonlarda *A. vera* jeli tatbik edilmiş ve jelin 12. saatte yara iyileşmede etkili büyüme faktörlerini uyardığı ancak 24. saate gelindiğinde bunların salınımlarında düşüş olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, jelin fibroblastlardaki büyüme hormonu ekspresyonunda etkisinin doza ve süreye bağlı olduğu belirtilmiştir (Hormozi ve ark., 2017).

- **Anjiyojenik etki**

Anjiyojenez, hâlihazırda var olan kan damarlarından yeni kılcal damarların oluşmasıdır. Kılcal damarlar, kan ve doku arasında besin ögesi iletimi ve hücrelerin geçişi için gerekli ara yüzeydir (Boudreau ve Beland, 2006). Yara iyileştirici etkisi bilinen *A. vera* jelinin içinde anjiyojenik bileşenler bulunduğu hipoteziyle civciv embriyosu ile *in vivo* ve *in vitro* ortamda yapılan bir çalışmada, ilk olarak jelin koryoallontoik membranda anjiyojenik etkisi ortaya konmuştur. Sonrasında, bu aktiviteden sorumlu bileşenlerin tespiti için metanol tatbik edilen jel bölümünden üç bileşen ( $\beta$ -sitosterol,  $\beta$ -sitosterol glikozid ve aloe-emodin) saflaştırılmış ve bunların arasından anjiyojenik etki gösteren bileşenin  $\beta$ -sitosterol olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada,  $\beta$ -sitosterolün anjiyojenik etkisinin damar iç tabakasını kaplayan endotelial hücrelerin göçünü uyarması yoluyla olduğu gösterilmiş, ancak jelin endotelial hücrelerde çoğalmaya etki etmediği bildirilmiştir (Moon ve ark., 1999).

$\beta$ -sitosterolün jelden saflaştırılarak, çöl farelerinin iskemiden dolayı hasar gören beyin damarları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, doza bağlı olarak ( $\geq 500 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) yeni damar formlarının oluşmasını ve anjiyogenezle ilişkilendirilen birçok proteinin ekspresyonunu sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak  $\beta$ -sitosterolün 19 gün boyunca günlük  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$  intraperitoneal yolla verilmesi, hayvanlardaki iskemik hasarın iyileşmesinde anlamlı gelişme sağlamıştır (S. Choi ve ark., 2002).

Bir diğer çalışmada, diyabetik ratlara oral olarak verilen 30 mg/gün liyofilize edilmiş *A. vera* jel tozunun, tedavi uygulanmayan kontrol grubuna göre açık yaraların daha hızlı ve etkili şekilde iyileşmesini sağladığı görülmüştür. *A. vera* jel kullanılan grupta inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı, hücreler arası alanın birikimi ve epitelizasyonun daha yüksek oranda olduğu bulunmuş ve iyileştirici etki, jelin büyüme faktörü üretimini arttırmayı ve anjiyojenik özelliğine dayandırılmıştır (Atiba, Ueno, ve Uzuka, 2011).

*A. vera* jelinin yara iyileştirmede anjiyojenik etkisiyle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, aloesinin yara iyileşmesinde anahtar role sahip sinyalci proteinlerin aktivasyonunu sağladığı ve bu yolla anjiyojenez, hücre göçü ve doku gelişiminde anahtar rol üstlendiği açığa çıkarılmıştır (Wahedi ve ark., 2017).



#### 4.2.3.3. Antioksidan Etkisi

İnsan vücudundaki dokularda, metabolizmanın sonucu olarak oluşabilen veya vücut dışından alınan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri, DNA, protein, karbonhidrat, lipidler gibi önemli biyolojik materyallere zarar verebilmektedir. Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen ve serbest radikalleri yakalama özelliğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilmektedir (Koca ve Karadeniz, 2003). Serbest radikal üretimi, insan vücudundaki savunma sistemi tarafından dengelenmektedir. Ancak, reaktif oksijen türleri ile antioksidan savunma sistemi arasında oluşabilecek herhangi bir dengesizlik, oksidatif strese yol açmaktadır (Baruah ve ark., 2016). Artmış oksijen ve serbest radikal üretiminin, kanser, kalp – damar rahatsızlıkları, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, iskemik perfüzyon hasarı, römötoid artrit gibi patolojik durumlarda hücre hasarının tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (Ozsoy, Candoken, ve Akev, 2009).

#### **Etki mekanizması ve yapılan çalışmalar**

*Aloe vera* bitkisinin yaprak (kabuk ve jel) ve çiçek kısımlarının antioksidan etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Hamman, 2008; Keyhanian ve Stahl-Biskup, 2007; Salehi ve ark., 2018). Bitki,  $\alpha$ -tokoferol, karotenoidler, askorbik asit, flavanoidler, tanenler, C, E, B<sub>1</sub> (tiamin), B<sub>2</sub> (riboflavin), B<sub>3</sub> (niasin) vitaminleri, kolin ve folik asit gibi antioksidan bileşenler içermektedir (Eshun ve He, 2004; Maan ve ark., 2018; Ozsoy ve ark., 2009). Vitamin ve fenolik bileşenlerin yanı sıra, aloesin, aloeresin A, aloeson (Baruah ve ark., 2016; Salehi ve ark., 2018), aloe-emodin (Boudreau ve Beland, 2006) ve polisakkaritler (Kaithwas, Singh, ve Bhatia, 2014) bitkide antioksidan özelliği rapor edilen maddelerdendir. Ayrıca bitkide bulunan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimleri de antioksidan aktivitelerden sorumlu tutulmuştur (Hamman, 2008).

*In vitro* ortamda yapılan bir çalışmada, *A. vera* jelinden izole edilen polisakkaritlerin süperoksit, nitrik oksit ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikallerini giderici ve hidrojen peroksit azaltıcı etki gösterdiği rapor edilmiştir (Kaithwas ve ark., 2014). Yine bir jel polisakkaritinin, böbrek epitel hücrelerini, dihidroksiklorid ile indüklenen oksidatif stresten ve hücre ölümünden koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Maan ve ark., 2018).

Fenolik bileşenlerin antioksidan aktivitelerine bakıldığında, bir aloesin türevinin, güçlü antioksidan aktivite sergilediği ve inflamatuvar semptomlarla ilişkili olan siklooksijenaz-2 ve

tromboksan A<sub>2</sub> sentetazı inhibe ettiği bulunmuştur. Aloe-emodin ise, ratların karaciğerinde indüklenen lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olduğu; sadece hepatosit hücre ölümünden korumakla kalmadığı, aynı zamanda lipid peroksidasyonunun ardından gelişen inflamatuvar cevaba karşı da koruyucu olduğu saptanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006). Yapılan başka bir çalışmada ise, jelden saflaştırılan ve içeriğinde ramnoz ve arabinoz bulunduğu tespit edilen bir polisakkaritin, *in vivo* ve *in vitro* ortamda antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur (Kang ve ark., 2014).

*A. vera* yaprak bütünü ekstresinin antioksidan aktivitesinin, serbest radikallerin nötralizasyonu ve poroksitlerin ayrıştırılmasında önemli role sahip olan redoks (oksidasyon - redüksiyon reaksiyonu) özelliğinden kaynaklanıyor olabileceği de düşünülmektedir. Ancak, sonuç olarak bitkinin antioksidan etkinliğinin, fenolik bileşenler ve antioksidan vitaminlerin sinerjik etkisi sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir (Ozsoy ve ark., 2009). Fenolik bileşen içeriği ile antioksidan aktivitesi arasındaki pozitif korelasyon, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Çandöken, 2008; Kammoun ve ark., 2011; Ozsoy ve ark., 2009; Ray ve ark., 2013). *A. vera* kabuğundan saflaştırılan lektinlerin antioksidan etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, lektinlerin antioksidan etkinlik göstermediği bulunmuş ve bitkinin antioksidan etkisinin fenolik bileşenler ve antioksidan vitaminlerden ileri geldiği öne sürülmüştür (Çandöken, 2008).

*A. vera*'nın kabuk bölümünün çeşitli ekstrelerinin toplam fenolik bileşen içeriği ve antioksidan etkinliğiyle ilgili yapılmış bir çalışmada, kabuk bölümünün çeşitli maddelerle hazırlanan ekstrelerinden, antioksidan kapasitesi ve fenolik bileşen içeriği en yüksek olan etanollü ekstresi iken, en düşük oranda fenolik bileşen içeren sulu ekstrenin hiç antioksidan etkinlik göstermediği ve fenolik bileşen miktarıyla antioksidan etkinlik arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Kammoun ve ark., 2011).

Bitkinin kabuk bölümü ve çiçek kısmının fenolik bileşen içerikleri ile antioksidan aktivitelerinin analiz edilerek karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki bölümün de antioksidan olarak bilinen fenolik bileşenleri içerdiği; ancak hem en yüksek fenolik bileşen miktarına hem de daha yüksek antioksidan özelliğe sahip olan bölümün kabuk kısmı olduğu ortaya konmuştur (A. López ve ark., 2013).

Başka bir çalışmada, yaprak içi jeli ve kabuk bölümünün fenolik ve flavanoid bileşen içerikleri, DPPH radikali yakalama aktivitesi ve FRAP (Ferrik İyon İndirgeyici Antioksidan Gücü) değerlendirmesi yapılarak karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmalarla benzer olarak, kabuk bölümünün etanollü ekstresinin antioksidan bileşen içeriği ve antioksidan aktivitesinin jel ve

jel ekstresine göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur. Konsantre jelin ve jelin etanollü ekstresinin de, kabuk kısmına oranla düşük olsa da, antioksidan etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur. Tablo 17’de söz konusu çalışmada elde edilen bulgulara yer verilmiştir (Moniruzzaman ve ark., 2012).

**Tablo 17.** Farklı *A. vera* ekstrelerinin toplam fenolik ve flavanoid bileşen içeriği, DPPH giderici aktivitesi ve FRAP değerleri

<i>A. vera</i> ekstresinin türü	Toplam fenolik bileşen (mg <sub>gallik asit</sub> /kg)	Flavanoidler (mg <sub>kateşin</sub> /kg)	DPPH (% Radikal yakalama aktivitesi)	FRAP (µM Fe(II)/kg)
Jel – K <sup>1</sup>	8.69	7.43	11.93	59.12
Jel – Et <sup>2</sup>	11.38	5.43	6.56	26.51
Kabuk – Et <sup>3</sup>	62.37	20.83	85.01	185.98

<sup>1</sup> Konsantre jel; <sup>2</sup> Etanollü jel ekstresi; <sup>3</sup> Etanollü kabuk bölümü ekstresi

Bir başka çalışmada yapılan çeşitli analizlerde ise, jelin antioksidan aktivite göstermediği ancak jelin sulu ekstresinin çeşitli reaktif oksijen türlerine karşı inhibe edici ve indirgeyici olarak etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca jelin sulu ekstresinin fenoller, flavanoidler, askorbik asit β-karoten ve α-tokoferol gibi antioksidan bileşenler içerdiği gösterilmiştir (Ozsoy ve ark., 2009).

*A. vera* jelin antioksidan kapasitesinin incelendiği bir çalışmada, jelin içerdiği polifenoller, indoller ve alkaloidler sayesinde, çalışmada uygulanan ORAC ve FRAP analizleriyle antioksidan etkinliğinin onaylandığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, jelde bulunan antioksidan bileşenler olan polifenoller, fitosteroller ve indollerin kanıtlanmış olan kan şekeri, total kolesterol ve LDL düşürücü etkileri ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejenerasyon ve diyabetle ilişkili semptomlarının azaltılması ve önlenmesinde umut vaad ettiği yorumu yapılmıştır (Nejatzadeh-Barandozi, 2013). İşlenmemiş jelin antioksidan aktivitesinin incelendiği bir çalışmada da, standart kimyasal maddeye göre oldukça düşük

oranda da olsa işlenmemiş jelin antioksidan etkinlik gösterdiği sonucu bulunmuştur (Taukoorah ve Mahomoodally, 2016).

*A. vera* içerdiği bileşenleri sayesinde ortaya koyduğu doğrudan antioksidan etkisinin yanında, vücudun kendi antioksidan enzim sistemlerini de aktive edebilmektedir (Ozsoy ve ark., 2009). Jelin, oral yolla alınmasıyla doza bağımlı olarak gösterdiği antioksidan etkisinin, birçok rahatsızlıkta tedavi edici olarak kullanılmasında önemli rol oynadığı; oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen bu özelliği ile aynı zamanda immünmodülatör etki ortaya koyduğu (Boudreau ve Beland, 2006; Hamman, 2008; Maan ve ark., 2018; Radha ve Laxmipriya, 2015) ve immün sistemi aktive etmesinin de aynı zamanda yara iyileştirici özelliğiyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ozsoy ve ark., 2009; Rodrigues ve ark., 2018).

53 sağlıklı yetişkinle yürütülen bir klinik çalışmada, katılımcıların *A. vera* jel ekstresi içeren bir içeceği ard arda 14 gün boyunca günlük 250 mL tüketmesi sağlanmıştır ve jelin plazma toplam antioksidan kapasitesine etkisi serum ferrik indirgeme yeteneği analizi ile incelenmiştir. Hiçbir allerji ve yan etkinin gözlenmediği çalışmada, plazma toplam antioksidan kapasitesinin, çalışmanın başlangıç gününe oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu, alkalin fosfataz, total protein ve serum globulin seviyelerinin yine normal aralıkta fakat anlamlı şekilde artmış olduğu rapor edilmiştir (Prueksrisakul, Chantarangsu, ve Thunyakitpibal, 2015).

Çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, *A. vera* yaprak ekstresinin dâhili kullanımının, farelerin karaciğerindeki hücresel antioksidan enzimlerin miktarını yükselttiği; deneysel olarak geliştirilen cilt kanserine karşı kemopreventif (kimyasalların zararlı etkilerini önleyici) etki gösterdiği; arsenik toksisitesine karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir (Ozsoy ve ark., 2009). Diyabetik ratlarda *A. vera* yaprak bütünüünün etanollü ekstresinin intragastrik alımının, lipid peroksidasyonunu ve hidrojen peroksit oluşumunu azalttığı; böbrek ve karaciğerdeki glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon-S-transferaz gibi antioksidan etkili enzimlerin seviyelerini artırdığı ortaya konmuştur. (Boudreau ve Beland, 2006).

Yapılan farklı çalışmalarla bitkinin fenolik bileşen içeriği ve antioksidan aktivitesinin, iklime göre ve bitkinin büyüme aşamalarında farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (Kumar, Yadav, Yadav, ve Yadav, 2017; S. Lee ve ark., 2012). Hindistan'da yürütülen bir çalışmada, *A. vera* bitkisinin fitokimyasal, toplam fenolik bileşen içerikleri ve antioksidan kapasitesinde iklime göre oluşan değişiklikler incelenmiştir. Buna göre, dağlık arazi ve yarı kurak iklimde yetiştirilen bitkilerin, tropikal bölgelerde yetiştirilenlere kıyasla fenolik bileşen içeriği ve

dolayısıyla antioksidan aktivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kumar ve ark., 2017). Büyüme dönemlerine göre antioksidan aktivitesi incelendiğinde ise, 2 ve 4 yıllık bitkilere oranla, 3 yıllık olgun bitki yapraklarının ekstrelerinin radikal yakalama etkinliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, üç yıllık bitkinin antioksidan etkinliği, referans olarak kullanılan butillendirilmiş hidroksitoluen ve  $\alpha$ -tokoferolden de yüksek bulunmuştur (Hu, Xu, ve Hu, 2003). Ayrıca, başka bir çalışmada, bitkinin stabilizasyon amacıyla kurutulması sonucunda, taze haline göre antioksidan kapasitesinde azalma olduğu ortaya konmuştur (Miranda, Maureira, Rodríguez, ve Vega-Gálvez, 2009).



#### 4.2.3.4. Antiinflamatuvar ve İmmünmodülatör Etkisi

İnflamasyon, sitokin, interlökin, reaktif oksijen türleri, proteazlar ve araşidonat türleri gibi çözüner faktörler ile monositler/makrofajlar gibi hücresele bileşenler arasında oluşan ve sıklıkla bağ dokusunun tahribatıyla birlikte görülen bir dizi etkileşimdir (Vijayalakshmi ve ark., 2012). İnflamasyonun nedenleri oldukça çok ve çeşitlidir; enfeksiyon, harici yaralanmalar, kimyasalların veya radyasyonun etkileri veya dermatit gibi rahatsızlıklar inflamasyonun en yaygın sebeplerindendir (Heng ve ark., 2018). Fizyolojik olarak inflamasyonun işlevi, doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır (Uyar, 2009). Hücresele bileşenler arasında inflamasyonun önemli parçası olan immün sistem hücreleri monositler/makrofajlar, hücre dışı alan bariyerinin yıkılmasıyla inflamasyon alanına toplanırlar (Vijayalakshmi ve ark., 2012). İnflamatuvar yanıt, sonunda fagositlerin toplanarak zararlı partikülleri yok ettiği ve doku onarımının başladığı, birbiriyle ilişkili ve ard arda gelişen olaylarla karakterizedir (Budai, Varga, Milesz, Tozsér, ve Benko, 2013).

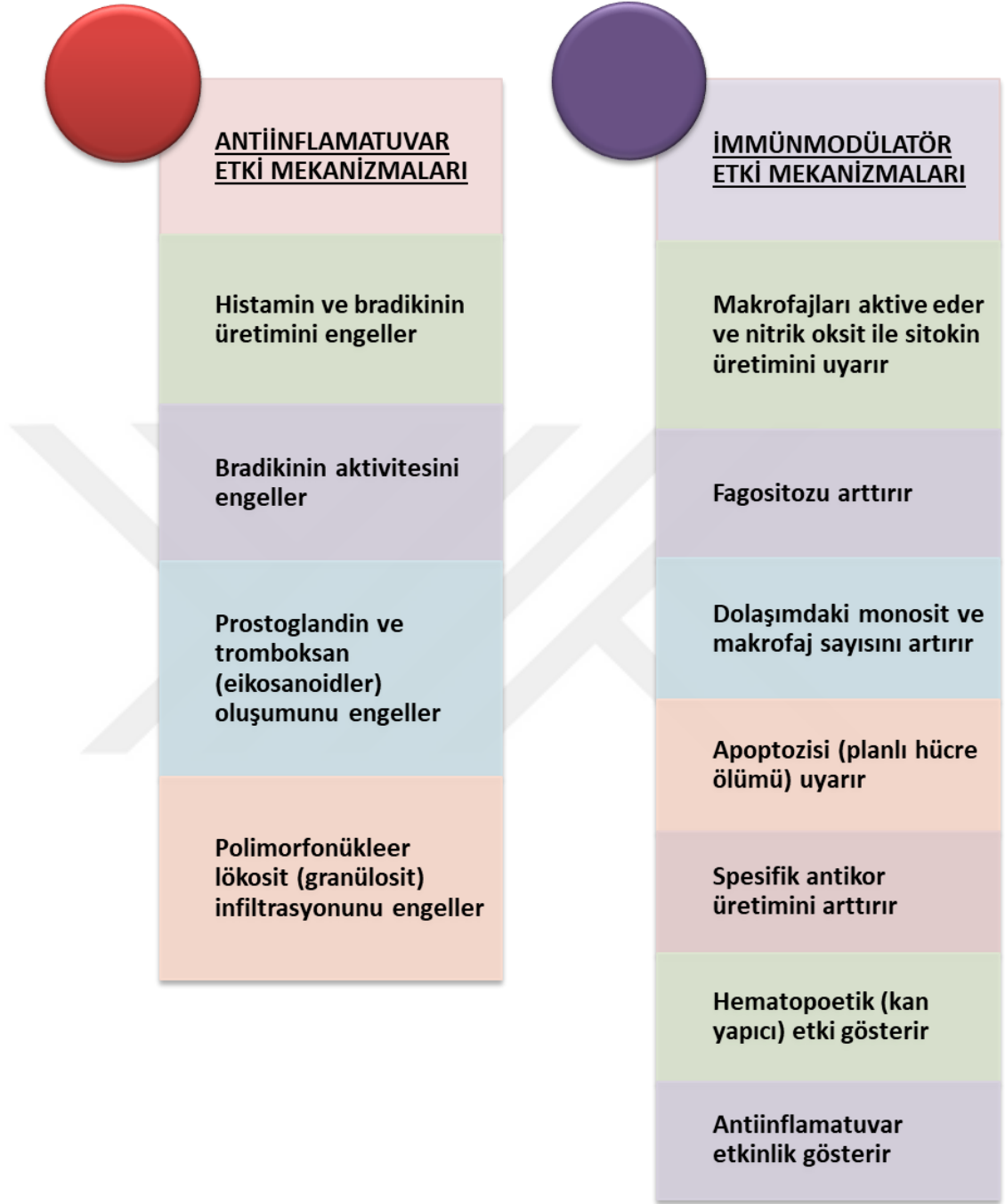
Sitokinler; inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmalara karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenleyen, lenfosit ve monosit gibi çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan polipeptidlerdir (Bayindir, 1997). TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktör -  $\alpha$ ), IL-6 (interlökin 6) ve IL-1 $\beta$  (interlökin-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler arasında, IL-1 $\beta$ , doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklıkta immün yanıtların düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Makrofajlar da, inflamatuvar yanıtın olmazsa olmaz katılımcılarından ve proinflamatuvar sitokinlerin temel kaynaklarından (Budai ve ark., 2013).

Güçlü sitokinlerden olan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi, patolojik koşullar altında hücre ölümü ve organ yetmezliğine sebep olabilmektedir. Kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve sepsiste sitokinlerin aşırı üretiminin önüne geçilmesi, tedaviden sonuç alınmasını ve hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlayabilmektedir (Budai ve ark., 2013).

#### **Etki mekanizmaları ve yapılan çalışmalar**

*Aloe vera*'nın jeli ve usaresinde bulunan bileşenler sayesinde dâhili kullanımda daha yüksek olmakla birlikte, dâhili ve harici kullanımda antiinflamatuvar ve immünostimülan etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu iki farklı ama birbiriyle ilişkili etkinin gerçekleşme mekanizmaları Şekil 7' de şematize edilmiştir.





**Şekil 7.** *Aloe vera* ve bileşenlerinin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki mekanizmaları

- **Antiinflamatuvar etkisi**

A. vera jelinin antiinflamatuvar etkinliği, siklooksijenaz aktivitesinin önüne geçerek, inflamatuvar süreçteki başlıca kimyasal medyatörler olan prostoglandinlerin sentezini engellemesiyle ilişkilendirilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010). A. vera, siklooksijenaz yolağını doğrudan inhibe ederek, inflamasyonda önemli role sahip olan prostoglandin E2 üretimini azaltmaktadır (Radha ve Laxmipriya, 2015). Jelin, en çok prostoglandin sentezinden kaynaklanan inflamasyonlara ve lökosit infiltrasyonuna karşı etkili olduğu; alerjik ajanlara karşı ise daha az etkili olduğu rapor edilmiştir (Maan ve ark., 2018).

A. vera'nın;

- Prostanoidlerin (siklooksijenaz ürünleri), polimorfonükleer lökosit (granülosit) infiltrasyonunun ve histamin oluşumunun engellenmesi (Capasso ve ark., 1998; Maan ve ark., 2018; Mascolo ve ark., 2004),
- İçerdiği bradikiaz enzimi aracılığıyla bradikinin aktivitesinin inhibe edilmesi (Capasso ve ark., 1998; Maan ve ark., 2018; Mascolo ve ark., 2004),
- Giberellin aktivitesi (Tizard ve Ramamoorthy, 2004),
- Mannoزدan zengin karbonhidratların iltihaplı dokulara nötrofil göçünü (Tizard ve Ramamoorthy, 2004) ve lökosit adezyonunu engellemesi (Sánchez-Machado ve ark., 2017)

mekanizmaları ile ödemi azaltarak antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği düşünölmektedir (Heng ve ark., 2018). A. vera'nın dâhili kullanımda antiinflamatuvar etkinliğinin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidlerle kıyaslanabilir düzeyde olduğu bulunmuştur. Ancak jelin topikal olarak kullanımında, 48 saat gecikmeyle antiinflamatuvar etki göstermiştir (Heng ve ark., 2018).

Bradikinin, çeşitli inflamatuvar bozukluklarda duyuşal nöronları uyararak ağrı hissini oluşturan ve farklı nöropeptidlerin salınımına sebep olan bir kimyasal medyatördür. A. vera jelinin, bradikinin ve tromboksan gibi ağrı üreten faktörleri engellediği belirtilmiştir. Bitkide bulunan bir proteinin anti-bradikiaz aktivite gösterdiği; ayrıca % 58 oranında protein içeren bir glikoprotein, siklooksijenazı engellediği ve tromboksan sentezini azalttığı gösterilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

A. vera bileşenlerinden asemannan, bazı polisakkaritler, β-sitosterol, kolesterol, kampesterol, lektin, (asprin benzeri yapıda olan) salisilik asit, giberellin, aloin, aloresin A, B,

D ve E gibi bazı antrakınon ve kromonlar ile fenolik bileşenler antiinflamatuvar etki sergilemektedir (Baruah ve ark., 2016; Capasso ve ark., 1998; Heng ve ark., 2018; W. Lee ve ark., 2019; Mascolo ve ark., 2004; Tizard ve Ramamoorthy, 2004). Yapılan bir çalışmada jelden saflaştırılan malik asitin asetile polisakkaritleri olan verasilglukan A, B ve C bileşenlerinin de güçlü antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (Esua ve Rauwald, 2006). Bir çalışmada ise, *A. vera* usaresinden izole edilen 15 çeşit kromon ve piron bileşiminin oldukça güçlü antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (Ma ve ark., 2015).

Asemannanın ve diğer glukomannanların, tek başına da antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bilinmektedir (Motykie ve ark., 2004). Jelin tek başına kullanılmasındansa, az miktarda antrakınon eklendiğinde daha etkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilse de (Capasso ve ark., 1998), başka çalışmalarda da tam tersine, saflaştırılmış (gördüğü işlem sonrasında antrakınon bileşenleri uzaklaştırılmış) jelin daha güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği ortaya konmuştur (Mascolo ve ark., 2004; Tizard ve Ramamoorthy, 2004). Ayrıca, jelin işlenmiş ve depolanmış halindense, taze halinin daha yüksek antiinflamatuvar etkinlik sergilediği düşünülmektedir (Mascolo ve ark., 2004).

Çeşitli çalışmalarda *A. vera*'nin antiinflamatuvar aktivitesi ve bu aktiviteyi hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirdiği incelenmiştir. Elde edilen bulgularla, *A. vera*'nin nötrofillerin göçünü ve ödemi azaltarak inflamasyonu azalttığı ortaya konmuştur (Budai ve ark., 2013). Farelerde kroton yağı ile indüklenen kulak şişliğinin, *A. vera* jel tatbik edilmesiyle anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiş ve jelin bunu nötrofillerin doku infiltrasyonunu azaltarak sağladığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, beş hafta boyunca gamma ışınları tatbik edilen fareler iki gruba ayrılarak, deney grubuna ışın verildikten hemen sonra *A. vera* jel uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda jel uygulanan grupta deri reaksiyonlarının anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (Tizard ve Ramamoorthy, 2004). Başka bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte olmuş ratlarda *A. vera* kullanımı ile lökositlerin tutunmasının azaldığı ve bir sitokin olan TNF- $\alpha$  düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir (Budai ve ark., 2013).

Diğer çalışmalarda da, *A. vera* jel ile beslenen kolitli hayvanların kolon mukozasında IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı; fare sepsis modelinde ve insan kolorektal mukoza modelinde *A. vera* ile uygulanan tedavilerde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  seviyelerinin yükselmesinin engellendiği bulunmuştur. % 96 *A. vera* jeli içeren ticari bir ürünün kullanıldığı ve insan periferik kan monositleri modeli

üzerinde yapılan bir çalışmada ise, aktive olan makrofajlardan üretilen proinflamatuvar sitokinleri *A. vera* jelinin baskıladığı bildirilmiştir (Budai ve ark., 2013). Ratlarda taze *A. vera* jelinin akut inflamasyonu anlamlı ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (Salehi ve ark., 2018). *In vitro* ortamda insan kolorektal mukoza modelinde, *A. vera* jelin reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ettiği ve bu antiinflamatuvar özelliği ile iltihabi bağırsak hastalıklarında kullanılabileceği belirtilmiştir (Langmead, 2004a).

*A. vera* jelinin sulu, kloroformlu ve etanollü ekstralarının ratların ayaklarında oluşturulan ödeme karşı etkisi incelendiğinde, sulu ve kloroformlu ekstraların ödemi ve nötrofil göçünü azalttığı; ancak etanollü ekstrelerinin sadece nötrofil sayısını azalttığı ortaya konmuştur. Ayrıca, sulu ekstrelerinin, araşidonik asitten prostoglandin E2 üretimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak, çalışmada kullanılan tüm jel ekstralarının farklı düzeyde de olsa antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği belirtilmiş ve bu aktivitenin mekanizmalarından birinin, siklooksijenaz aracılığıyla araşidonik asit yolağının inhibe edilmesi olduğu rapor edilmiştir (Tizard ve Ramamoorthy, 2004).

Bitkide bulunan antrakinonlar gibi bileşenler, antioksidan ve radikal yakalayıcı işlevi görmektedir. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin yol açtığı reaksiyonlar, inflamatuvar yanıtla sonuçlanmakta ve karaciğer nekrozuna yol açabilmektedir. Karaciğer örnekleri histolojik açıdan incelendiğinde, aloe-emodin verilen ratlarda bazı immün hücrelerin inflamatuvar infiltrasyonunun azaldığı görülmüştür. Aloe-emodin ayrıca akut karaciğer hasarını lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan etkisi vasıtasıyla azalttığı; bunu da karaciğer hücrelerinin ölümüne karşı koruyucu rol oynadığı ve gerçekleştirdiği düşünülmektedir (S. Choi ve Chung, 2003).

Obez farelerin diyetine *A. vera* jel içeren ürün eklenmesiyle, jelin inflamatuvar cevabı baskılayarak ve insülin direncinden etkilenen önemli periferik dokular olan karaciğer ve beyaz adipoz dokusundaki antiinflamatuvar sitokinleri uyararak, obezitenin tetiklediği glikoz toleransını düşürdüğü ortaya konmuştur (Shin ve ark., 2011).

- ***İmmünmodülatör etkisi***

*A. vera* jeli, immün sistemi doğrudan etkileme özelliğine sahiptir. Bu immünmodülatör (bağışıklık sistemini düzenleyici) etkinliği ise jeldeki mannanlarla, özellikle de asemannanla ilişkilendirilmektedir (Mascolo ve ark., 2004). Mannanlar, makrofajları aktive eder ve T hücrelerini uyarır. Makrofajların, hem hücre yüzeyinde hem de hücre içinde mannanlar için

spesifik reseptörlere sahip olduğu bilinmektedir ve bu sayede mannanlar özellikle enfeksiyon hastalıklarında güçlü birer immünostimülandır. Büyük mannan moleküllerinin mideden emilimi sonrasında interlekin-1 (IL-1), interferon ve TNF salgılanmasında artış olduğu gözlenmiştir (Motykie ve ark., 2004). *A. vera*'nın makrofajları aktive edici ve antiinflamatuvar özelliği, aynı zamanda yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır.

Asemannan üzerinde yapılan çalışmalarda, makrofaj, lenfosit ve doğal öldürücü (Natural Killer- NK) hücrelerinin gelişimini, interferon ve bilinen tüm sitokinlerin üretimini uyararak immün sistemi güçlendirdiği ortaya konmuştur. Lenfositlerin asemannana maruz kalmasının, antijen ekspresyonu ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinin artışıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Motykie ve ark., 2004). Asemannanın ayrıca, antijenlere karşı lenfosit yanıtını artırdığı, makrofajları aktive ederek nitrik oksit ve sitokin (IL-1, IL-6, interferon, TNF) üretmelerini sağladığı, fagositozu ve dolaşımdaki monosit ve makrofaj sayısını arttırdığı, kemik iliğini doğrudan veya dolaylı olarak uyararak hematopoetik (kan yapıcı) etki gösterdiği belirtilmiştir (Baruah ve ark., 2016; Mascolo ve ark., 2004; Tizard ve Ramamoorthy, 2004).

*A. vera* yapraklarından elde edilen bir karbonhidrat solüsyonunun kullanıldığı bir çalışmada asemannanın, farelerin periton makrofajlarının solunumsal patlama (hücre içine alınan yabancı hücrelerin sindirilmesi işlemi), fagositoz ve *Candida albicans* yok edici etkinliğini artırdığı ortaya konmuştur. Asemannan, bakteri ve tümör yok edici aktivitesine aracılık eden nitrik oksitin makrofajlar tarafından salgılanmasını uyarılmaktadır. Ayrıca, kemik iliğini uyararak, kemik iliği ve dalakta selülariteyi (hücre zenginliğini) arttırdığı, hematopoetik etki gösterdiği ve bu etkilerin, asemannanın alım sıklığıyla arttığı bulunmuştur (Tizard ve Ramamoorthy, 2004).

Jelde bulunan bir polisakkaritin aktive ve stabilize edilerek incelendiği bir çalışmada polisakkaritin, farelerde ultraviyole (UV) ışınlarla indüklenen immün baskılamaya karşı koruyucu, TNF- $\alpha$  salınımına karşı inhibe edici etki gösterdiği ortaya konmuştur. Polisakkaritin makrofajların aktivasyonunu ve hücre çoğalmasını uyarıcı etkisi ile bağışıklığı güçlendirici ve yara iyileştirici etki gösterdiği ve bu etkileriyle güneş ışınlarından kaynaklı oluşabilecek cilt kanserine karşı koruyucu nitelikte olabileceği bildirilmiştir (Qiu ve ark., 2000).

Lektin, bir kromon türü olan aloesin ve jelden saflaştırılan aloerid gibi bazı polisakkaritler de immün sistemi stimüle eden bileşenlerdendir (Mascolo ve ark., 2004). Lektinin immün sistem üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, insan eritrosit modelinde hemaglutine

edici (eritrosit kümeleştirici) etki gösterdiği ortaya konmuştur (Akev ve Can, 1999)(Kuzuya ve ark., 2004).

Yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan aloerid, makrofajları aktive etme özelliğine sahip güçlü bir immünostimülandır (Rodríguez ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada, ticari bir üründen saflaştırılan aloerid, asemannana göre makrofaj aktivasyonunda daha üstün bir etkinlik sergilemiş, jelin kuru ağırlığındaki oranı % 0,015 olmasına rağmen, jelin gösterdiği immünostimülan etkiden büyük ölçüde sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Aloeridin tek başına veya bitkideki diğer aktif bileşenlerle bir arada kullanılmasıyla geliştirilecek farmasötik ürünlerin, immün terapi ve yara iyileşmesinde ciddi potansiyele sahip olacağı ileri sürülmüştür (Pugh ve ark., 2001). Bitkideki diğer polisakkaritlerin de spesifik antikor üretimini ve sitokin salınımını arttırıcı etki gösterdiği rapor edilmiştir. Aloesin ise, UV-B ışınlarının yol açtığı immün baskılamayı önlemektedir (Steenkamp ve Stewart, 2007).

Serebral iskemi ve reperfüzyon hasarı olan travmatik-hemorajik ratlarda *A. vera* polisakkaritlerinin beyinde sistemik inflamasyon cevabını, lökosit kümelenmesini ve lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, *A. vera* jeli ile fare makrofajlarında güçlü antiinflamatuvar aktivite gösteren antrakınonlar ve kromonların, iltihabi bağırsak hastalığında inflamatuvar yanıtı hafifletici etki gösterdiği ortaya konmuştur (Radha ve Laxmipriya, 2015).

*A. vera*'nın antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antioksidan etkilerinin birbiriyle yakından ilişkili olduğu görülmektedir (S. Choi ve Chung, 2003). *A. vera*'nın antiinflamatuvar etkinliğinin immün sistemin düzenlenmesinde olan katkısının yanında, yara iyileştirici, antidiyabetik ve karaciğer koruyucu olarak kullanılmasında da rol sahibidir (Radha ve Laxmipriya, 2015). Aralarında *A. vera*'nın da bulunduğu beş bitkinin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, bitkilerin bu iki etkinlikleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada da yine bitkilerin antioksidan kapasiteleri, antiinflamatuvar etkinlikleri ve polifenol içerikleri arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur (Rastogi, Iqbal, ve Ohri, 2018). Ayrıca, jelde bulunan bazı düşük molekül ağırlıklı bileşenlerin, insan nötrofillerini uyararak reaktif oksijen ve hidrojen peroksit salınımını engelleyebildiği belirtilmektedir (Tizard ve Ramamoorthy, 2004).

#### 4.2.3.5. Antimikrobiyal Etkisi

*A. vera*'nın bakteri, virüs ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkisinden, hem jel, hem de usaresindeki çeşitli bileşenler sorumludur. Patojenlere yönelik bu etkisini doğrudan veya immün sistem hücrelerini uyararak dolaylı yoldan gerçekleştirmektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Sánchez-Machado ve ark., 2017). Polisakkaritler, asemannan, aloin, aloemodin, saponinler, lupeol, salisilik asit, *p*-kumarik asit, askorbik asit, pirokatekol, üre nitrojeni, sinnamik asit, fenoller ve sülfür, bitkide yer alan antiseptik ve antimikrobiyal ajanlar olarak çeşitli kaynaklarda tanımlanmıştır (Kumar ve Yadav, 2014; Salehi ve ark., 2018; Surjushe ve ark., 2008).

#### Etki mekanizmaları ve yapılan çalışmalar

- **Antibakteriyel etkisi**

*A. vera* jeli ve usaresinin ve bunların içinde bulunan bazı aktif bileşenlerin (Şekil 8), insan vücudunda da bulunabilen gram-negatif ve gram-pozitif bakteri türlerine karşı etkinliği, çeşitli *in vitro* çalışmalarla ortaya konmuştur. Jelde bulunan antibakteriyel ajanların *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acne*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus bovis* ve *Bacillus subtilis* bakterilerinin çoğalmasını engellediği veya etkili biçimde azalttığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Arunkumar ve Muthuselvam, 2009; Cellini ve ark., 2014; Ehsani, Amin Marashi, Zabihi, Issazadeh, ve Khafri, 2013; Ferro ve ark., 2003; Hassani, Nafis, Kasrati, Azmani, ve Ouhdouch, 2018; Lawrence, Tripathi, ve Jeyakumar, 2009).

Ancak *A. vera* yaprak bütünü ekstresinin *Xanthomonas* türlerine karşı etkinlik gösteremediği rapor edilmiştir (Arunkumar ve Muthuselvam, 2009). *A. vera*'da bulunan saponinler ve antrakinonlar, doğrudan antibakteriyel etki göstermektedir. Antrakinonlardan aloin ve aloemodin'in bakteri hücrelerinde protein sentezini engellediği ve böylece bakterilerin çoğalmak için uygun ortam bulamadığı bildirilmiştir. Polisakkaritlerin ve asemannanın ise lökositlerin fagositoz aktivitesini uyararak dolaylı bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Jain ve ark., 2016; Lawrence ve ark., 2009; Nejatizadeh-Barandozi, 2013; Radha ve Laxmipriya,

2015). Asemannanın ayrıca, bakterilerin akciğer epitel hücrelerine tutunmasını engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Baruah ve ark., 2016).



Şekil 8. *Aloe vera*'da bulunan antibakteriyel bileşenler

Jelin antibakteriyel bileşenlerini tespit etmek üzere yapılan bir çalışmada, *p*-kumarik asit, askorbik asit, pirokateşol ve sinnamik asidin jelde en yüksek antibakteriyel aktivite gösteren bileşenler olduğu bulunmuştur (Lawrence ve ark., 2009). Bunların dışında bitkiden saflaştırılan krotonaldehitin de (2-vinil krotonaldehit) antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir (Salehi ve ark., 2018). Jelin veya yaprak bütünü'nün oral yolla tüketilmesiyle, antrakinonlar ve asemannanın eş zamanlı olarak aktivite gösterdiği ve bunun antibakteriyel etkiyi artırdığı düşünülmektedir (R. Pandey ve Mishra, 2010). Şekil 8 'de *A. vera* bitkisinde bulunan ve antibakteriyel etkinlik gösterdiği rapor edilmiş olan bileşenlere yer verilmiştir.

*A. vera* jelinin antibakteriyel etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, taze toplanan yapraklardan elde edilen jel homojenize edildikten sonra dondurularak kurutulmuştur



(liyofilizasyon). Bu kurutulmuş bitki materyali kullanılarak hazırlanan 3 farklı ekstrenin (sulu, etanollü, asetonlu), insan vücudunda da bulunan *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterileri üzerindeki etkinliği karşılaştırılmıştır. Yapılan inceleme sonucunda, antibakteriyel etkinliğin asetonlu ekstrede en yüksek olduğu, bunu etanollü ve sulu ekstrenin takip ettiği belirtilmiştir. Jelin, tüm bakteriler üzerinde etkili olduğu, ancak en yüksek antibakteriyel etkiyi *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı gösterdiği ortaya konmuştur (Nejatzadeh-Barandozi, 2013).

Yaprakların dış kabuk kısmının uzaklaştırılarak geri kalan bölümüyle hazırlanan ham bitki materyaliyle etanollü ve sulu ekstre hazırlanmış ve çeşitli bakteriler üzerinde etkinliği incelenmiştir. Hem sulu hem de etanollü ekstrenin gram-pozitif bakterileri (*E. bovis* ve *S. aureus*) inhibe ettiği; ancak sulu ekstrenin etkisinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Etanollü ekstrenin, gram-pozitif bakteriler üzerinde, gram-negatif bakterilere göre daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir (R. Pandey ve Mishra, 2010).

Agarry ve arkadaşları, yaprak bütünü ile jelin antimikrobiyal etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, *S. aureus* ve *Trichophyton mentagrophytes* patojenlerine karşı jelin, yaprak bütününe oranla son derece etkili olduğunu; *P. aeruginosa*'ya karşı ise jelin etkinliği gözlenmezken yaprak bütünü'nün etkin olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bulgular neticesinde, jelin ve kabuk kısmında bulunan bileşenlerin, farklı bakteri türlerinde daha etkin olduğu yorumu yapılmıştır (Agarry, Olaleye, ve Bello-Michael, 2005).

*A. vera* ile birlikte altı bitki ekstresinin (*Azadirachta indica*, *Ocimum tenuiflorum*, *Embllica officinalis*, *Allium sativum*, *Zingiber officinalis*) *S. mutans* karşıtı etkisinin incelendiği çalışmada, ekstrelerin tamamı antibakteriyel etki göstermiş olup, *A. vera* ekstresinin aktivitesi sarımsak ile kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur (Salehi ve ark., 2018).

Başka bir çalışmada, propolisin alkollü ve sulu ekstreleri ile *A. vera* jelin *Enterococcus faecalis* üzerindeki etkinliği bir antiseptik olan klorheksidin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ayrıca *A. vera* jelin *S. aureus* ve *Streptococcus mutans* üzerine etkisi de analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, *E. faecalis* üzerinde her iki doğal ajanın da antibakteriyel etki gösterdiği ancak en yüksek etkinin klorheksidinde gözlendiği, bunu propolisin alkollü ekstrelerinin takip ettiği belirtilmiştir. Elde edilen bulgular, propolisin *E. faecalis* üzerinde jelden daha etkili olduğu; jelin *E. Faecalis*, *S. aureus* ve *S. mutans* üzerinde orta derecede antibakteriyel etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Ehsani ve ark., 2013).

*Helicobacter pylori*, gastrit ve peptik ülser gelişmesine neden olabilen bir gram-negatif bakteridir. Yapılan çeşitli çalışmalarda *A. vera* jelinin (Cellini ve ark., 2014) ve aloe-emodin

(Sánchez-Machado ve ark., 2017) *H. pylori* inhibe edici özelliği gösterilmiştir. Jeldeki polisakkaritlerin, bakterinin tutunmasını engellemek suretiyle bu etkiyi sağladığı düşünülmektedir (Cellini ve ark., 2014). Çalışmaların sonucunda, *A. vera* jelinin antibiyotiklerle birlikte *H. pylori* gastrik enfeksiyonlarında kullanılabileceği önerisi belirtilmiştir (Radha ve Laxmipriya, 2015).

Yarıktan dolayı hastanede yatan hastalarda gelişen *Pseudomonas aeruginosa* dirençli patojenine karşı *A. vera* jelinin etkisinin incelendiği bir laboratuvar çalışmasında, jelin, hastalardan alınan bakteri kültürlerinde patojene karşı etkin olduğu bulunmuştur (Goudarzi, Fazeli, Azad, Seyedjavadi, ve Mousavi, 2015).

Antibakteriyel ve antiseptik uygulamalarda sıklıkla kullanılan bir madde olan gümüş nanopartiküller (AgNPs), fiziksel ve kimyasal sentezlere alternatif olarak, biyosentez (yeşil sentez) yoluyla da elde edilebilmektedir (Nartop, 2017). Yapılan bir çalışmada, gümüş nanopartikül sentezinde kullanılan *A. vera* yaprak bütünü ekstresinin, antibakteriyel etkinliğin artırılmasını sağladığı ve elde edilen bu hibrit nanomateryalin antibakteriyeller için bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (Tippayawat, Phromviyo, Boueroy, ve Chompoosor, 2016).

- **Antifungal etkisi**

*A. vera*'nın hem jeli hem de usaresinin mantarlar üzerinde antifungal aktivitesi bulunmaktadır (Boudreau ve Beland, 2006). Yürütülen çeşitli çalışmalarda, *A. vera*'nın *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* ve bitkilere yerleşen *Botrytis cinerea*, *Rhizopus stolonifer* ve *Penicillium digitatum* gibi mantarlarına karşı etkinliği ortaya konmuştur (Arunkumar ve Muthuselvam, 2009; Boudreau ve Beland, 2006; Zapata ve ark., 2013). *A. vera*'nın, insanlarda *Candida* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonu, konstipasyonu hafifleterek alkalileştirme yoluyla giderdiği belirtilmiştir (Baruah ve ark., 2016).

*A. vera* bitkisindeki fenolik bileşenlerden aloe-emodin ve aloenin ile jelden izole edilen bir proteinin antifungal aktivite gösterdiği ve bu proteinin özellikle *Candida* türleri üzerinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Flores-López ve ark., 2016; Radha ve Laxmipriya, 2015; Salehi ve ark., 2018). Bir başka çalışmada, çeşitli *Aloe* türlerinden elde edilen jellerin antifungal etkinliğinin, aloin içerikleriyle doğru oranda arttığı bulunmuştur (Zapata ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada, jelin hem etanolü hem de sulu ekstresinin fitopatogenik mantarlara karşı antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, yaprak bütünü'nün antifungal

aktivitesinin, jele kıyasla daha yüksek bulunduğu, bunun da yaprak bütününe jele oranla daha yüksek miktarda içerdiği fenolik bileşenlerden kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (Flores-López ve ark., 2016).

- **Antiviral etkisi**

*A. vera*'nın, virüslerin konak hücre yüzeyine tutunmasını, bağlanmasını ve girişini engelleyerek antiviral etkinlik gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Boudreau ve Beland, 2006). Bitkide bulunan asemannanın, antibakteriyel özelliğinin yanında Herpes Simplex virüs (HSV) enfeksiyonunu azalttığı belirtilmiştir. Asemannan antiviral etkinliğini, viral glikoproteinlerin glikozilasyonunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir. Aynı şekilde aloe-emodin, HSV enfeksiyonunu azaltmakla birlikte, Varicella zoster virüsü (VSV), İnfluenza virüsü ve Pseudorabies virüsünü inhibe ettiği; saponinin de diğer özelliklerinin yanında antiviral etkinliği bulunduğu rapor edilmiştir (Baruah ve ark., 2016; Boudreau ve Beland, 2006).

Yapılan klinik çalışmalarda, insanlarda HSV'nin yol açtığı ve cinsel yolla bulaşan yaygın hastalıklardan olan genital uçukta kullanılan *A. vera* ekstresi ve jelinin, hastalarda görülen lezyonların azalmasını ve iyileşme süresinin ksalmasını sağladığı belirtilmiştir (Syed, 1996a; Syed ve ark., 1997).

*A. vera*'nın ve asemannanın immün sistemi geliştiren etkisiyle, HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) enfeksiyonu bulunan hastalar için destekleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Salehi ve ark., 2018). Polisakkaritlerin, asemannanın (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018) ve lektinin (Rodríguez ve ark., 2010) HIV'e karşı etkinliği farklı çalışmalarda ortaya konmuştur.

Ayrıca asemannanın, kedilerde çeşitli hastalıklara yol açan virüslere karşı antiviral etkinliği bulunduğu rapor edilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006).

#### 4.2.3.6. Antitümör Etkisi

*Aloe vera*'nın ve bitkiden saflaştırılan bileşenlerin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla farklı tümörlere karşı gösterdiği etkinlik üzerine yapılmış çeşitli laboratuvar ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Ancak literatürde, *A. vera*'nın kanserde radyasyon tedavisinin ciltte yol açtığı istenmeyen etkileri azaltmasıyla veya vücutta antioksidan aktivite ile immün sistemi güçlendirici etkisi haricinde, doğrudan antitümör etkinliği ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

#### Etki mekanizması ve yapılan çalışmalar

Çeşitli çalışmalarda, *Aloe vera*'nın içeriğinde bulunan bileşenler sayesinde doğrudan veya antioksidan ve immünmodülatör etkileri aracılığıyla dolaylı yoldan tümör karşıtı etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Akev, 2007a; El-Shemy ve ark., 2010; Steenkamp ve Stewart, 2007). *A. vera*'nın antitümör etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle aloe-emodin, aloin, lektinler, asemannan ve aloesinin öne çıkan bileşenler olduğu görülmektedir (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018). Genel olarak *A. vera*'nın ve spesifik olarak aloe-emodin, normal hücrelere değil, tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirtilmektedir (Boudreau ve Beland, 2006). Polisakkaritler de immün sistemi aktive ederek kanser karşıtı etkinlik göstermektedir (Maan ve ark., 2018).

*A. vera*'nın ve bileşenlerinin tümör büyümesini engellediği veya tümör boyutunu azalttığı çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla ortaya konmuştur (Tomasin ve Gomes-Marcondes, 2011). Her ne kadar bitkinin içeriğinde bulunan bileşenlerin antitümör etkinlik gösterdiği ortaya konsa da, bitki bütünü, bitkiden saflaştırılan bileşenlerin tek başına gösterdiği aktiviteden daha yüksek antitümör etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (Akev, 2007a; Liu, 2004).

Bitkilerin antitümör etkilerinin, içerdikleri flavanoidler gibi antioksidan bileşenlerle alakalı olduğu belirtilmektedir (Çandöken, 2008). *A. vera*'da antioksidan aktivite gösteren antrakonlar, aloesin türleri gibi fenolik bileşenler ve polisakkaritlerinin, aynı zamanda oksidatif stresi azaltarak tümör oluşumunu engelleyici etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Nitekim *A. vera*'da bulunan önemli iki fenolik bileşen olan aloe-emodin ve aloinin antioksidan etkileri aracılığıyla apoptoz (planlı hücre ölümü) ile hücre ölümünü sağladıkları ve bu yolla antitümör aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Ozsoy ve ark., 2009). Malik asitin

asetile-polisakkaritleri olan verasilglukan A ve B'nin de antiinflamatuvar etkinliklerinin yanında, hücre çoğalmasını engelleyici özellikte olduğu rapor edilmiştir (Esua ve Rauwald, 2006).



Şekil 9. Aloe vera bitkisinin antitümör etkinlik gösteren bölümleri ve bileşenleri

- **Yaprak bütünü ile jel ve kabuk bölümlerinin antitümör etkinliği**

Taze yaprak bütünüün etanollü ekstresi liyofilize edilerek insan meme kanseri, akut myeloid lösemi ve kontrol olarak fibroblast hücre serilerinde apoptotik ve hücre çoğalmasına karşı etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre; *A. vera* ekstresi *in vitro* ortamda, meme kanseri ve lösemi hücrelerine karşı güçlü antitümör etkinlik sergilemiş, programlı hücre ölümünü uyararak kanser hücrelerinin büyümelerini engellemiş ve bunu doza ve süreye bağımlı olarak gerçekleştirmiştir. Daha önemlisi, *A. vera* kontrol olarak kullanılan normal fibroblast hücrelerinde inhibe edici etki göstermemiştir. Bu özelliği sayesinde, normal hücelere zarar vermeden seçici antitümör etkinlik gösteren yeni bir kanser karşıtı ajan olma potansiyeli bulunduğu belirtilmiştir (Shahbandeh ve Eghdami, 2017).

*A. vera* yaprak bütünü (500 g), bal (500 g) ve etanol (30 mL) karışımından oluşan solüsyon farelere oral yolla verilmiş ve Walker tümör hücrelerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, solüsyonun apoptoza yol açan “proapoptotik faktör Bax” ekspresyonunu artırdığı, tümör hücrelerinin büyümesini ve ilerlemesini iki mekanizma sayesinde; tümör

hücrelerinin çoğalmasının azaltılması ve hücre ölümü (özellikle de apoptoz ile) engellediği bildirilmiştir (Tomasin ve Gomes-Marcondes, 2011).

*A. vera* jelin, glutatyon S-transferaz enzimini indüklediği ve forbol miristik asetatın tümör oluşumunu destekleyen etkilerini engellediği bildirilmiştir (Kumar ve Yadav, 2014). *A. vera* jel ve C vitamini içeren bir besin takviyesinin, ratlarda oluşturulan karaciğer karsinomu üzerindeki etkisi incelendiğinde, besin takviyesinin kanserin gelişimini ve şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006). Çeşitli çalışmalarda, jelin tümör yükünü hafiflettiği, tümör küçülmesini ve nekrozunu sağladığı, hayatta kalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (Hamman, 2008).

Akev ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, *A. vera*'nın kabuk bölümünün ekstresinin farelerde deneysel olarak oluşturulan *Ehrlich ascites* tümörüne karşı etkinliği incelenmiştir. Edinilen bulgulara göre, *A. vera* ekstresi tümör aşılmasından önce, aynı anda veya sonrasında verildiğinde, tümör büyümesini etkili biçimde inhibe etmektedir. Ama en dikkat çekici sonuç, tümör gelişiminden önce *A. vera*'nın verildiği grupta ortaya çıkmış olup, bu grupta tümör gerilemesi ile sağ kalım oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Tümör enjeksiyonu öncesi ve sırasında *A. vera* verilen grupta lökosit sayısının arttığı, dalak ve timusta büyüme gözlemlendiği bildirilmiş ve bunlar bitkinin immünmodülatör etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca *A. vera*'nın, kanser olgularında yükseldiği bilinen serum salisilik asit ile TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşmesinde ve tümör hücrelerinin boyutlarının küçülmesinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Akev, 2007a).

Bir çalışmada, *A. vera* yaprak derisinin ham ekstresinin sitotoksik etkisini kanser hücrelerinde daha düşük dozda gösterirken, normal hücre serilerinde (insan umbilikal ven endotel hücre serisinde) daha yüksek dozda kullanımının sonucunda sitotoksik etki gösterdiği ortaya konmuş ve sonuç olarak ekstrenin "seçici sitotoksik" etki ("kanser hücrelerine toksik olan dozun normal hücrelerde etkisiz olması") gösterdiği ileri sürülmüştür (Çandöken, 2016).

- ***Aloe-emodin* antitümör etkinliği**

*Aloe-emodin* kanser karşıtı etkisinin incelendiği çeşitli laboratuvar çalışmalarında, akciğer, glioma, nöroektodermal gibi farklı kanser hücrelerinde hücre çoğalmasını engellediği (Salehi ve ark., 2018) ve tümör hücrelerine karşı seçici antitümör etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir

(Mascolo ve ark., 2004). Aloe-emodin bu etkisini, N-asetil transferaz aktivitesini ve gen ekspresyonunu engelleyerek sağladığı bildirilmiştir (Sánchez-Machado ve ark., 2017).

Ayrıca mide kanseri hücrelerinde apoptozu uyardığı, yassı hücreli akciğer kanseri hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada kanser hücrelerinde oksidatif stres yaratarak apoptoza sebep olduğu ve hücre çoğalmasını baskıladığı rapor edilmiştir. Yakın bir tarihte yapılan bir araştırmada da aloe-emodin doza bağımlı olarak, kolorektal kanser hücrelerinde hücre çoğalmasını baskıladığı ve apoptozu uyardığı bulunmuştur. Aloe-emodin bu kanser hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini uyardığı, bu yolla endoplazmik retikulum stresinin oluştuğu ve bunun da apoptoza yol açtığı ortaya konmuştur (Cheng ve Dong, 2018). Melanom hücrelerinde ise sitokin salınımını uyararak immünmodülatör ve kansere karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (Tabolacci ve ark., 2015). Aloe emodin yassı hücreli oral karsinoma hücrelerinde de apoptoz yoluyla antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2018)

Bunların yanında, aloe-emodin insan mide kanseri ve insan kemik kanseri hücre serilerinde güçlü sitotoksik etki sergilediği, bir başka çalışmada doza bağımlı olarak insan rahim ağzı kanser hücrelerinin büyümesini engellediği, insan glia ve glioma hücre serilerinde apoptoz ile kanser büyümesini engellediği saptanmıştır (Çandöken, 2016).

İnsan yassı hücreli dil kanseri hücrelerinde aloe-emodin reaktif oksijen türleri ve kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) üretimini, endoplazmik retikulum stresini, mitokondride fonksiyon bozukluğunu ve apoptoz indükleyici faktörün salınımını uyararak, bu bir dizi etkinlik sonucunda aloe-emodin apoptoza yol açtığı ortaya konmuştur (Chiu ve ark., 2009).

Aloe-emodin farklı insan tümör hücreleri üzerinde antikanser etkinliği ve mekanizmaları ile ilgili yapılmış 38 *in vitro* çalışmanın incelendiği bir derlemede, aloe-emodin apoptozu ve hücre döngüsü (siklus) arestini uyararak, immün sinyalizasyon ve hücre hareketliliğinin değişmesini sağlayarak antitümör etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Aloe-emodin, dış ve iç kaynaklı apoptoz yolları aracılığıyla kanser hücrelerinin canlılığını azaltmaktadır. Bazı kanser hücre serilerinde, aloe-emodin interlökinleri, büyüme faktörleri ve bir transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B (nükleer faktörü kappa B)'yi aktive ederek veya salınımını sağlayarak immün sinyalizasyonu uyarır. Bu sayede hücre göçü, işgali ve tutunmasını değiştirerek tümör hücrelerinin büyüme eğilimini olumsuz olarak etkiler. Sonuç olarak aloe-emodin çeşitli kanser tiplerinde ve hücre serilerinde antineoplastik (tümör hücrelerinin gelişimini önleyici) ve hücre çoğalmasını önleyici etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda da, kemoterapi ajanlarıyla sinerjik etki potansiyeli sebebiyle ilaç dozunun azaltılmasına

yardımcı olabileceği ve konvansiyonel kemoterapi tedavilerinde tamamlayıcı olarak kullanılabilceği bildirilmektedir (Sanders ve ark., 2017).

Meme kanseri hücre serilerinde aloe-emodin ve aloinin hücre çoğalmasını engelleyici etkisinin incelendiği bir çalışmada, aloe emodinin normal meme hücrelerine de kanser hücrelerine de herhangi bir etkisi gözlenmezken; aloe-emodinin normal meme hücrelerine hiçbir sitotoksik etki göstermeden kanser hücrelerine karşı çoğalmayı engelleyici etki gösterdiği bulunmuştur (Daud, Ibrahim, Froemming, ve Hasani, 2011).

*A. vera*'dan saflaştırılan beş antrakınon bileşenin (aloin A ve B, aloesin, aloeresin ve aloe-emodin) antitümör etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, çoklu ilaç dirençli insan lösemi hücrelerine karşı sadece aloe-emodinin sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006).

- ***Aloin (Barbaloin) antitümör etkinliği***

*A. vera* usaresi ve jelinde bulunan başlıca antrakınon olan aloin, aloe-emodinin C-glikoziti olarak bilinmektedir (M. C. Lee ve ark., 2014). Yapılan çeşitli çalışmalarda, aloinin meme, uterus, yumurtalık kanser hücrelerinde ve farelere ait melanoma hücrelerinde hücre döngüsü arestini ve apoptozu uyardığı, hücre çoğalmasını engellediği bulunmuştur. *In vitro* ortamda aloinin kolorektal kanser hücrelerinde, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) salınımını ve hücre çoğalması, büyümesi, anjiyojenez ve metastazda önemli rolü olan STAT3 (sinyal iletimi ve transkripsiyon protein 3 aktivatör) yolağını inhibe ederek tümör hücrelerinin anjiyojenezini ve dolayısıyla metastazını engellediği ve canlılığını (viabilite) azalttığı gösterilmiştir (Pan, Pan, Lou, Xu, ve Tian, 2013).

Aloin, kanser hücrelerinde mitokondriyal yollar aracılığıyla hücresel döngüleri değiştirerek hücre membranı bütünlüğünün kaybolmasına ve sonunda apoptozun meydana gelmesine sebep olmaktadır (Baruah ve ark., 2016). Bir başka çalışmada, aloin insan rahim kanseri hücrelerinde test edilmiş ve hücrelerin apoptozunu artırdığı, hücre döngüsünü duraklatarak çoğalmayı önleyici etki gösterdiği bulunmuştur (Salehi ve ark., 2018).

Aloinin, küçük hücreli olmayan insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkinliği incelendiğinde, kanser hücrelerinde apoptoz ve otofajiyi (hücrenin kendi lizozomu tarafından sindirilmesi) uyararak sitotoksik etki gösterdiği ortaya konmuştur (M. C. Lee ve ark., 2014).



Başka bir çalışmada barbaloinin mide kanseri hücrelerinde apoptozu, otofajiyi ve reaktif oksijen radikalleri üretimini uyardığı, viabiliteyi azalttığı, *in vivo* ortamda da tümör boyutunu küçülttüğü ve böylece sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Y. R. Wang, Yang, Chen, ve Wei, 2018)

- **Lektinlerin antitümör etkinliği**

Lektinlerin antitümör etkinliği üzerine yapılan çalışmaların, özellikle son yıllarda arttığı gözlenmiştir. Çandöken'in çalışmasında *A. vera*'dan saflaştırılan "Aloktin" (Aloctin) çeşitli kanser hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve en yüksek sitotoksik etkiyi insan mide kanseri ve insan kemik kanseri hücrelerinde; en az etkiyi ise insan bağırsak kanseri hücre serisinde gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca aloktinin, lösemide kullanılan standart ilaçlardan olan imatinib ile birlikte kullanıldığında, insan mide kanseri ve insan kemik kanseri hücre serilerinde imatinibin sitotoksik etkisini anlamlı ve doza bağımlı olarak arttırdığı gözlenmiştir. İnsan mide kanseri hücrelerine aloktinin sitotoksik etkisinin, imatinibinkine göre anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ancak aloktinin bu sitotoksik etkisinin apoptoz veya nekroz mekanizmalarıyla gerçekleşmediği, programlanmış hücre ölümüne apoptotik yolları tetiklemek suretiyle yol açtığı bildirilmiştir (Çandöken, 2016).

Bir laboratuvar çalışmasında da *A. vera* lektininin kolon kanseri ve akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği ortaya konmuş ve bu etkisinin muhtemel mekanizmasının, hücre büyümesinden sorumlu reseptörlere bağlanarak kanser hücreleri tarafından histokimyasal gösterge olarak algılanması olduğu belirtilmiştir (Kaur, Singh, Kamboj, ve Saxena, 2011). Ayrıca lektinlerin antitümör etkinliklerini apoptoz ve otofaji mekanizmaları aracılığıyla gerçekleştirdikleri (Çandöken, 2016); normal hücrelerde hücre gelişimini arttırırken, hemaglutinasyon (kümeleştirerek çöktürme) aktiviteleri ile tümör hücrelerinde büyümeyi engelledikleri rapor edilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

Yapılan başka bir çalışmada yine *A. vera*'dan saflaştırılan Aloktin'in tümör koruyucu etkisi incelenmiş ve farelerde oluşturulan *Ehrlich ascites* tümörüne karşı koruyucu etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur. Aloktin alımıyla farelerin lökosit sayılarında, dalak ve timuslarının ağırlığında artış olduğu gözlenmiş ve lektinin antitümör etkinliğinin immünmodülatör ve mitojenik etkisi aracılığıyla gerçekleşiyor olabileceği belirtilmiştir. Ancak aloktinin antitümör etkinliğinin, daha önce aynı ekibin yürüttüğü yaprak kabuğu bölümünün aynı tür tümöre karşı antitümör etkinliğinin incelendiği çalışmaya (Akev, 2007a) kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (Akev, 2007b). Aynı araştırma ekibinin daha sonra

yürüttüğü bir başka çalışmada, yine kabuk kısmından saflaştırılan lektinlerin antioksidan aktivitesi incelenmiş ve antioksidan aktivite göstermedikleri bulunmuştur. Daha öncesinde lektinlerin yaprak kabuğuna oranla daha düşük antitümör etkinlik sergilediğine dair bulguyu, *A. vera* lektinlerinin tek başına antioksidan aktivite gösterememesine bağlamışlardır (Çandöken, 2008).

- ***Asemannanın antitümör etkinliği***

Asemannanın oldukça aktif bir kanser karşıtı ajan olduğu, makrofajlardan TNF (tümör nekroz faktörü), interlökin-1 ve interferon üretimini stimüle ettiği ve bu sayede kanser hücrelerini etkisiz hale getirdiği belirtilmektedir (Baruah ve ark., 2016; Salehi ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada asemannanın, kanser öncüsü bir kimyasal madde olan benzopirenin hepatositlere (karaciğer parankim hücreleri) bağlanmasını engelleyerek, potansiyel benzopiren-DNA eklentisi oluşumunun önüne geçtiği ve bu sayede kanser koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Kumar ve Yadav, 2014; Salehi ve ark., 2018). Farelerde asemannanın monokinlerin sentezlenmesini uyararak immün hücrelerinin hücumunu ve nekrozu tetiklediği ve bunun da sarkoma hücrelerinde gerilemeyle sonuçlandığı ortaya konmuştur (Peng ve ark., 1991).

Kedilerde ve köpeklerdeki tümörlerde, asemannanın intraperitoneal ve lezyon içine uygulanmasıyla, TNF- $\alpha$  ile lenfosit infiltrasyonunun ve IL-1 üretiminin arttığı görülmüştür. Elde edilen bulgular sonucunda, asemannanın immün sistem savunmasını aktive ettiği ve tümör gerilemesini sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca yine kedi ve köpeklerdeki çalışmalarda, asemannan tedavisiyle tümör küçülmesi, tümör nekrozunun ve hayvanların sağkalım oranının artması gibi klinik gelişmeler sağlandığı rapor edilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006).

Asemannan dışında, jelden saflaştırılan bazı polisakkaritlerin de makrofajları aktive ederek tümör karşıtı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Baruah ve ark., 2016; Boudreau ve Beland, 2006).

- ***Aloesinin antitümör etkinliği***

Aloesin, aloe-emodin ve aloinle birlikte, antitümör etkinliği olduğu belirtilen fenolik bileşenlerdendir. Aloesinin, apoptozu uyararak ve antioksidan enzim düzeylerinin yükselmesini sağlayarak, *Ehrlich* asit tümör hücrelerinde, barbaloin ve aloe-emodine oranla

daha düşük olmakla birlikte, antitümör etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (El-Shemy ve ark., 2010).

Yumurtalık kanser hücre serileri üzerinde aloesinin etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, doza ve süreye bağımlı olarak tüm hücre serilerinde canlılığı ve çoğalmayı engellemiştir. Tümör hücrelerinde hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozu uyardığı ve *in vivo* ortamda tümör gelişimini, kanser hücrelerinin göçünü ve istilasını engellediği bulunmuştur. Aloesinin antitümör aktivitesini MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) sinyal yolağı üzerinden gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (L. Zhang ve ark., 2017).



#### 4.2.3.7. Metabolik Sisteme Etkisi

Çeşitli çalışmalarda edinilen bulgulara göre *Aloe vera* jeli ve yaprak bütünüün metabolik sistemde kan şekerini, lipid ve kolesterol seviyelerini düşürücü etki gösterebilmektedir. Ayrıca *A. vera*'nın antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde karaciğer ve böbrek için koruyucu etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018). Obeziteden kaynaklanan metabolik değişimlere karşı koruyucu etkisi ve antioksidan aktivitesi ile *A. vera* jelinin, adipoz yağ birikimini azalttığı ve ağırlık kaybını sağladığı yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Walid ve ark., 2018). Bitkinin bu özellikleri sayesinde kardiyovasküler hastalıklara karşı potansiyel koruyucu özellik taşıdığı düşünülmektedir (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018).

Yapılan çalışmaların çoğunda, bu etkilerin kabuk bölümünde yer alan antrakinonlardan arındırılmış yaprak bütünü veya yaprak içi bölümünün (jel) oral yolla tüketilmesiyle sağlandığı bildirilse de, özellikle bazı hayvan çalışmalarında, kabuk bölümünün oral olarak kullanılmasıyla da hipoglisemik ve kan yağlarını düşürücü etki gözlemlendiği belirtilmektedir (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018). Özellikle diyabette, yaprak bütünü ekstresinin jelden daha etkili olabileceği ifade edilmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

#### Etki mekanizması ve yapılan çalışmalar

- ***Antidiyabetik ve antihiperlipidemik etkileri***

*A. vera*'nın kan şekerini düşürücü etkisi son yıllarda birçok çalışmayla ortaya konmuştur (Heng ve ark., 2018). Karaciğer ve böbrekte herhangi bir rahatsızlık oluşturmadan ve kan lipid düzeylerini olumsuz anlamda etkilemeden kan şekerinin düşmesini sağladığı belirtilmektedir (Maan ve ark., 2018). Ancak, *A. vera*'nın antidiyabetik etki göstermediği ve hatta tam tersi, kan şekerini yükseltici etki gösterebildiğini rapor eden ve bunun içeriğindeki şekerlerden dolayı olduğu tahmin edilen çalışmalar da mevcuttur (Heng ve ark., 2018; Mentreddy, Mohamed, ve Rimando, 2005; T. Reynolds ve Dweck, 1999). Çalışma sonuçlarındaki bu farklılıkların, bitkinin hangi bölümünün kullanıldığına, doza ve çalışmadaki deneklerin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Hamman, 2008; Heng ve ark., 2018; Okyar, Can, Akev, Baktir, ve Sutlupinar, 2001).

*A. vera*'nın pankreasın beta hücrelerinin insülin salınımının veya sentezini uyarma yoluyla veya glikoneogenezi (glikozun yeniden yapımı) engelleyerek (Mascolo ve ark., 2004) ve insülin üretimini arttırması sonucu yükselen plazma insülin seviyesi sayesinde (Heng ve ark., 2018) kan şekerini düşürdüğü düşünülmektedir. Antioksidan aktivitesi ile oksidatif stresi azalttığı ve pankreas beta hücrelerini allokstan ile oluşan oksidatif hasardan koruduğu, bu sayede antidiyabetik etki gösterdiği de belirtilmiştir (Maan ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2018). Ayrıca karaciğerdeki glikojen yapımını arttırarak dolaşımdaki glikoz miktarının azalmasını sağladığı da belirtilmiştir (Moniruzzaman ve ark., 2012).

*A. vera* jelinde bulunan bakır, krom, demir, magnezyum, potasyum gibi inorganik bileşenlerin de insülin salınımını doğrudan veya dolaylı yoldan etkileyerek antidiyabetik etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (Rajasekaran ve ark., 2005). Asemannan da antidiyabetik etkinliği olan aktif bileşenlerin arasında sayılmaktadır. *A. vera*'nın bir diğer antidiyabetik etkinlik mekanizması ise, jelde bulunan yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritler sayesinde bağırsakta glikoz emilimini yavaşlatmasıdır (Heng ve ark., 2018).

*A. vera*'nın antidiyabetik etkinliğinin, jelde bulunan çözünür polisakkaritlerden kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010). Jeldeki yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritler veya fitosteroller aracılığıyla glikoz taşınmasını arttırdığı, bağırsaklardan kolesterol emilimini azaltarak serum kolesterol seviyesini düşürdüğü düşünülmüştür. Jelin endojen olarak sentezlenen kolesterol ve trigliseritlerin başlıca taşıyıcılarının üretimini azalttığı, adipojenik gen ekspresyonunu baskıladığı ve bu sayede plazma lipid seviyelerini normalleştirdiği hipotezi de ortaya konmuştur. Ayrıca, *A. vera*'nın vücut yağ oranını azalttığı, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan adenosin monofosfat ile aktive olan kas protein kinazını aktive ederek insülin duyarlılığını arttırdığı da ileri sürülmüştür (Y. Zhang, Liu, Liu, Zhao, ve Tian, 2016).

Jelin, plazma insülin ve kan şekeri seviyesini düşürdüğü; karaciğerde lipidlerin toksik etkisini azalttığı, bu yolla insülin duyarlılığını arttırdığı (K. Kim ve ark., 2009) ve diyabetik ratlarda kan glikozu ve lipidlerinin seviyesini düşürebildiği (Y. Zhang ve ark., 2016) gösterilmiştir. Bununla birlikte, hepatik trigliserit konsantrasyonu ve plazma lipid seviyesinde *A. vera* jelin sağladığı düşüşün, insülin duyarlılığını iyileştirmiş olabileceği de belirtilmiştir. *A. vera* usaresinin, jelden saflaştırılan bazı polisakkaritlerin ve fitosterollerin hipoglisemik etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (K. Kim ve ark., 2009).

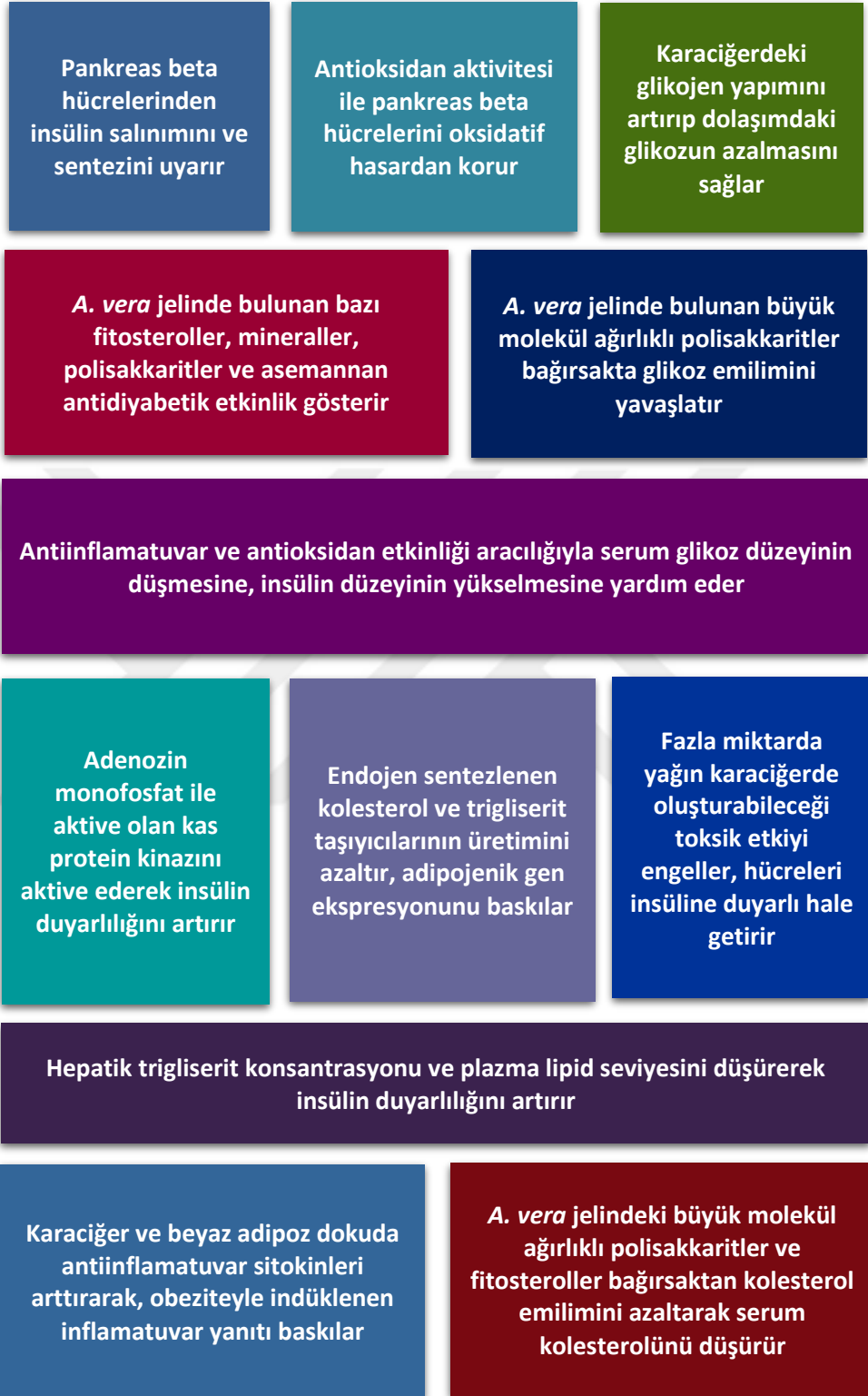
Jelden saflaştırılan iki fitosterolün, diyabetik ratlarda hem glikoz hem de lipid metabolizmasına etki ederek; kan şekerinin, serum serbest yağ asitleri ve trigliseritlerinin

seviyesinin düşmesini sağladığı, ancak total kolesterole etki etmediği; ratlarda abdominal yağ oranını azalttığı ve visceral yağ birikimini önlediği gösterilmiştir (Misawa ve ark., 2008).

*A. vera* jel ve aloesin içeren bir diyetle beslenen ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, *A. vera*'nın proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltarak ve her ikisi de insülin yanıtında önem arz eden periferik dokular olan karaciğer ve beyaz adipoz dokuda antiinflamatuvar sitokinleri arttırarak, obeziteyle indüklenen inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Bu sayede *A. vera*'nın hem obeziteden kaynaklı inflamasyonu, hem de obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukları iyileştirmede etkili olduğu belirtilmektedir (Shin ve ark., 2011). Yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada da, *A. vera* yaprak bütünü oral olarak verilmesiyle serum glikoz seviyesi düşerken, serum insülin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Bu bulgular, *A. vera*'nın antiinflamatuvar etkinliği ve antioksidan aktivitesi ile ilişkilendirilmiş, pankreastaki beta hücrelerini oksidatif stresten korumuş olabileceği belirtilmiştir (Abo-Youssef ve Messiha, 2013). Şekil 10'da *A. vera*'nın glikoz ve lipid metabolizmalarına muhtemel etki mekanizmaları gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda hipoglisemik etkisinin metformin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (Gushiken ve ark., 2016). Diyabet oluşturulan ratlarda *A. vera* jelin etanolü ekstresinin kullanımıyla, kan şekeri düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiş ve bu sonuç *A. vera* jelinin antioksidan aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (Steenkamp ve Stewart, 2007). Okyar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ratlarda tip 1 (insülin bağımlı) ve tip 2 (insülin bağımlı olmayan) diyabet oluşturularak yaprak kabuğu ve jel ekstraktlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Yaprak kabuğu ekstresinin, tip 1 ve tip 2 diyabetli ratlarda hipoglisemik etki gösterirken; jel ekstresinin tip 2 diyabetli ratlarda kan şekerini yükselttiği bulunmuştur. Jelin kan şekerini yükseltici bu etkisi, jelde hiperglisemik ajanların bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Her iki *A. vera* ekstresinin de diyabetik olmayan ratlarda hipoglisemik etki göstermediği belirtilmiştir (Okyar ve ark., 2001).

Başka bir çalışmada ratlara *A. vera* jel ekstresinin oral yolla verilmesinin ardından, açlık kan şekeri, serum ve doku kolesterolü, trigliseritleri, yağ asitleri, fosfolipidlerinin düştüğü ve bunlara ek olarak plazma insülin seviyesinin yükseldiği rapor edilmiştir. *A. vera* jelinin kan şekerini düşürücü etkisi; glikoz metabolizmasını geliştirmesine ve antioksidan etkinliği ile ratların beyinlerinde oksidatif hasarı hafifletmesine, böbreklerdeki peroksidasyon seviyelerini düşürmesine bağlanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006; Hamman, 2008).



**Şekil 10.** *Aloe vera*'nın glikoz ve lipid metabolizmalarına muhtemel etki mekanizmaları

*A. vera* kabuk bölümünün (Kabuk-Et) ve jelin etanollü ekstraları (Jel-Et) ile konsantre edilmiş jel (Jel-K), 4 hafta boyunca oral yolla 1,25 g/kg olarak ratlara verilmiştir. Sonuçlara göre, jelin etanollü ekstresinin verildiği ratların kan şekerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Her üç preparatın da total kolesterol seviyelerinde (Jel-K : % 11; Jel-Et : % 17 ve Kabuk – Et: % 25 oranında) ve LDL kolesterol seviyelerinde (Jel-K : % 45; Jel-Et : % 3 ve Kabuk – Et: % 69 oranında) azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Moniruzzaman ve ark., 2012).

*A. vera* jeli tromboksan inhibitörü olarak rol almakta, bu sayede vazodilatasyonu sağlayarak vasküler endotelium ve çevresindeki dokularda metabolizma dengelerini korumalarını sağlamaktadır. Bu sayede diyabetik hastalarda periferik kan damarlarını rahatlatarak kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Bunyaphatsara, Yongchaiyudha, Rungpitarangsi, ve Chokechaijaroenporn, 1996).

- ***Karaciğer ve böbrek koruyucu etkisi***

*A. vera* jeli, karaciğerdeki lipojenik genlerin RNA ekspresyonunu baskılayarak, etanolla tetiklenen karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu etkinlik gösterir. Ayrıca, bitkide bulunan antioksidan bileşikler, karaciğerde nekrozuna yol açabilen serbest radikallere ve reaktif oksijen türlerinin reaksiyonlarına karşı koruyucudur. Bitkide bulunan aloe-emodin toksik bileşenlere karşı ratlarda karaciğer koruyucu etkinlik gösterdiği, lipid peroksidasyonunun yol açtığı inflamatuvar yanıtı ve hepatosit ölümünü önlediği rapor edilmiştir (Sánchez-Machado ve ark., 2017). Karaciğer koruyucu özelliğinden genel olarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin sorumlu olduğu belirtilmiştir (Akaberi, Sobhani, Javadi, Sahebkar, ve Emami, 2016).

*A. vera* kabuk ve jel ekstraları ile glibenklamidin (oral antidiyabetik) diyabetik ratlarda karaciğer hasarına karşı etkisinin incelendiği bir çalışmada, üç tedavinin de diyabetik ratlarda karaciğer dokusu hasarını azalttığı bulunmuştur. Oksidatif stres belirteçlerinin (lipid peroksidasyonu ve enzimatik olmayan glikozilasyon) ve serum ALP (alkalen fosfataz) ve ALT (alanin transaminaz) aktivitelerinin *A. vera* jel grubunda, kabuk ekstresi ve oral antidiyabetik gruplarına göre daha fazla düştüğü gözlenmiştir (A. Can ve ark., 2004).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada etanolla indüklenen yağlı karaciğerde, taze yapraklardan elde edilerek çalışmada kullanılan *A. vera* jelinin, lipojenik genlerin mRNA ekspresyonunu engelleyerek, karaciğerde yağ birikimini engellediği gösterilmiş ve ileri çalışmalar yapılarak alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığında koruyucu potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Saito ve ark., 2012).



Bir başka çalışmada yine farelerde oluşturulan alkolik karaciğerde, ticari bir ürün olan liyofilize *A. vera* jelinden saflaştırılan polisakkaritlerin etkisi incelenmiştir. Jel polisakkaritlerinin kronik alkol alımından kaynaklanan inflamasyon, oksidatif stres ve yağlanmayı hafiflettiği, alkole bağlı lipid birikimini azalttığı ve böylece alkolün sebep olduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (Cui ve ark., 2014). *Aloe vera* jeli polisakkaritlerinin ayrıca, ratlarda aflatoksinlerle oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile koruyucu olduğu gösterilmiştir (Cui ve ark., 2017).

Ratlarda, tarımda kullanılan pestisitlerle (cartap ve malathion) indüklenen karaciğer toksisitesinde, *A. vera* yaprak bütünü'nün sulu ekstresinin oral yolla verilmesiyle, antioksidan aktivitesi ile karaciğeri koruyucu etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (V. K. Gupta, Siddiqi, Ojha, ve Sharma, 2019). Başka bir çalışmada, yine *A. vera* yaprak bütünü'nün sulu ekstresinin ratlarda karbon tetraklorür ile indüklenen karaciğer toksisitesine karşı koruyucu etki gösterdiği ve bunun muhtemel mekanizmasının antioksidan etkinliğiyle karaciğerde lipid oksidasyonunu önlemesiyle olduğu rapor edilmiştir (Chandan ve ark., 2007).

*A. vera* jel ekstresinin ayrıca, ratlarda tip 2 diyabetten kaynaklanan böbrek hasarına karşı histolojik ve biyokimyasal parametreleri iyileştirerek koruyucu rol oynadığı rapor edilmiştir (Steenkamp ve Stewart, 2007). Yapılan bir çalışmada, oral olarak verilen *A. vera* yaprak kabuğu ve jel ekstreleri ile standart tedavide kullanılan bir ilacın, diyabetik ratların böbrek morfolojileri ve lipid peroksidasyonuna etkisi incelenmiştir. Edinilen bulgulara göre jel ekstresinin, kabuk ekstresi ve standart ilacın kullanıldığı gruplara kıyasla, histolojik ve biyokimyasal parametrelerin iyileşmesinde ve lipid peroksidasyonunun azaltılmasında etkili tedavi olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak jelin, diyabetten kaynaklanabilecek böbrek dokusu hasarına karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (Bolkent ve ark., 2004).

- ***Vücut ağırlığı ve yağ oranına etkisi***

Kurutulmuş ve toz haline getirilmiş *A. vera* jelinin kullanıldığı bir çalışmada, öncelikle ratlar yüksek yağlı diyetle beslenerek obezite oluşturulmuştur. Sonrasında, obez ratlardan kontrol grubuna herhangi bir girişim yapılmazken, deney grubundaki ratların diyetine 90 gün boyunca 20 veya 200 mg/kg *A. vera* jel tozu eklenmiştir. Çalışmanın sonunda, diyetine günlük 200 mg/kg jel tozu eklenmiş olan ratların vücut ağırlığının, vücut yağ oranlarının ve besin alımlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca jel tüketen gruplarda serum trigliserit düzeylerinin ve karaciğer ağırlıklarının da daha düşük olduğu rapor edilmiştir. *A.*

*vera* jelinde bulunan sterollerin, yağ asidi oksidasyonu ile karaciğerde enerji harcamasını artırarak, obezitenin ve yüksek yağlı diyetin yol açabileceği bozukluklara karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmüştür (Misawa ve ark., 2012).

Aynı araştırma ekibinin daha önce yürüttüğü çalışmada da, jelden saflaştırılan iki fitosterolün diyabetik ratlarda abdominal yağ oranını azalttığı ve viseral yağ birikimini önlediği gösterilmiştir (Misawa ve ark., 2008). Yine bir başka çalışmada *A. vera* jelinden saflaştırılan beş sterolün glikoz metabolizmasını arttırdığı ve abdominal yağ birikimini azalttığı rapor edilmiştir (Saito ve ark., 2012).

Ancak, ratlarda oral *A. vera* jel kullanımının vücut ağırlığına etkisi olmadığı sonucuna varılan çalışmalar da bulunmaktadır. Pothuraju ve arkadaşlarının çalışmasında *A. vera* jelin ratların vücut ağırlığı ve besin alımına bir etkisi olmadığı; ancak *A. vera* grubunda insülin hassasiyetini artırdığı bilinen adiponektin hormonu seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Pothuraju, Sharma, Rather, ve Singh, 2016).

Obez, prediyabetik ve henüz ilaç tedavisine başlanmamış yeni tanılı diyabetik hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, *A. vera* jeli ve aloesin tozu içeren standardize yumuşak kapsülden (700 mg) günde 2 kere 8 hafta boyunca tüketilmesi sonucunda, vücut ağırlıkları ve vücut yağ kütlelerinde anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir (H. C. Choi, Kim, Son, Oh, ve Cho, 2013).

#### 4.2.3.8. Diğer Etkileri

*Aloe vera*'nın yukarıda yer alan bölümlerde bahsedilen etkilerinin yanında analjezik (ağrı kesici) ve antiastmatik etkileri olduğu, bazı sinir sistemi rahatsızlıklarında terapötik etki gösterdiği, hormonları ve kan basıncını etkilediği çalışmalarla ortaya konmuştur.

- ***Analjezik (ağrı kesici) etkisi***

*Aloe vera*, hem usaresi hem de jelinde bulunan bileşenler sayesinde sergilediği antiinflamatuvar etkinliğiyle aynı mekanizma aracılığıyla analjezik (ağrı kesici) etki de göstermektedir (Ross, 2003). Bu etkisi, hücre yenileyici özelliğiyle birlikte, yanık ve yaralarda iyileşme sürecine olumlu katkıda bulunmaktadır. Bitkinin içeriğinde bulunan karboksipeptidaz enziminin, inflamasyon evresinde vazodilatasyondan kaynaklı oluşan ağrının sorumlusu olan bradikinin peptidini inhibe etmesi sonucu, ağrının ortadan kalktığı belirtilmiştir (Joseph ve Raj, 2010). Analjezik etkisinin ayrıca, içerdiği antrakinin ve türevleri (Maan ve ark., 2018; Motykie ve ark., 2004) ile salisilik asit (Ahlawat ve Khatkar, 2011) ve sterollerden (Bhuvana ve ark., 2014; Mascolo ve ark., 2004) kaynaklı olduğu belirtilmiştir.

Jelin içeriğindeki basit yapıli bileşenlerden olan magnezyum laktatın, histidin dekarboksilaz inhibisyonu ile histamin üretimini engellediği belirtilmekte; *Aloe* ekstralarında bulunan salisilat, laktat ve magnezyumun aspirin benzeri ağrı kesici etkiyi sinerjik olarak ortaya koydukları düşünülmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

*A. vera* jelinin ratlar üzerindeki analjezik etkisinin incelendiği bir çalışmada, jelin farklı konsantrasyonlardaki sulu ekstresinin ratlara oral yolla verilmesiyle, karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemde herhangi bir yan etki yaratmadan anlamlı ölçüde analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada, *A. vera* jelinin hem somatik hem de visseral ağrıda etkili olduğu belirtilmiştir (Ghosh, Banerjee, Mandal, Mishra, ve Bhowmik, 2011).

Bir klinik çalışmada, hemoroid ameliyatı sonrasında hastaların ameliyat bölgesine *A. vera* jel içeren krem uygulanması sonucunda, plasebo grubuna göre ağrı hissinin azaltılmasında ve yaraların iyileşmesinde daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Eshghi ve ark., 2010).

- ***Sinir sistemi rahatsızlıklarında etkisi***

*Aloe vera* jel ekstraları ve içeriğindeki bileşenlerin, santral ve periferel sinir sisteminde sedatif, hipnotik, periferel analjezik olduğu, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle de sinir koruyucu etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Abdollahnejad ve ark., 2016; Akaberi ve ark., 2016; Halder, Mehta, ve Mediratta, 2013).

*A. vera* jel ekstresi ve aloe-emodin alımının, öğrenme, hafıza ve bilişsel fonksiyonu artırdığı ve Alzheimer hastalığında olumlu sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Akaberi ve ark., 2016). Diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, *A. vera*'nın beyin hipokampus ve serebral korteks bölümlerinde antioksidan aktivite göstererek serbest radikallerden koruduğu ve bu sayede motor ve hafıza bilişsel işlevinin gelişimini sağladığı rapor edilmiştir (Halder ve ark., 2013).

Oral olarak verilen *A. vera* jel ekstresinin ratlarda hafıza, öğrenme, depresyon ve lokomotif davranışlar üzerindeki etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, jelin lokomotif davranışlara etki etmezken, öğrenmeyi ve hafızayı güçlendirdiği ve depresyonu hafiflettiği gösterilmiştir (Halder ve ark., 2013).

- ***Antiastmatik etkisi***

Karanlık ortamda 3 – 10 gün depolanan *Aloe vera* jel ekstresinin içeriğinde bulunan glikoprotein ve polisakkarit yapılarından üretilen bir aktif bileşen türünün (prostanoidler), kronik bronşiyal astımda etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak hasta yakın zamanda steroid ilaçlarla tedavi gördüyse, bileşenin etkinlik gösteremediği belirtilmiştir (Capasso ve ark., 1998; Maan ve ark., 2018; Shida, Yagi, Nishimura, ve Nishioka, 1985). Depolama ile ortaya çıkan bu prostanoidlerin bronşiyal astımlı hastaların kanında periferel fagositozu artırdığı bulunmuştur (Shida ve ark., 1985). *In vitro* bir çalışmada *A. vera* yaprak bütünüünün üst solunum yolunda bulunan bazı virüslere karşı antiviral etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca jelinin pulmoner dokuda sigara kullanımından kaynaklanan bozulmaların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Akaberi ve ark., 2016).

- **Hormonlara etkisi**

Ratlara dört saat süresince 100 mg/kg aloin verilmesi sonrasında, kontrol grubundaki ratlara oranla kolonda anlamlı olarak daha fazla miktarda prostoglandin bulunduğu rapor edilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007).

Ratlara taze yapraklardan elde edilen *A. vera* jelin gastrik intübasyonla 125 mg/kg dozunda verilmesiyle, troid hormonları T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> serum düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düştüğü ve bu özelliği ile antitroid ajanı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Kar, Panda, ve Bharti, 2002a).

Yine ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada *A. vera* jelinin kalsitonin ve paratroid hormon seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

Ayrıca ratlarda, östrojen ve testosteron oranının bozulduğu polikistik over sendromunda, *A. vera* jelin yumurtalık steroidlerinin dengelerinin sağlanmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (Baruah ve ark., 2016).

- **Hipotansif etkisi**

*A. vera*'dan saflaştırılan aloe-emodin ve aloin A'nın 0.5, 1 ve 3 mg/kg dozlarında ratlara verilmesi sonucunda, arteryel kan basıncını sırasıyla % 26, % 52 ve % 79 oranlarında düşürdüğü rapor edilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007).

#### 4.2.4. Terapötik Amaçlı Kullanım Alanları

*Aloe vera*'nın jeli, usaresi veya yaprak bütünü'nün kullanımıyla ortaya çıkan etkiler sayesinde, çeşitli rahatsızlıklarda ve sağlığın korunması amacıyla kullanıldığı görülmektedir.

*A. vera*'nın terapötik amaçlı kullanım alanları ve kullanılan yaprak bölümleri aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir:

- Konstipasyonda kullanımı (Usare – Dâhili kullanım)
- Yaralarda ve yanıklarda kullanımı (Jel - Harici kullanım)
- Cilt rahatsızlıklarında kullanımı (Jel ve yaprak bütünü - Harici kullanım)
- Antidiyabetik ve antihiperlipidemik amaçlı kullanımı (Jel ve saflaştırılmış yaprak bütünü – Dâhili kullanım)
- Gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında kullanımı (Jel – Dâhili kullanım; Yaprak bütünü ve jel – Harici kullanım (hemoroid ve anal fissürde) )
- Oral mukoza rahatsızlıklarında ve oral hijyen amaçlı kullanımı (Jel ve yaprak bütünü - Harici ve dâhili kullanım)

Bitkinin terapötik amaçlı kullanım şekilleri, dozu, hazırlanan preparatları, kontrendikasyonları, kullanım uyarıları, yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve toksisitesine "**4.3. *Aloe vera* Bitkisinin Terapötik Amaçlı Kullanımıyla İlgili Hususlar**" bölümünde detaylı olarak yer verilmiştir.

#### 4.2.4.1. Konstipasyonda Kullanımı

##### *(Usare – Dâhili Kullanım)*

Yapılan klinik çalışmalarda latekste bulunan antrakinonların kalın bağırsakta klor ve su sekresyonunu uyardığı, tekrar emilimini engellediği, bağırsak hareketlerini arttırdığı ve kronik kabızlıkta laksatif etki gösterdiği ortaya konmuştur. Ancak, laksatif etkiye şiddetli kramp, kanlı ishal ve bulantının eşlik edebildiği belirtilmiştir (Demirezer ve ark., 2007; Odes ve Madar, 1991). Usarenin laksatif etkisinin oral alımdan 6-12 saat sonra başladığı, ancak bazı durumlarda alımdan 24 saat veya daha fazla sürede etki görülmediği bildirilmiştir (Gruenwald ve ark., 2000; Sahu ve ark., 2013).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), hastalarda görülen koonstipasyon üzerinde *A. vera*'nın tek başına ve doğrudan etkisinin incelendiği bir klinik araştırmanın bulunmadığını; bu konudaki klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, *Aloe*'nin laksatif etkisi farmakolojik verilere ve hidroksiantrasen içeren diğer bitkilerle (*Cassia senna* L., *Cassia angustifolia* Vahl) yapılan klinik çalışmalara dayandırıldığını belirtmektedir (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016). Laksatif özelliği nedeniyle çeşitleri bölümleri kullanılan sinameki (*Cassia senna* – İng. senna) ve barut ağacı (*Rhamnus purshiana* – İng. cascara) gibi diğer antrakinon droglarına kıyasla, *A. vera* usaresinin laksatif etkisinin daha güçlü olduğu, etkisinin günlerce sürebildiği, bu sebeple yüksek dozları gaz ve kramplara yol açabildiği belirtilmiştir (Mascolo ve ark., 2004).

Usarede bulunan antrakinon bileşenlerin sorumlu olduğu bu etki, insan metabolizmasını olumsuz etkileyebildiğinden ve bazı usare bileşenlerinin (aloin, aloe-emodin vb.) insanlarda toksikolojik ve kanserojen etki şüphesi bulunduğundan; bazı ülkelerde *A. vera* usaresinin laksatif amaçla oral olarak kullanımına kısıtlama getirildiği görülmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018). Konuyla ilgili detaylı bilgi "**4.3. Aloe vera Bitkisinin Terapötik Amaçlı Kullanımıyla İlgili Hususlar**" ve "**4.6. Aloe vera Bitkisinin Kullanımıyla İlgili Türkiye Ve Dünyada Yasal Düzenlemeler**" bölümlerinde yer almaktadır.

#### 4.2.4.2. Yaralarda ve Yanıklarda Kullanımı

##### *(Jel – Harici Kullanım)*

Yara iyileşmesinde destekleyici olarak *Aloe vera* jelinin kullanılmasında, bitkinin yara iyileştirici, analjezik (ağrı kesici), immün sistemi aktive edici, antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkilerinin bir arada etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Yanıklarda, çeşitli sebeplerle oluşan ve uzun süredir iyileşmeyen ülserleşmiş yaralarda ve vücudun farklı bölgelerinde çeşitli sebeplerle oluşan yaralanmalarda iyileştirici etkisini inceleyen klinik çalışmalar bulunmaktadır.

Toplam 371 hasta üzerinde yürütülmüş 4 ayrı çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, *A. vera* jelinin birinci ve ikinci derecedeki yanıklarda kullanılmasıyla yara iyileşme süresinin kısaltmakta, epitelizasyon hızı ve iyileşme oranının artmakta olduğu belirtilmiştir. Taze jel dışında, jelden elde edilen ticari ürünlerin topikal olarak kullanılmasının kısa süreli ağrı hissi, kaşıntı, hafif iritasyon dışında herhangi bir istenmeyen etkiye yol açmadığı, bu etkilerin kontrol grubundaki hastalarda da görüldüğü rapor edilmiştir. İncelenen tüm çalışmalarda, jelin etkinliği vazelinli gazlı bez, gümüş sülfadiazin krem ve antibiyotik krem kullanımıyla karşılaştırılmış; ancak jelin bu tedavi yöntemlerinden daha etkili olduğu bulunmuştur (Maenthaisong, Chaiyakunapruk, Niruntraporn, ve Kongkaew, 2007).

Çeşitli klinik çalışmalarda, jelin yanık üzerindeki etkisi, gümüş sülfadiazin ile karşılaştırılmıştır. İkinci derecede yanığı olan 30 hastanın, yanık bölgelerinin iki eşit kısmından biri gümüş sülfadiazin kremle; diğer kısmı taze *A. vera* jelinden elde edilen toz kullanılarak hazırlanan kremle tedavi edilmiştir. Sonuç olarak, jel içeren krem grubunda epitelizasyon ve iyileşme hızının daha yüksek; iyileşme süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (Khorasani, Hosseinimehr, Azadbakht, Zamani, ve Mahdavi, 2009).

Yüzeysel ve kısmi derinlikte yanığı bulunan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, yine *A. vera* jel ürünü ile % 1'lik gümüş sülfadiazinin etkinliği karşılaştırılmış ve jelin gazlı beze sürülerek pansuman olarak kullanıldığı deney grubunda yaraların daha erken iyileştiği ve ağrıların daha çabuk dindiği, karşılaşılan enfeksiyon oranında ise iki grup arasında fark olmadığı rapor edilmiştir. Jelin olumlu etkisi, antiinflamatuvar ve hücre çoğalmasını artırıcı özelliğiyle açıklanmıştır (Shahzad ve Ahmed, 2013).



*A. vera* jel ile % 1'lik gümüş sülfadiazinin ikinci derece yanıklar üzerindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir klinik çalışmada, jel uygulanan grupta epitelizasyon ve yara renginin açılmasında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (Malekhosseini ve ark., 2013).

Bir klinik çalışmada, ikinci derece yüzeysel yanık bulunan 30 hastanın aynı düzeyde yanık olan bölgelerinin bir bölümüne hastanedeki rutin yanık tedavisinde kullanılan % 2 nitrofürazon merhem, diğer simetrik bölüme de taze *A. vera* yaprağının sterilize edilmiş jeli kullanılarak pansuman uygulanmıştır. 1., 2. ve 3. haftalarda epitelizasyon ve granülasyon dokusu kontrol edilmiş ve edinilen bulgulara göre, *A. vera* jel kullanılan bölgelerde epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumunun dikkat çekici ölçüde daha hızlı olduğu ve hissedilen ağrıyı daha kısa sürede azalttığı saptanmıştır. Bu etki, jelin hidrokolloid (yüksek oranda su sağlama), nemlendirici ve antiinfamatuvar özelliklerine bağlanmıştır (Irani ve Varaie, 2016; Varaie, Ardabili, Irani, ve Ranjbar, 2017). Tablo 18'de jelin yara iyileşmesiyle ilgili son yıllarda yapılan bazı klinik çalışmaların bulgularına yer verilmiştir.

**Tablo 18.** Jelin yara iyileştirme etkisiyle ilgili yapılan bazı klinik çalışmalar

Materyal	Araştırma tasarımı	Bulgular	Kaynak
<i>A. vera</i> jel (Ticari ürün)	Diyabetik ayak ülseri/ randomize, çift kör klinik araştırma 40 kişi (n:20 deney, n:20 kontrol grubu). Rutin tedaviye ek 4 hafta boyunca günde 2 kere deney grubuna <i>A. vera</i> jel (AVJ), kontrol grubuna plasebo jel uygulanmıştır.	Sonuç olarak iki grup arasında Total Ülser Skoru arasında anlamlı fark olduğu, AVJ kullanılan deney grubunda ülser yüzeyinin daha çok küçüldüğü; ancak yara derinliğinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.	(Najafian ve ark., 2018)
<i>A. vera</i> jel (Ticari ürün)	Yanık/ Olgu raporu 17 yaşında kadın, %30-40 2. derece yanık ve bundan kaynaklı kronik ülserleşmiş yaralar (uygulama öncesi 40 gün klinikte yatış) Yanık bölgelerine 21 gün boyunca 12 saatte bir topikal olarak AVJ ile hazırlanan karışım uygulanmıştır.	Uzun süredir iyileşmeyen yanık yaraları bulunan hastada, AVJ uygulaması sonrasında deri kızarıklığı ve yara sekresyonlarında azalma gözlenmiş ve 21 gün boyunca yanık bölgelerde enfeksiyon oluşmamıştır. AVJ öncesi döneme göre yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu belirtilmiştir.	(Avijgan ve ark., 2017)

Tablo 18'in devamı

Materyal	Araştırma tasarımı	Bulgular	Kaynak
<i>A. vera</i> jel ( <i>Jelin taze veya ticari ürün olduğu belirtilmemiştir</i> )	Kronik yaralar/ kontrollü klinik araştırma 60 kişi (n:30 deney, n:30 kontrol grubu). Kontrol grubuna sadece konvansiyonel tedavi, deney grubuna buna ek günde 2 kez AVJ uygulanmıştır. 3 ay boyunca takip edilmiştir.	3 ayın sonunda AVJ ve kontrol grubunda sırasıyla iyileşme oranı % 93,3 ve % 46,7; hastanede yatış süresi 35.2±6.4 ve 67.4±8.9 gün; yara iyileşmesi için geçen süre 31.25±11.2 ve 63.2±20.4 gün olarak bulunmuştur.	(Avijgan, Kamran, ve Abedini, 2016)
<i>A. vera</i> + zeytinyağı kremi ( <i>yaprak bölümü ve ürün bilgisi verilmemiştir</i> )	Kronik yaralar/ randomize, çift kör, kontrollü klinik araştırma 60 kişi (n:30 deney, n:30 kontrol grubu). 30 gün boyunca deney grubuna <i>A. vera</i> + zeytinyağı (AVZY) kremi, kontrol grubuna standart uygulama fenitoin merhem uygulanmıştır.	30 gün sonunda yara büyüklüğü, derinliği, sınırları; nekrotik hücre tipi ve oranı; sızıntı tipi ve oranı; yara bölgesi rengi, periferel doku ödem skoru değerlendirilmiştir. Yara iyileşmesi her iki grupta da gelişim gösterirken, değerlendirme parametrelerinde AVZY kremin daha etkili olduğu bildirilmiştir.	(Y. Panahi, 2015a)
<i>A. vera</i> jel ( <i>Taze bitkiden elde edilen jel</i> )	Sezaryen yaraları/ randomize, çift kör, kontrollü klinik araştırma 90 kişi (n:45 deney, n:45 kontrol grubu). Sezaryen sonrası 8 gün boyunca kontrol grubuna normal pansuman, deney grubuna AVJ ile pansuman uygulanmıştır. İlk 24 saat ve sonraki 8 gün boyunca ağrı ve yara iyileşmesi takip edilmiştir.	AVJ uygulamasının yan etkisi gözlenmemiştir. 8 günün sonunda iki grubun yara iyileşme skoru arasında anlamlı fark olmadığı ancak AVJ grubunda ilk 24 saatteki yara iyileşme hızının, kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur.	(Molazem, Mohseni, Younesi, ve Keshavarzi, 2014)

### Yara iyileştirici etkisinin gözlenemediği çalışmalar:

A. vera jelinin çeşitli nedenlerle oluşan yaraların iyileşmesini destekleyici etkisini gösteren çalışmalar olduğu gibi, anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varılan çalışmalar da bulunmaktadır. Çeşitli araştırmalarda A. vera'nın fibroblastların hareketlenmesine dair anlamlı bir etkisi olmadığı, akut ve kronik yaralar ile yanıkların iyileşmesinde anlamlı farklılık yaratmadığı rapor edilmiştir (Topman, Lin, ve Gefen, 2013).

371 hastanın katıldığı 4 klinik çalışmanın sonuçlarının incelendiği başka bir sistematik derlemede, jelin kullanımı ile ortalama iyileşme süresinin azaldığı ancak; yaranın niteliğinde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı sonucu çıkarılmıştır (Maenthaisong ve ark., 2007).

Yürütülen çalışmalarda taze bitki jeli ya da ticari jel ürünleri kullanılmasının farklı sonuçlar doğurduğu ifade edilmiştir. Jelin işleme sürecinde içine eklenen bazı maddelerin ve depolama sürecinde oluşan kayıpların, jelde bulunan kimyasal bileşenlerin aktivitelerini etkileyerek yara iyileşme etkisini olumsuz yönde etkileyebildiği; bunun da jelin aktivitesiyle ilgili birbiri ile çelişkili sonuçların elde edilmesine sebep olabileceği belirtilmiştir. *In vitro* ortamda insan hücrelerinin büyümesini ve tutunmasını taze jel artırırken, stabilize jel ürünleri hem normal hücrelere hem de tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterebildiği belirtilmektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Mahor ve Ali, 2016; World Health Organization (WHO), 1999).

Sonuç olarak, bunun gibi birbiriyle çelişkili sonuçların elde edildiği ve iyileştirici etkinin gözlenemediği çalışmalarda, jelin iyileşme sürecine etkisiyle ilgili daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği ve yara iyileştirici etkiden kesin olarak söz edilemeyeceği görüşü ileri sürülmüştür (Dat, Poon, Pham, ve Doust, 2012; Sidgwick, McGeorge, ve Bayat, 2015; Teplicki ve ark., 2018).

- ***Doku mühendisliği, rejeneratif tıp ve biyomedikal alanlarında kullanımı***

A. vera jeli hücre göçünü, çoğalmasını, büyümesini arttıran ve yara iyileşmesini destekleyen özellikleri sebebiyle, son yıllarda yürütülen doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında yapılan çalışmalara da konu olmuştur (Gao ve ark., 2018; Rahman ve ark., 2017).

Doku iskeleleri, üzerine ekilen kültürlenmiş hücrelerin çoğalmasını sağlayan üç boyutlu, biyo-uyumlu malzemelerdir (N. Can ve Ersoy, 2014). Doku iskelesi, ilaç salınımlı implant ve pansuman malzemelerinde A. vera jelinin kullanılmasıyla biyoaktif bileşenleri, nemlendirici,

fibroblast büyüme faktörlerini uyarıcı, doku yenileme ve çoğalmasını sağlayan etkileri sayesinde, yara iyileşmesinde verimli sonuçlar alındığı belirtilmiştir (Rahman ve ark., 2017).

Bir çalışmada, kollajen-kitosan kompozit doku iskelesinde kullanılan *A. vera* jelinin kullanılması sonucu, doku iskelesinde hücre göçünü kolaylaştırdığı, fibroblast çoğalmasının, büyümesinin ve kollajen sentezinin daha fazla olduğu ve bunun da iskeleye daha çok miktarda hücrenin tutunmasını sağladığı ortaya konmuştur (Jithendra, Rajam, Kalaivani, Mandal, ve Rose, 2013).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *A. vera* jeli gibi antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve hücre yenileyici bileşenler içeren doğal kaynaklı materyallerin, nano fiber yapılı dokularda kullanılarak hem yara iyileşmesini destekleyen, hem de yara alanında oluşabilecek enfeksiyonları önlemede etkili pansuman malzemeleri üretildiği görülmektedir. Nanoteknoloji sayesinde hazırlanan bu malzemelerin topikal uygulamalarının güvenli olduğu, doku iyileşmesinin ve hücre yenilenmesinin hızlanmasında etkili olduğu belirtilmektedir (Andreu, Mendoza, Arruebo, ve Irusta, 2015).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kronik yaralarda *A. vera* jel içeren nanofiber pansuman malzemesi kullanılması sonucu, fibroblast hücrelerinin çoğalmasında ve aktivitelerinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (Garcia-Orue ve ark., 2017).

Wistar ratları üzerinde yapılan bir başka çalışmada, *A. vera* jel içeren aljinat yara örtüsü hazırlanarak cerrahi yaralardaki etkinliği incelenmiştir. *A. vera* jel-aljinat yara örtüsünün, yaranın inflamatuvar fazında antiinflamatuvar etkisi olduğu, hücre çoğalması fazında anjiyojenezi ve kollajen sentezini arttırdığı belirtilmiştir (Koga, Pereira, Lipinski, ve Oliveira, 2018).

Başka benzer bir uygulamada, *A. vera* jel tozu ve E vitamini içeren polimerik film hazırlanarak, yanık yarası doku modellerine tatbik edilmiştir. Hazırlanan polimerik film formülasyonunun, doku modellerinde yanıktan kaynaklı hasarın azalmasında ve yara iyileşme sürecinde destekleyici olduğu ortaya konmuştur (Pereira, Guterres, Balducci, Colombo, ve Sonvico, 2014).

Doğal kaynaklı yara iyileştirici ürün elde etme amacıyla yapılan bir başka çalışmada, *A. vera* jel ekstresi, mikroenkapsülasyon yöntemi ile kitre zamkının içine tatbik edilerek nanokapsüller elde edilmiştir. Elde edilen ürünün antimikrobiyal, sitotoksik ve yara iyileştirici özellikleri incelendiğinde; bazı bakteri ve mantar türlerine karşı güçlü antimikrobiyal etkisi olduğu, fibroblastlar ve diğer hücreler için sitotoksik olmadığı,

fibroblastların yara alanına göç etmesini sağladığı bulunmuştur. Sonuç olarak elde edilen ürünün yaralanmalarda deriye topikal olarak uygulanmasının etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (Ghayempour, Montazer, ve Mahmoudi Rad, 2016).



#### 4.2.4.3. Cilt Rahatsızlıklarında Kullanımı

##### (Jel ve Yaprak Bütünü - Harici Kullanım)

Bitkinin sedef, radyasyon dermatiti, atopik dermatit, seboreik dermatit, bebek bezi dermatiti, genital herpes, akne vulgaris, gibi cilt rahatsızlıkları üzerindeki etkinliğiyle ilgili hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Şekil 11) (Bhuvana ve ark., 2014; Braun ve Cohen, 2007; Surjushe ve ark., 2008; Vogler ve Ernst, 1999). Bu çalışmaların bazılarında yaprak bütünü ekstraları veya jelin tedavi edici etkisi olduğu bulunurken, bazı çalışmalarda herhangi bir destekleyici etkisi olmadığı gözlenmiştir. Sedef ve radyasyon dermatiti gibi cilt sorunlarında *A. vera*'nın etkinliğini inceleyen daha çok sayıda klinik çalışma olduğu görünürken; genital herpes, atopik dermatit ve seboreik dermatit gibi rahatsızlıklarda bitkinin etkinliğiyle ilgili literatürde az sayıda klinik çalışma olduğu gözlenmiştir. *A. vera*'nın olumlu etkisinin gözlemlendiği rahatsızlıklarda yara iyileştirici, antibakteriyel, antiviral, immün sistemi destekleyici ve nemlendirici vb. özellikleriyle etkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil 11. *A. vera*'nın etkinliğinin incelendiği çeşitli cilt rahatsızlıkları

- **Sedef (Psoriasis)**

Sedef; kronik, bulaşıcı olmayan, beyaz pullu ve kızamık plaklar ile karakterize inflamatuvar bir deri rahatsızlığıdır. *Aloe vera*'nın bu cilt rahatsızlığındaki etkinliği üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, birbirinden farklı sonuçlar olduğu ve sedef üzerindeki etkisi hakkında genel bir kanıya varılamadığı görülmektedir.

60 hasta ile yürütülen çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, topikal uygulanmak üzere hazırlanan kremlerden deney grubunun kullanacağı kreme *A. vera* ekstresi (% 0,5) eklenerek 16 hafta boyunca uygulama ve haftalık muayene sürdürülmüş ve hastalar 12 ay boyunca takibe alınmıştır. Çalışmanın sonunda hiçbir ciddi yan etki gözlenmezken, *A. vera* ekstresi içeren kremi kullanan hastalarda iyileşme oranı % 83,3; plasebo grubunda bu oran % 6,6 olarak bulunmuştur. Sedef plaklarında da deney grubunda % 82,8, plasebo grubunda % 7,7 azalma olduğu bildirilmiştir (Syed, 1996b). Ancak, kullanılan ekstrenin, yaprağın hangi bölümünden hazırlandığı belirtilmemiştir.

Seyger ve arkadaşları tarafından 14 hasta ile yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada, hastaların eşit büyüklükte sedefli bölgeleri sağ/sol olarak ayrılarak, kontrol grubuna plasebo merhem ve deney grubuna *A. vera* jeli içeren kremin de bulunduğu ticari bir bakım paketi (krem, kaynak suyu, E vitaminli krem, volkanik toprak ve okyanus suyu) uygulanmıştır. Sonuç olarak, *A. vera* grubunda lezyonlardaki katılaşmada anlamlı ölçüde azalma ve hücre çoğalmasında plasebo grubuna kıyasla anlamlı olmayan artış tespit edilmiştir. Araştırmacılar deney grubunda gözlemlenen bu olumlu etkinin *A. vera* jelinden kaynaklı olabileceği gibi, ürünlerin içeriğindeki diğer maddelerden dolayı olabileceğini belirtmişlerdir (Seyger ve ark., 1998).

Bir başka çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada, hastalardan bir kısmında % 98 *A. vera* yaprak jeli içeren ticari *A. vera* jeli; kontrol grubuna ise plasebo olarak hazırlanan ve *A. vera* yaprak jeli dışında deney grubuyla aynı içeriğe sahip bir jel ile kullanılarak etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Diğer araştırmaların sonuçlardan farklı olarak, sedef plakları üzerinde jelin, plasebo jelden daha üstün bir iyileştirici etkisi olmadığı ve hatta bazı hastalarda plasebonun daha etkili sonuç verdiği bulunmuştur. Ayrıca hastaların yaklaşık yarısının *A. vera* jeli uygulanan bölgelerde cilt kuruluğu hissettiği rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ticari ürünlerin içindeki katkı maddelerinin ve jelin işleme esnasında bileşen kayıplarına uğramış ve etkinliğinin azalmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Paulsen, Korsholm, ve Brandrup, 2005).

Yine bir başka klinik çalışmada, % 70 *A. vera* jel içeren krem (ticari ürün) ile triamsinolon asetonid kremin etkinliği karşılaştırılmıştır. 8 haftalık tedavi süreci sonrasında jel içeren kremin hastaların sedefli alan şiddet indeksi puanını düşürdüğü; ancak dermatolojik yaşam kalitesini artırmada iki krem arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Choonhakarn, Busaracome, Sripanidkulchai, ve Sarakarn, 2010).

Jelin sedef hastalığı üzerindeki etkinliğiyle ilgili yapılan bu klinik araştırmaların değerlendirildiği sistematik bir derlemede, yürütülen klinik çalışmaların yöntemlerinde bazı eksikler görüldüğü ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edildiğinden dolayı; *A. vera* jelin sedef tedavisinde güvenilir bir alternatif olarak görülemeyeceği, daha geniş kapsamlı ve güvenilirliğinin ortaya konacağı çalışmalara ihtiyaç olduğu yorumuna yer verilmiştir (Miroddi ve ark., 2015). Sedef tedavisinde kullanılan bitkisel topikal ajanların incelendiği bir diğer derlemede ise, aynı klinik çalışmaların sonuçları farklı şekilde yorumlanarak, *A. vera* jelinin uygun hasta gruplarında umut verici bitkilerden olduğu ifade edilmiştir (Farahnik, Sharma, Alban, ve Sivamani, 2017).

*A. vera* jeli etanolü ekstresinin fare modellerdeki sedef üzerinde etkinliği incelendiğinde; ekstrenin kullanıldığı grupta, kontrol ve standart tedavi gruplarına kıyasla, epidermis kalınlığında anlamlı düzeyde artış olduğu gözlenmiştir (Dhanabal, Priyanka Dwarampudi, Muruganatham, ve Vadivelan, 2012).

- ***Radyasyon dermatiti***

Akut radyasyon dermatiti, radyoterapi sonrası epitel doku ve alt katmanlarının zarar görmesi sonucu oluşan, kızarıklık, kuruluk, deri soyulması ve hatta bazı durumlarda ülserasyonla karakterize bir cilt rahatsızlığıdır. Radyasyon tedavisi gören baş ve boyun kanseri hastalarının yaklaşık % 80 – 90'ında bu dermatitlerin görüldüğü bildirilmiştir. (E. B. Ferreira ve ark., 2017). Bu tedavi sürecinde *A. vera* jelinin dermatit oluşumunu önleyici veya oluşan dermatitleri tedavi edici etkinliğini inceleyen çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında dermatit oluşumunu önlemede ve tedavi edilmesinde *A. vera* jelinin etkili olduğu sonucu bulunurken; bazılarında anlamlı bir iyileştirici veya koruyucu etkisi bulunamamıştır.

Vücutlarının çeşitli bölgelerindeki tümörler için tedavi gören toplam 70 hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, tüm hastalar radyasyon tedavisi gördükleri bölgeyi tedavi sonrasında hassas ciltler için üretilen sabunu kullanarak yıkamışlardır. Bunlardan



farklı olarak deney grubu, yıkamanın ardından bu bölgeye günde 6-8 kez *A. vera* jel ürünü uygulamıştır. Yapılan bu uygulamanın dermatitleri önleme durumu incelendiğinde, *A. vera* jeli kullanan grupta radyasyonun derideki yan etkileri 5. haftada görülmeye başlarken; sadece sabun kullananlarda 3. haftada gözlenmeye başlamıştır. Ancak, düşük dozda radyasyon verildiğinde her iki grupta cilt dokusu, kızarıklık, kaşıntı ve cilt koyulaşmasında anlamlı fark bulunamamıştır. Jel kullanan grupta *A. vera'* dan kaynaklı herhangi bir yan etki veya alerjik durum gözlenmemiştir (Olsen ve ark., 2001).

Bir diğer klinik çalışmada çeşitli kanser türleri için radyasyon tedavisi gören toplam 60 hastanın tedavi bölgeleri simetrik olarak ikiye bölünerek, bir tarafa hiçbir girişim uygulanmazken, diğer tarafa hastaların *A. vera* losyonu uygulamaları istenerek dermatitten koruyucu etkisi incelenmiştir. Hastalar tedavi süresince ve bitiminden sonra 2 hafta daha günde 2 kere losyon uygulamışlar ve haftalık yapılan kontrollerde dermatit oluşma durumları ve puanlamaları takip edilmiştir. Üçüncü haftaya kadar olan kontrollerde her iki bölge arasında anlamlı fark bulunmazken; 4. haftadan itibaren *A. vera* losyonu kullanılan taraftaki dermatitlerin oranının, diğer bölüme göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonunda, *A. vera* uygulanan bölgede dermatit skoru ve alanının daha düşük olduğu ve kullanılan losyonun dermatitlere karşı koruyucu etkisi bulunduğu bildirilmiştir (Haddad, Amouzgar-Hashemi, Samsami, Chinichian, ve Oghabian, 2013). Ancak, çalışmada kullanılan ürünün *A. vera'*nın hangi yaprak bölümünü içerdiği belirtilmemiştir.

Radyoterapi gören kanser hastalarıyla yürütülen bir başka klinik çalışmada, tüm hastaların 5. veya 6. haftalarında dermatit geliştiği belirtilmiş ve sınıflama sistemine göre en yüksek iki derece olan 3. ve 4. derece dermatiti bulunan 85 hasta seçilmiştir. Hastaların rutin bakımlarına ek olarak tedavi bölgesine günde dört kez *A. vera* jel uygulanmış ve haftalık olarak kontrol edilmiştir. Jelin yüksek dereceli dermatitlerin tedavisine olan etkisinin incelendiği çalışmada, hastalarda herhangi bir alerjik reaksiyon ve yan etki gözlenmezken, jel uygulamasının dermatitlerin iyileşmesini hızlandırdığı ve tüm hastalarda 3 – 7 günde tamamen iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir. İyileşme süresinin diyabetli ve beden kütle indeksi yüksek olan hastalarda daha uzun olduğu, baş ve boyun kanserli hastalarda da bu sürenin, operasyon yapılıp yapılmama durumuna göre değiştiği bildirilmiştir (Yogi, Singh, Mandloi, ve Ahirwar, 2018).

### Radyasyon dermatitinde olumlu etkisinin gözlenemediği çalışmalar:

A. vera bitkisinin radyasyon dermatiti üzerinde iyileştirici veya önleyici etkisi üzerine yapılan randomize klinik çalışmaların incelendiği çeşitli sistematik derlemelerde, bitkinin çeşitli türden kanser olan hastalarda gelişen radyasyon dermatitleri üzerinde tedavi edici veya önleyici etkisi olduğuna dair yeterli delil bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Farrugia, Burke, Haley, Bedi, ve Gandhi, 2019; Richardson, Smith, McIntyre, Thomas, ve Pikington, 2005; Yee ve ark., 2018).

Göğüs bölgesinden radyasyon tedavisi alan 194 meme kanserli hasta ile yürütülen faz 3, çift kör, randomize klinik çalışmada, hastalar haftalık olarak kontrol edilmiş ve jelin dermatitlere karşı koruyucu bir etki göstermediği gibi; yan etki olarak da birkaç hastada kontakt dermatit görüldüğü belirtilmiştir (Gruenwald ve ark., 2000; Williams ve ark., 1996).

Meme kanserli 100 hastayla yürütülen ve jelin önleyici etkisini inceleyen bir diğer klinik araştırmada, 50 kişilik deney grubunun radyasyon tedavisi aldığı bölgeye günde 2 kere 1-2 mm kalınlığında A. vera (içeriğinde A. vera jel ve % 1 oranında katkı maddesi bulunan) losyonu uygulanmıştır. 50 kişilik kontrol grubuna ise farklı herhangi bir uygulama yapılmamış ve her iki grupta 5 hafta boyunca radyasyon dermatiti oluşma durumları gözlenmiştir. Sonuçta, jelin radyasyon dermatitlerinin oluşmasını engellemede etkisi olmadığı ve 2. haftada her iki grup arasında anlamlı fark olmaksızın dermatitlerin gözlenmeye başladığı bildirilmiştir (Ahmadloo ve ark., 2017).

Meme kanseri bulunan ve cerrahi işlem sonrası radyasyon tedavisi gören 225 hastayla yürütülen bir diğer çalışmada, A. vera jelin, kızarıklık, ağrı, kaşıntı, kuruluk, deri soyulması gibi radyasyon tedavisi sürecinde oluşan yan etkilere karşı yararı olup olmadığı incelenmiştir. Tedavi uygulanan bölgeye 2 hafta boyunca günde 3 kere deney grubu A. vera jel uygularken, kontrol grubu su bazlı krem uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda, A. vera jelin yan etkilerin azaltılmasında anlamlı bir etkisi olmadığı; su bazlı krem uygulamasının ise ağrı ve deri soyulmasının azaltılmasında daha yararlı olduğu ortaya konmuştur (Heggie ve ark., 2002).

Jelin, dermatitleri tedavi edici etkisinin araştırıldığı başka bir randomize, faz 3 klinik çalışma, çeşitli tanılarla radyoterapi görmekte olan 45 pediatrik hasta ile yürütülmüş ve tedavi uygulanan bölgeye her hastada simetrik olarak bir tarafa A. vera jel bazlı krem, diğer tarafa anyonik polar fosfolipid bazlı krem uygulanmıştır. Uygulama öncesi, sonrası ve sonrasında hastaların deri konforu, dermatolojik değerlendirme ve deri toksisitesi kriterleri açısından incelemeler yapılmıştır. Araştırma sonunda, anyonik polar fosfolipid bazlı kremler

kıyaslandığında, *A. vera* jel bazlı kremin dermatitlerin yoğunluğunun azaltılması ve tedavisinde olumlu sonuç vermediği rapor edilmiştir (Merchant ve ark., 2007).

Meme kanserinden dolayı radyasyon alan 248 hastanın katıldığı randomize, faz 3 klinik çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Plasebo krem, taze *A. vera* jelinden IASC kriterlerine uygun olarak elde edilen ekstreye hazırlanan krem ve toz (bebek pudrası veya mısır nişastası) kullanan gruplarda tedavi süresince ve sonraki 1 ay boyunca haftalık olarak kızarıklık, deri döküntüleri, nemli ve kuru cilt döküntüleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, *A. vera* ile plasebo krem gruplarında deri reaksiyonlarının iyileşmediği; tam tersine toz kullanan gruba göre bazı semptomlarda ve dermatit derecelerinde ilerleme görüldüğü belirtilmiştir. Kalite kontrolleri yapılmış ve saf *A. vera* jel ekstresi kullanılmasına rağmen, olumlu herhangi bir etkinlik gözlenememesi konusunda araştırmacılar, radyasyon kaynaklı dermatitlerde cildin nemlendirilmesinden ziyade, deri yüzeyinin kuru tutulmasını sağlayacak yöntemlerin daha iyi sonuçlar doğurabileceği şeklinde yorum yapmışlardır (Hoopfer ve ark., 2015).

- **Atopik dermatit**

Atopik dermatit, dünya çapında her yaşta yetişkin ve çocuklarda görülme sıklığı yüksek olan, yoğun kaşıntı, ekzematöz deri lezyonlarıyla seyreden ve kronik tekrarlayan inflamatuvar bir deri rahatsızlığıdır (Chew, Al-Nema, ve Ong, 2018; J. Kim, Lee, Park, ve Choue, 2010).

Atopik dermatitte, serum immunoglobulin E (IgE) düzeyinin yüksek bulunduğu bilinmektedir. Farelerde indüklenen atopik dermatitte, günlük diyetlerine *A. vera* ekstresi eklenmiş ve 6 haftanın sonunda interlekin 5 (IL-5) ve interlekin 10 (IL-10) düzeylerinde düşüş gözlenirken; IgE düzeyinde yükselme olduğu rapor edilmiştir. *A. vera*'nın atopik dermatitte immünolojik cevabı modüle ettiği belirtilmiş, ancak IgE düzeyinin yükselmesi, *A. vera*'nın oral alımının atopik dermatit semptomlarını arttırabildiği şeklinde yorumlanmıştır (J. Kim ve ark., 2010). Ancak, ekstrenin yaprağın hangi bölümünden hazırlandığı belirtilmemiştir.

Bir grup araştırmacı ise, atopik dermatit bölgesine 15 gün boyunca *A. vera* jel (% 96 saf jel ekstresi içeren ürün) uygulanan farelerde IgE düzeyinin, plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve dermatitli bölgelerin makroskopik incelemesinde *A. vera* ile yapılan tedaviye olumlu yanıt alındığını bildirmiştir. Serum IgE üzerindeki etkinin, immün

hücrelerden yardımcı T lenfositlerin aktivasyonunun engellenmesi yoluyla oluştuğu yorumu yapılmıştır (Finberg, Muntingh, ve Rensburg, 2015).

Atopik dermatitin tamamlayıcı ve alternatif yöntemlerle tedavisini konu alan bir derlemede, nemlendirici, antiinflmatuar ve immünolojik yanıtın düzenlenmesini etkileyen özellikleriyle topikal kullanılacak *A. vera* jelinin bu rahatsızlığın semptomlarını azaltıcı ve yatıştırıcı etki gösterebileceği belirtilmiştir (Chew ve ark., 2018).

Bir çalışmada, atopik dermatitli hastalarda, bakırla zenginleştirilmiş *A. vera* jel ekstresi işlenen kumaştan üretilmiş giysilerin tedavi edici etkinliği gözlenmiştir. Taze *A. vera* yapraklarından elde edilen jel ekstresi ve yara iyileşmesinde ve hemoglobün sentezinde anahtar rolü olan bakır, bir takım işlemlerden geçirilerek mikroenkapsülasyon yöntemiyle farklı iki konsantrasyonda (% 20 ve % 40) pamuklu kumaşlara işlenmiş ve hastalara uygun, vücudu saran kıyafetler (pijama) üretilmiştir. Hastaların bu kıyafetleri 8 hafta boyunca günde en az 10 saat boyunca, özellikle de gece uyurken giymeleri istenmiştir ve hastalar haftalık olarak değerlendirilmiştir. Yapılan testlerde gram pozitif bakterilere karşı (*Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*) antibakteriyel özelliği gösterilen kumaşın, yüksek konsantrasyonda bu özelliğinin daha fazla olduğu ve yirminci yıkamaya kadar bu etkinliklerinin devam ettiği gösterilmiştir. Uzmanlar tarafından yapılan atopik dermatit puanlamasında ve klinik değerlendirmede ise; kontrol grubuna oranla, % 20 ve % 40 konsantrasyonlu *A. vera* gruplarında, hastaların derilerindeki kızarıklıkların azalmasında ve hastalık bölgelerinin iyileşmesinde, kullanılan konsantrasyona göre artan oranda istatistiksel olarak anlamlı gelişme olduğu bildirilmiştir. Elde edilen bu bulgular, *A. vera* jelinin antiseptik, antibakteriyel, antifungal ve yara iyileştirici özelliklerinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir (Krishnaveni ve Aparna, 2014).

- **Seboreik dermatit**

Çoğunlukla saç derisi ve yüzde oluşan ve genellikle kış aylarında ve stresli dönemlerde alevlenen inflamatuvar deri rahatsızlığı olan seboreik dermatit, kepekli ve kızarık yamalarla karakterizedir. *A. vera*'nın seboreik dermatitte etkinliği ile ilgili 44 kişi ile yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, dermatit bölgelerine günde iki kez deney grubunda % 30 ham ekstre içeren *A. vera* emülsiyonu; kontrol grubuna farklı içerikte bir krem uygulanmıştır. Cilt kızarıklığı, pullanma, kaşıntı ve etkilenen bölgelerin sayısı gibi semptomlar için uzmanlar tarafından yapılan puanlamada *A. vera* grubunda anlamlı düşüş olduğu ve hastalığın tedavisinde *A. vera*'nın etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Vardy,

Cohen, Tcheto, Medvedovsky, ve Biton, 1999). Ancak, çalışmada kullanılan ekstrenin yaprağın hangi bölümünden hazırlandığı belirtilmemiştir. Bu cilt rahatsızlığında bitkinin etkinliği ile ilgili genel bir değerlendirme yapılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- **Bebek bezi dermatiti**

Bebek bezi dermatiti, çocuk ve bebeklerde kontakt dermatitin en yaygın tipi olup, bebek bezinin kapattığı bölgede bezden veya artmış deri pH'sı, bölgenin uzun süre nemli ve iritanlara maruz kalması gibi çeşitli sebeplerden kaynaklı oluşur. Deride iritasyon, kızarıklık ve kabarıklıklarla seyreden akut inflamatuvar rahatsızlığın bebeklerde görülme sıklığı 6. – 12. aylar arasında artarken, dışkıdaki mikroorganizmalar dermatitin gelişmesinde ikincil rol oynamaktadır (Badelbuu, Javadzadeh, Jabraeili, Heidari, ve Bostanabad, 2018; Yunes Panahi ve ark., 2012).

*A. vera* jelinin yara iyileştirici, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkisi ve çeşitli dermatitlerde olumlu sonuç alınması üzerine, bebek bezi dermatitindeki etkinliği de araştırılmıştır. 3 yaşından küçük 66 dermatitli çocuk ile yürütülen bir çalışmada, çocuklar iki gruba ayrılarak, rutin temizlik ve bakımlarının ardından bir gruba *Calendula officinalis* içeren; diğer gruba *A. vera* jeli ve zeytinyağı içeren bir krem çocukların ebeveynleri tarafından uygulanmıştır. Uygulama 10 gün boyunca günde üç kere yapılmış, 5. ve 10. günlerde dermatitlerin yoğunluğu bir puanlama ölçeği ile ölçülmüştür. Araştırma sonunda hiçbir yan etkinin gözlenmediği, her iki grupta da 5 – 10 gün arasında tamamen iyileşme görüldüğü, ancak *Calendula officinalis* içeren kreminin, *Aloe vera* jeli içeren kreme göre tedavide daha etkili olduğu belirtilmiştir (Yunes Panahi ve ark., 2012).

Bir başka çift kör, randomize klinik araştırmada, bebek bezi dermatiti bulunan iki yaşından küçük 90 çocuk, üç eşit gruba ayrılarak rutin tedavilerinin yanında, birinci gruba standart tedavide kullanılan merhem; ikinci gruba papatya (chamomille) (% 3) içeren merhem ve üçüncü gruba *A. vera* jel (% 95) içeren merhem ebeveynleri tarafından 6 gün boyunca uygulanmıştır. Birinci, üçüncü ve altıncı gün yapılan incelemeler ve dermatit puanlamasına göre, üç grupta da dermatitlerin puanlarında anlamlı düşüş gözlemlendiği, ancak üç tedavinin de birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmadığı bildirilmiştir (Badelbuu ve ark., 2018).

- **Akne vulgaris**

Akne; ergen ve genç yetişkinlerin yaklaşık % 85'ini etkileyen, yüz, boyun ve gövdede inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonların yanında, yara izleriyle karakterize foliküler deri hastalığıdır (Hajheydari, Saeedi, Morteza-Semnani, ve Soltani, 2014; Mazzarello ve ark., 2018).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, kültürlerinde önemli yeri olan Ayurvedik tıpta kullanılan 6 farklı bitki ekstresiyle *Aloe vera* ekstresini karıştırarak oral kullanım için (günde 2 kez 2 adet tüketilecek) tabletler ile topikal kullanım için (akneli bölgeye günde 2 kere uygulanacak) jel ve krem hazırlanmıştır. Hafif-orta şiddette akneli toplam 53 hastanın katıldığı araştırmada, 1. gruba tabletlerle birlikte jel; 2. gruba tabletlerle birlikte krem; 3. gruba sadece tabletler; 4. gruba ise aktif bileşen içermeyen plasebo tabletler verilmiştir. 4 haftalık uygulamanın sonunda plasebo grubunda herhangi bir gelişme gözlenmezken; sadece tablet kullanan gruba göre, oral ve topikal uygulamaların bir arada akne lezyonlarını azaltmada daha etkili olduğu gözlenmiştir. Krem + tablet ve jel + tablet grupları kıyaslandığında ise, krem kullanan grupta lezyonlarda daha belirgin azalma olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç, kremin içeriğinde bulunan yağlardan dolayı aktif bileşenlerin deriye daha iyi nüfuz etmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Oral kullanımda 2 hastada gastrik hareketliliğin arttığı ve topikal kullanımda 2 hastada kaşıntı şikâyeti olduğu bildirilmiştir (Lalla, Nandedkar, Paranjape, ve Talreja, 2001). Ancak, ekstrenin yaprağın hangi bölümünden hazırlandığı belirtilmemiştir. Bu çalışmada *A. vera* ile birlikte başka bitkiler de kullanılmış olduğundan, belirtilen durum üzerinde *A. vera*'nın tek başına etkinliği hakkında yorum yapmak güçtür.

Global akne puanlamasına göre hafif-orta şiddette akne vulgaris bulunan 60 hasta ile yürütülen randomize, çift kör bir klinik çalışmada 8 hafta boyunca günde 2 kez kontrol grubuna taşıyıcı ile birlikte standart tedavide kullanılan tretinoinden oluşan krem uygulanmıştır. Diğer gruba ise taze yapraklardan elde edilen ve homojenize edilen *Aloe vera* jel (% 50) ve tretinoin (% 0,05) karışımı uygulanmıştır. Her iki grup da krem ve jelin dışında akşamları bir kez % 0,025 tretinoin krem uygulamıştır. Çalışmada her iki grupta da ciddi bir yan etki gözlenmezken, kızarıklık, ödem, pullanma, yanma ve kaşıntı gibi hafif yan etkilerin her iki grupta da benzer ve anlamlı olmayan oranlarda görüldüğü belirtilmiştir. Deney grubunda jel karışımının oldukça iyi tolere edildiği, kontrol grubuna oranla akne yoğunluğu ve toplam lezyon sayısında daha çok azalma olduğu, *A. vera* jelin akne vulgarisin inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlarının tedavisinde dikkat çekici ve anlamlı

oranda etkin olduğu bildirilmiştir. Bu etki, bitkinin antiinflmatuvar ve yara iyileştirici özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Hajheydari ve ark., 2014).

Bir başka çift kör klinik çalışmada hastalar 3 gruba bölünerek 1. grupta, % 10 *A. vera* jel, % 20 propolis ekstresi, % 3 çay ağacı yağı içeren krem; 2. grupta % 3 eritromisin; 3. grupta hiçbir aktif bileşen içermeyen krem (plasebo) 30 gün boyunca günde 2 kere kullanmaları istenmiştir. Belirli aralıklarla toplam lezyon miktarı, akne yoğunluk oranı ve lezyonların kızarıklık oranları gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçta, doğal ajanlar içeren kremin plasebo ve eritromisin grubuna kıyasla, kızarıklığı, toplam lezyon miktarını ve akne yoğunluk oranını belirgin ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada elde edilen bu sonuçlar *A. vera* ve propolisin antiinflmatuvar özelliğine ve antibakteriyel etkili üç doğal ürünün bir arada kullanılmasına bağlanmıştır (Mazzarello ve ark., 2018).

- **Genital herpes (Genital uçuk)**

Genital herpes, Herpes Simplex virüsünün neden olduğu ve cinsel yolla bulaşan yaygın hastalıklardan biridir. *A. vera*'nın genital herpesin ilk döneminde etkinliğinin incelendiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalara kullanmaları için verilen kremlerden girişim grubunun kremine, kontrol grubundan farklı olarak *A. vera* ekstresi (% 0,5) eklenmiştir. Hastaların birbirini takip eden 5 gün boyunca günde 3 kez (bir haftada en çok 15 kez) krem uygulaması yaptıkları ve *A. vera* grubunda herhangi bir yan etki görülmemekle birlikte, iyileşme süresinde ve yeni lezyon oluşumunda kontrol grubuna oranla anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir. Edinilen bulgulara göre, *A. vera*'nın genital uçüğün ilk dönemindeki tedavide etkili olduğu belirtilmiş; ancak kullanılan yaprak bölümü açık olarak ifade edilmemiştir (Syed ve ark., 1997).

120 hastayla yürütülen başka bir çalışmada, 3 gruba ayrılan genital herpes tanılı hastalardan sırasıyla 1. gruba *A. vera* ekstresi (% 0,5) içeren krem; 2. gruba *A. vera* jeli içeren krem; 3. gruba ise plasebo 2 hafta boyunca 5 gün üst üste günde 3 kere uygulanmıştır. 4 hafta boyunca haftada iki kere kontrol edilen hastalardan ilk hafta sonunda 36; ikinci hafta sonunda 49'unun iyileştiği ve hem *A. vera* ekstresi hem de jel grubunda lezyonların azaldığı ve iyileşmenin gözlendiği belirtilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı en kısa iyileşme süresi, *A. vera* ekstresinin kullanıldığı grupta (1, 2 ve 3. Grupta iyileşme süresi sırasıyla 4,8 gün ; 7 gün ve 14 gün) gözlenmiştir (Syed, 1996a). Ancak aynı ekip tarafından yapılan bu araştırmada da, ekstrenin yaprağın hangi bölümü kullanılarak hazırlandığı belirtilmemiştir.

#### 4.2.4.4. Antidiyabetik ve Antihiperlipidemik Amaçlı Kullanımı

##### *(Jel ve Saflaştırılmış Yaprak Bütünü – Dâhili Kullanım)*

Oral yolla alınan jel ve antrakinondan arındırılmış yaprak bütünüün sergilediği hipoglisemik, kan lipidlerini ve kolesterolü düşürücü etkileri üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bitkinin sergilediği bu aktiviteleri sayesinde diyabet ve kardiyovasküler rahatsızlıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir.

Daha önceki yıllarda yapılan farklı klinik çalışmalarda;

- Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda *A. vera* jelinin oral tüketimi ile açlık kan glikozu ve hemoglobin A1c düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca, *A. vera* jelin tek başına veya antidiyabetik ilaçlarla bir arada kullanımının, kan şekerini düşürmede benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (Mentreddy ve ark., 2005).
- Hindistan'da 1985 yılında geniş bir diyabetik hasta popülasyonun, ekmeğin içine eklemek suretiyle jel tüketmesi sağlanmış ve olguların yaklaşık % 90'ında kan şekerinin düştüğü belirtilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).
- 1996 yılında Yeni Zellanda'da yapılan bir çalışmada oral yolla *A. vera* jel tüketen diyabetik hastalarda kan şekeri seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).
- Tayland'da 1996 yılında yapılan ve glibenklamid (oral antidiyabetik) kullanan ancak kan şekeri buna rağmen yüksek seyreden 72 diyabetli hastanın katıldığı randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, hastalar iki gruba bölünmüştür. Hastalara rutinde kullandıkları glibenklamid ile birlikte, girişim grubuna günde 2 kere bir yemek kaşığı % 80 *A. vera* jel içeren içecek; kontrol grubuna ise aynı miktarda plasebo içecek verilmiştir. 42 gün süren çalışmanın sonunda, plasebo grubunda açlık kan şekeri, kolesterol ve trigliserit değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmezken; *A. vera* jel grubunda açlık kan şekerinde ikinci haftada, trigliserit seviyesinde de dördüncü haftada anlamlı düşüş görülmeye başlanmış ve bu düşüş çalışma bitimine kadar devam etmiştir. Kolesterol seviyesi başlangıç düzeyiyle aynı kalmıştır. Karaciğer fonksiyonunu gösteren serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve alkalin fosfat ile böbrek fonksiyonlarını gösteren kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve ürik asit testlerinde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, *A. vera* jelin glibenklamid ile birlikte kullanımının karaciğer ve böbrekte herhangi bir olumsuzluğa yol açmadan, hastalarda kan şekeri ve trigliserit



seviyelerinin düşmesini sağladığı ve glibenklamidin tek başına gösterdiği etkiden daha üstün bir etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (Bunyaphatsara ve ark., 1996).

- 1997 yılında yine Tayland'da yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, yeni tanı konmuş ve antidiyabetik tedaviye başlanmamış olan insülin bağımlı olmayan diyabetik hastaların, *A. vera* jelini 9 ay boyunca günde iki kere 15 mL oral yolla almaları sonucunda kan şekeri düzeylerinde plasebo grubuna göre düşüş olduğu; ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Chalaprawat, 1997).

*A. vera*'nın prediyabet ve tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol üzerine etkisi konusunda 2016 yılına kadar yapılan klinik çalışmaları inceleyen bir sistematik derlemeye toplam 470 hastanın katıldığı randomize kontrollü 8 klinik çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalarda, hastalarda *A. vera* ekstresi içeren kapsül, taze yaprakların jelinden hazırlanan içecek, jel tozu veya yaprak bütünü gibi preparatların kullanıldığı ve çalışmaların 2 – 3 ay sürdüğü belirtilmiştir. Çoğu çalışmada herhangi bir yan etki belirtilmediği, bir çalışmada iki hastada ishal görüldüğü ve bunun da yaprak bütününde bulunan antrakınonlardan kaynaklanmış olabileceği ifade edilmiştir. Sonuç olarak, *A. vera*'nın özellikle prediyabet hastalarında glisemik kontrolü sağlamada etkili olduğu; ancak net bir yargıya varılması için iyi tasarlanmış yeni klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Suksomboon, Poolsup, ve Punthanitisarn, 2016).

Yine 2016 yılında yayımlanan, prediyabet ve tedaviye başlanmamış olan toplamda 415 diyabetik hasta ile yapılan, kan glikozu ve lipid profili parametrelerinin değerlendirildiği 5 klinik çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, *A. vera*'dan hazırlanan çeşitli preparatların hastaların açlık kan şekeri, hemogloblin A1c (HbA1c), trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşmesini ve HDL kolesterol düzeyinin yükselmesini sağlayabildiği bildirilmiştir (Y. Zhang ve ark., 2016).

2009 – 2019 yılları arasında bitkinin metabolik sistem üzerindeki etkisiyle ilgili yapılan klinik çalışmalardan bazılarında Tablo 19' da yer verilmiştir.

**Tablo 19.** *Aloe vera'* nin metabolik sisteme etkisi üzerine son yıllarda yapılmış klinik çalışmalar

Materyal	Araştırma tasarımı	Bulgular	Kaynak
300 mg veya 500 mg standardize <i>A. vera</i> jel ekstresi kapsülü	<p>Çift kör, randomize klinik çalışma</p> <p>72 prediyabetik hasta üç gruba bölünerek 8 hafta boyunca günde 2 kere tok karnına 300 mg veya 500 mg <i>A. vera</i> kapsül veya plasebo kapsül verilmiştir.</p> <p>Hastaların kan şekeri ve lipid profili değerlendirilmiştir.</p>	<p>Açlık kan şekeri ve HbA1c, 4. hafta sonunda her iki <i>A. vera</i> grubunda azalırken, kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır.</p> <p>500 mg kapsül grubunda 4. hafta sonunda TG ve 8. hafta sonunda toplam kolesterol ve LDL'de anlamlı düşüş; HDL'de anlamlı artış olmuştur.</p> <p>Herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.</p>	(Alinejad-Mofrad, Foadoddini, Saadatjoo, ve Shayesteh, 2015)
1000 mg standardize <i>A. vera</i> yaprak ekstresi tableti (Yaprak bölümü belirtilmemiştir)	<p>Çift kör, randomize klinik çalışma</p> <p>En az 6 aydır tip 2 diyabet tanılı 44 hasta iki gruba bölünerek 2 ay boyunca günde 1000 mg <i>A. vera</i> ekstresi tableti veya plasebo tablet verilmiştir.</p> <p>Hastaların kan şekeri ve lipid profili değerlendirilmiştir.</p>	<p><i>A. vera</i> grubundaki diyabet hastalarının 2 aylık kullanım sonrası açlık kan şekeri, HbA1c, toplam kolesterol, TG, HDL ve LDL değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır.</p> <p>Ayrıca her iki gruptaki hastaların kan şekeri ve lipid profili arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bulguların, diğer çalışmalardan farklı olmasının, çalışmada kullanılan supleman türünden veya hasta dahil etme kriterlerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.</p> <p>Yan etki bilgisi verilmemiştir.</p>	(Zarrintan, Mobasseri, Zarrintan, ve Ostadrahimi, 2015)

Tablo 19'un devamı

Materyal	Araştırma tasarımı	Bulgular	Kaynak
<p>700 mg standardize <i>A. vera</i> yumuşak kapsül</p> <p>(içeriğinde <i>A. vera</i> jel, aloesin vd. yardımcı maddeler bulunmaktadır)</p>	<p>Randomize klinik çalışma</p> <p>Prediyabetik ve tedaviye başlanmamış diyabetli 136 hasta iki gruba bölünmüştür.</p> <p>Deney grubu 8 hafta boyunca günde 2 kere <i>A. vera</i> kapsül, kontrol grubu ise plasebo kapsül tüketmiştir.</p> <p>Hastalarda obezite ve diyabetle ilgili metabolik değişimler incelenmiştir.</p>	<p>Çalışmanın sonunda <i>A. vera</i> grubunda vücut ağırlığı ve vücut yağ kütlesinde anlamlı azalma olduğu, insülin duyarlılığının anlamlı olarak arttığı; kontrol grubunda ise bu parametrelerde herhangi bir değişim olmadığı rapor edilmiştir.</p> <p>Ancak iki grupta açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.</p> <p>1 advers etki görüldüğü bildirilmiştir.</p>	<p>(H. C. Choi ve ark., 2013)</p>
<p>300 mg standardize <i>A. vera</i> jeli kapsülü</p> <p>(Taze yaprak jelinden antrakinonlar uzaklaştırılmış, dondurularak kurutulup toz haline getirilmiş, jelatin kapsüllere doldurulmuştur)</p>	<p>Çift kör, randomize klinik çalışma</p> <p>67 tip 2 diyabet hastası iki gruba bölünmüştür. Deney grubuna 2 ay boyunca oral yolla günde 2 adet 300 mg <i>A. vera</i> jel kapsülü; kontrol grubuna ise aynı ölçüde plasebo kapsül verilmiştir.</p> <p>Kan şekeri ve lipid profili parametreleri incelenmiştir.</p>	<p><i>A. vera</i> grubunda glikoz, HbA1c, toplam kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu belirtilmiştir.</p> <p>Herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.</p>	<p>(Huseini, Kianbakht, Hajiaghae, ve Dabaghian, 2012)</p>
<p><i>A. vera</i> jel suyu veya dekolore yaprak bütünü suyu (IASC sertifikalı)</p>	<p>Randomize klinik çalışma</p> <p>Üç gruba bölünen 15 sağlıklı gönüllüye, 7 gün boyunca günlük 30'ar mL <i>A. vera</i> jel suyu veya dekolore yaprak bütünü suyu veya sadece su (plasebo) verilmiştir. Her bir içeceğin içinde ayrıca B<sub>12</sub> ve C vitamini bulunmaktadır.</p> <p>Kan şekeri ve kan lipidleri incelenmiştir.</p>	<p>Kan şekeri, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde plasebo grubuna göre <i>A. vera</i> gruplarının ikisinde de anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir.</p> <p>Herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.</p>	<p>(Yun ve ark., 2010)</p>

Tablo 19'un devamı

Materyal	Araştırma tasarımı	Bulgular	Kaynak
<i>A. vera</i> jelinden saflaştırılan yüksek molekül ağırlıklı bileşenlerden (polisakkaritler, verektin ve < 10 ppm barbaloin) oluşan sıvı içecek (% 90 karbonhidrat, % 7 protein içerik)	<p>Klinik çalışma</p> <p>Tip 2 diyabetli ve ilaç tedavisi gören 15 hastaya, tedavilerinin yanında 12 hafta boyunca oral yolla günde 3 kere 0,05 g sıvı içecek verilmiştir.</p> <p>Açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, TG, kolesterol, AST, ALT ve serum kreatinin düzeyleri incelenmiştir.</p>	<p>Yüksek molekül ağırlıklı bileşenlerden oluşan sıvının tüketimiyle 12 haftanın sonunda, tamamı fazla kilolu olan hastaların başlangıca göre AKŞ değerinde % 32; TG değerinde % 35; HbA1c değerinde % 20 düşüş gözlenmiştir.</p> <p>AKŞ'deki azalma 4. haftada; TG'deki azalma 6. haftada anlamlı hale gelmiş ve çalışma süresince azalmaya devam etmiştir. Kolesterol, AST, ALT ve serum kreatininde ise anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.</p> <p>Herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.</p>	<p>(Akira Yagi, Hegazy, Kabbash, ve Wahab, 2009)</p>

Tablo 19'da yer alan ve süreleri 7 gün ile 2 ay arasında değişen bu klinik çalışmalarda, oral olarak alınan *A. vera* preparatlarının çoğunlukla oldukça iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Bir çalışmada (H. C. Choi ve ark., 2013) 1 kişide advers etki görüldüğü belirtilmiş, bir çalışmada (Zarrintan ve ark., 2015) yan etki bilgilerine yer verilmemiş olup; diğer çalışmalarda yan etki görülmediği belirtilmiştir. Çalışmaların bir kısmında hazır ticari ürünler kullanılırken, Yagi ve arkadaşları ile Huseini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda taze yapraktan hazırlanan preparatlar kullanılmıştır. Bu iki çalışmada da hastaların kan şekeri ve lipid düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu rapor edilmiştir (Huseini ve ark., 2012; Akira Yagi ve ark., 2009).

Tabloda yer verilen çalışmalardan iki tanesinde (H. C. Choi ve ark., 2013; Yun ve ark., 2010) *A. vera*'nın hastaların kan şekeri ve lipid profiline etki etmediği rapor edilmiştir. Choi ve arkadaşları elde ettikleri bulguların, çalışmaya katılan kişilerde beslenme, ilaç alımı, fiziksel aktivite gibi değişkenlerin tam anlamıyla kontrol altına alınamamış olmasından kaynaklı olabileceğini belirtirken (H. C. Choi ve ark., 2013); Yun ve arkadaşlarının yayınında bu

durumun muhtemel sebepleriyle ilgili herhangi bir yorum yer almamaktadır (Yun ve ark., 2010).

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda, bitkinin hangi bölümünün kullanıldığı veya kullanılan tablet, içecek gibi preparatların içeriğinin tam olarak belirtilmemiş olduğu görülmektedir. Ancak, çalışmalarda elde edilen sonuçların doğru yorumlanabilmesi ve sorumlu bileşenlerin bulunabilmesi için, kullanılan ürün içeriğinin ve yaprak bölümü bilgisinin açıkça belirtilmesi önem taşımaktadır.



#### 4.2.4.5. Gastrointestinal Sistem Rahatsızlıklarında Kullanımı (Jel – Dâhili Kullanım; Yaprak Bütünü ve Jel – Harici Kullanım )

*Aloe vera* jelinin, antiinflamatuvar, hücre koruyucu, yara iyileştirici, anjiyojenik özellikleri ve mide salgılarının regülasyonunu sağlaması gibi mekanizmalarla gastrik asit salınımını azalttığı, mukus salgısını arttırdığı, nötralizasyon sağladığı ve bu sayede gastrit ile ülserle karşı koruyucu ve tedavi edici etki potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Hamman, 2008; Keshavarzi ve ark., 2014; Maan ve ark., 2018; Suvitayavat, Sumrongkit, Thirawarapan, ve Bunyaphatsara, 2004). Bitkide bulunan lektinlerin, mide iç çeper hücrelerine asit salgılayan aminopirin alımını engellemek suretiyle gastrik asit salınımını azalttığı ve bu yolla lektinin gastrik asidin azalmasına doğrudan etkisinin olabileceği rapor edilmiştir (Keshavarzi ve ark., 2014).

Bunun yanında *Helicobacter pylori* patojeninden kaynaklı oluşan gastrik enfeksiyonda antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, antibakteriyel özelliği ile doğal ajan olarak etki göstermektedir (Radha ve Laxmipriya, 2015).

*A. vera*'nın gastroözofageal reflü (GÖR) patofizyolojisinde oluşan oksidatif stres ve inflamasyona karşı antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği, yara iyileştirici etkisiyle mide çeperindeki epitel hücrelerde iyileşmeyi ve çoğalmayı desteklediği ve bu sayede gastritte olduğu gibi reflüde de tedavi edici etki gösterdiği bildirilmiştir (Kaithwas ve ark., 2014; Y. Panahi, 2015b).

Ayrıca *A. vera*'nın yara iyileştirici, antiinflamatuvar, antioksidan ve immünmodülatör etkileriyle, ülseratif kolit, irritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak rahatsızlıklarında, hemoroid ve anal fissürde de etkili olduğu gösterilmiştir.

- **Gastrik ülserde kullanımı**

Fareler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, *A. vera* jelinin asitle indüklenen gastrik ülser lezyonlarını azalttığı (C. H. Park, Son, Yoo, ve Lee, 2017); jelin alımıyla midedeki asit sekresyonunun, mide sıvısındaki protein ve karbonhidratların azaldığı ve bu yolla ülserle karşıtı mide koruyucu etki gösterdiği (Gopinathan ve Rameela, 2014), yaprak bütünü'nün sulu ekstresinin farelerde gastrik asit sekresyonunu azalttığı (Keshavarzi ve ark., 2014) rapor edilmiştir.

Jelinin alkollü ekstresinin ülserli fare modeller üzerinde kullanıldığı bir başka çalışmada ise mide koruyucu etkinin düşük konsantrasyonlarda gözlemlendiği; yüksek konsantrasyonda ekstre kullanımında mide koruyucu etki gözlenmemesinin sebebi olarak, yüksek konsantrasyon dolayısıyla artmış olan salisilik asit miktarının mukozal tahrişe yol açmış olabileceği şeklinde belirtilmiştir (Yusuf, Agunu, ve Diana, 2004). Bir diğer araştırmada ise jelin, farelerde etanolle tetiklenen ülser lezyonlarını engelleyemediği bildirilmiştir (Hamman, 2008).

- **Gastroözofageal reflüde kullanımı**

Gastroözofageal reflü (GÖR) tanısı almış 79 hasta ile yürütülen randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, hastalar üç gruba ayrılarak iki gruba standart tedavide kullanılan iki farklı ilaç tedavisi uygulanırken, diğer gruba standardize edilmiş (5 mg polisakkarit/mL) *A. vera* jel içeren şuruptan günde bir kez 10 mL verilmiştir. Dört hafta boyunca devam eden tedavi sonunda, jelin iyi bir şekilde tolere edildiği ve yalnızca iki kişide yan etki (mide ağrısı ve vertigo) görüldüğü; *A. vera* jelinin GÖR semptomlarını, standart tedavide kullanılan ilaçlarla kıyaslanabilir düzeyde azalttığı belirtilmiştir. Edinilen bulgular sonucunda, bu rahatsızlıktan dolayı tedavi gören hastalar için tedavilerine ek olarak jelin kullanılabilirliği yorumu yapılmıştır (Y. Panahi, 2015b).

- **Bağırsak hastalıklarında kullanımı**

Hafif-orta şiddetli ülseratif koliti olan 44 hasta ile yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, deney grubundaki hastaların 4 hafta boyunca günde 2 kere 100 mL ticari bir *A. vera* jel içeceği tüketmeleri sağlanmıştır. Çalışma boyunca deney ve plasebo gruplarının klinik ve histolojik değerlendirmeleri ile bazı kan tetkikleri yapılmış ve çalışma sonucunda hiçbir ciddi yan etki gözlenmemekle birlikte, *A. vera* jel tüketen grupta plasebo grubuna oranla ülseratif kolit ve histolojik skorlarında anlamlı düşüş olduğu, daha olumlu bir klinik yanıt alındığı gözlenmiştir (Langmead, 2004b).

*A. vera* jel ekstresi içeren tablet formda bir ürünün irritabl bağırsak sendromunda (İBS) etkisinin incelendiği 68 kişinin katılımıyla yürütülen ve 4 hafta süren bir klinik çalışmada ise, jel içeren tabletin iyi tolere edildiği, ciddi bir yan etki gözlenmediği, plasebo grubuna göre gastrointestinal semptomları ve İBS'den kaynaklı rahatsızlık hissini daha yüksek oranda azalttığı gözlenmiştir (Størsrud, Pontén, ve Simrén, 2015).

*A. vera*'nın İBS'de etkinliği üzerine yapılmış randomize kontrollü klinik çalışmaları inceleyen bir sistematik derlemede, literatürde kriterlerine uyan 3 klinik çalışma bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda hastalara jel içeren içeceklerden 4x50 mL; 2x60 mL; veya günde 2 adet *A. vera* ekstresi içeren tablet oral yolla verilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular incelendiğinde, *A. vera*'nın İBS'de plasebo tedavisine göre daha etkin olduğu ve kısa süreli oral kullanıma uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Hong ve ark., 2018).

- ***Hemoroid ve anal fissürde harici olarak kullanımı***

Ratlarla yapılan çeşitli çalışmalarda, *Aloe vera*'nın taze jelinin ve yaprak bütünü sulu ekstrelerinin hemoroid tedavisinde inflamasyona karşı koruyucu, tedavi edici ve ağrı kesici etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda bitkide yer alan bileşenlerden aloesin, aloesol ve aloeresin türevlerinin de hemoroid tedavisinde antiinflamatuvar ve ağrı kesici etkisi gösterilmiştir. Bitkide bulunan flavanoidler, saponinler ve proteinlerin hemoroide karşı gösterdiği etkinlikten sorumlu bileşenler olduğu bildirilmiştir (Dehdari, Hajimehdipoor, Esmaili, Choopani, ve Mortazavi, 2018).

*A. vera* yaprak bütünü ekstresinin ratlarda oluşturulan anal fissürdeki etkinliğinin incelendiği bir çalışmada ise, *A. vera*'nın, standart tedavi ve kontrol grubuna göre iyileşmede ve bölgedeki inflamasyonun hafiflemesinde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, *A. vera*'nın yara iyileştirici, antioksidan ve antiinflamatuvar etkisine bağlanmıştır (Comparin ve ark., 2018).

*A. vera*'nın kronik anal fissür üzerindeki etkisinin incelendiği prospektif, çift kör bir klinik çalışmada yaşları 20 – 70 arasında değişen 60 kişilik hasta grubu ikiye bölünmüştür. Kontrol grubuna standart dışı herhangi bir tedavi uygulanmazken; deney grubunda, içine *A. vera* jelinin tozu (% 0,5 oranında) eklenerek hazırlanan krem, fissür bölgesine 6 hafta boyunca günde 3 kere uygulanmıştır. Hastaların yara iyileşmesi, kanama yoğunluğu ve ağrı düzeyleri belirli aralıklarla değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda, *A. vera* jeli içeren krem uygulanan hasta grubunda, kontrol grubuna göre ağrı hissinde ve dışkılama kaynaklı hemorajide (kanama) anlamlı ölçüde azalma olduğu ve yara iyileşmesinde anlamlı gelişme olduğu rapor edilmiştir. İnflamasyonun, bu rahatsızlıkta hastaların hissettiği ağrının ana kaynaklarından biri olduğu ve *A. vera* jelinin antiinflamatuvar etkinliği ile ağrıyı hafiflettiği ve bunun yanında yara iyileştirici etkisiyle anal fissürde olumlu etki sağladığı düşünülmüştür (Rahmani, Khademloo, Vosoughi, ve Assadpour, 2014).



#### 4.2.4.6. Oral Mukoza Rahatsızlıklarında ve Oral Hijyen Amaçlı Kullanımı

##### *(Jel ve Yaprak Bütünü - Harici ve Dâhili Kullanım)*

*Aloe vera'* nın antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileriyle ağız içinde oluşan çeşitli inflamatuvar hastalıklarda; antiinflamatuvar, yara iyileştirici ve immünmodülatör etkileriyle radyasyon tedavisinin yan etkilerinden olan ağız içi mukozasında oluşan yaralarda ve antibakteriyel etkisiyle ağız içi hijyeninin sağlanmasında etkinlik gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.

*A. vera* jeli, yaprak bütünü ekstresi veya asemannan ile hazırlanan preparatların dâhili veya topikal olarak kullanımının çeşitli oral mukoza rahatsızlıklarında etkisini inceleyen bir derlemeye, oral liken planus, oral submuköz fibrozis, ağız yanması sendromu, radyasyondan kaynaklanan oral mukozitler, aftöz stomatit gibi rahatsızlıklar üzerinde yapılmış 20 – 110 katılımcı içeren 15 klinik çalışma dâhil edilmiştir. Bu sistematik derlemenin sonucuna göre, çalışmaların çoğunda *A. vera'* nın hastalarda iyi bir şekilde tolere edildiği ve herhangi bir yan etki gözlenmediği; *A. vera* kullanımının oral rahatsızlıkların tedavisinde anlamlı ölçüde etkili olduğu görülmektedir. Ancak olası yan etkilerin önüne geçilebilmesi için organik olarak yetiştirilmiş, saf, stabilize ve konsantre bir *A. vera* ürünü kullanılması tavsiye edilmiştir (Nair, 2016).

- **Oral inflamatuvar hastalıklar**

Ağız içinde iltihap ve fibrozis gelişmesiyle seyreden inflamatuvar bir hastalık olan oral submuköz fibrozis (OSF) üzerinde *A. vera'* nin etkinliğinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında bu konu üzerinde yapılan araştırmalar incelenmiştir. *A. vera'* nin çeşitli yaprak bölümlerinin kullanıldığı hasta gruplarında OSF'nin daha hızlı iyileşmesini sağladığı, karşılaştırma yapılan tedavi veya plaseboya göre hastalardaki ağrı ve yangı şikâyetlerinin daha etkili biçimde azalmasına yardımcı olduğu ortaya konmuştur. *A. vera'* nin bu rahatsızlıktaki olumlu etkisi, bitkinin antiinflamatuvar ve analjezik (ağrı kesici) özelliğine dayandırılmış, bitkinin içeriğinde bulunan peptidaz, karboksipeptidaz ve salisilik asit sayesinde, bradikinin ve diğer inflamatuvar öncülerini inhibe ederek ağrı ve ödemi azalttığı belirtilmiştir (Al-Maweri ve ark., 2018).

74 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada hastalar iki gruba bölünerek grup A'daki hastaların 3 ay boyunca, ikisi de ticari ürün olarak temin edilen *A. vera* jelini günde 3 defa lezyonların

üzerine sürmeleri ve *A. vera* jel içeceğinden de günde 2 defa 30 mL tüketmeleri sağlanmıştır. Grup B'deki hastalara ise lezyon içine hidrokortizon, hiyalüronidaz ve antioksidan takviyesi uygulanmıştır. Çalışma bitiminde elde edilen bulgulara göre *A. vera*, herhangi bir ciddi yan etki gözlenmeksizin, kontrol grubunda kullanılan tedavi yöntemi ile kıyaslanabilir düzeyde klinik iyileşme sağlamış ve standart tedavilere bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca hem topikal hem de oral kullanımının, *A. vera*'nın etkinliğini artırmış olabileceği düşünülmüştür (Anuradha, Patil, ve Asha, 2017).

Oral liken planus (OLP), oldukça yaygın görülen ve genellikle oral mukozanın çok katlı yassı epitel tabakasını etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. *A. vera* yapraklarından elde edilen ürünlerin OLP'de ağrının azalması ve klinik iyileşme sağlanmasında etkisini konu alan klinik çalışmaların derlendiği bir metaanalizde, *A. vera*'nın OLP'de plaseboya göre çok daha etkili olduğu ve standart tedavide kullanılan triamsinolon asetonid ile kıyaslanabilir etki gösterdiği sonucu ortaya konmuştur. Hastalığın tedavisinde kullanılan ve çeşitli yan etkilere sahip kortikosteroidlere nazaran, hiçbir ciddi yan etki göstermeden OLP'de semptomların iyileşmesini ve ağrının hafiflemesini sağladığı belirtilmiştir (Ali ve Wahbi, 2017).

Kronik diş eti iltihabı olan tip 2 diyabetli 60 hasta randomize olarak iki gruba bölünmüş ve lokal olarak bir gruba plasebo jel uygulanırken, diğer gruba taze *A. vera* bitkilerinden elde edilerek stabilize edilen jel uygulanmıştır. Üçüncü ve altıncı ayın sonunda değerlendirilen hastalardan *A. vera* jel kullanan grupta plasebo grubuna göre plak indeksi ve kanama indeksinde anlamlı azalma olduğu ve klinik parametrelerinde önemli iyileşmeler saptandığı belirtilmiştir; bu etkiler jelin antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkisiyle ilişkilendirilmiştir (Pradeep, Garg, Raju, ve Singh, 2015).

Tekrarlayan aftöz stomatit (ağız içinde çıkan yüzeysel ülser) bulunan 90 hasta ile yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, topikal olarak uygulanan bir jel hazırlanarak *A. vera* veya mür bitkilerinin ekstreleri eklenmiş ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Mür içeren jel kullanılan grupta sadece ağrının azaldığı gözlenirken, *A. vera* 'nın ülserlerin büyüklüğü, kızarıklık ve eksüdasyon (sızıntı) miktarının azalmasında mür ve plasebo grubuna göre daha etkili olduğu bulunmuştur (Mansour, Ouda, Shaker, ve Abdallah, 2014). Ancak, ekstrenin *A. vera* yapraklarının hangi bölümünden hazırlandığı bilgisi verilmemiştir.

Yine aftöz stomatit üzerine yapılan bir klinik çalışmada, tekrarlayan aftöz stomatit tanısı almış 40 hasta iki gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki hastaların, taze *A. vera* yaprak jelinin ekstresinden % 2 oranında eklenerek hazırlanan jel kullanmaları sağlanırken, kontrol

grubuna da % 2 tuz içeren plasebo jel hazırlanmıştır. Hastalarda 10 gün boyunca günde 3 kere jel uygulamasının ardından, *A. vera* grubunda ağrı ve lezyonların önemli ölçüde azalmış olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, *A. vera* jelin antiinflamatuvar etkinliğine bağlanmıştır (Babae, Zabihi, Mohseni, ve Moghadamnia, 2012).

- ***Radyasyon kaynaklı oral mukozitler***

Baş ve boyun kanserli toplam 61 hastada radyasyon tedavisi sonucu oluşan oral mukozitler üzerinde *A. vera'* nın etkisini inceleyen randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, deney grubuna % 80 oranında taze *A. vera* jel suyu içeren bir içecek, deney grubuna ise plasebo oral olarak verilmiştir. 8 hafta boyunca günde 3 kez 15 mL içecek verilen hastalardan, *A. vera* jel suyu tüketen deney grubunda oral mukozitlerin şiddetinde ve ilerleme hızında anlamlı ölçüde azalma olduğu rapor edilmiştir (Puataweepong, Dhanachai, Dangprasert, ve Sawangsilp, 2009).

Radyasyon tedavisi görmekte olan ve ağızlarında radyasyon kaynaklı yaralar (stomatit) bulunan 64 lösemi hastasıyla yürütülen bir başka randomize, kontrollü klinik çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmıştır. İki hafta boyunca günde üç kez 5 mL ağız çalkalama suyu olarak, deney grubuna hazır bir ürün olan *A. vera* içeren solüsyon verilirken, kontrol grubuna standart solüsyon verilmiş; çalışma boyunca uzmanlar tarafından belirli aralıklarla stomatit ve ağrı dereceleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda, ilk 3 gün gruplar arasında bir farklılık gözlenmezken; 3. günden sonra *A. vera* solüsyonu kullanan grupta hiçbir yan etki gözlenmeden stomatitlerin yoğunluğunda ve ağrı hissinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (Mansouri, Haghighi, Beheshtipour, ve Ramzi, 2016). Ancak solüsyon içeriğindeki *A. vera'* nın yaprak bölümü ile ilgili bilgiye yer verilmemiştir.

Radyasyon kaynaklı oral mukozitlerde olumlu etkisinin gözlenemediği çalışmalar:

Faz 2, çift kör klinik çalışmada, baş ve boyun kanserli hastalarda radyasyondan kaynaklı oluşan oral mukozitler için ağızda çalkalayıp yuttukları oral bakım sıvısına *A. vera* jeli eklenmiş, ancak jel kullanılmayan kontrol grubuna göre mukozitlerde anlamlı bir iyileşme saptanamamıştır (Su ve ark., 2004).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, *A. vera'* nın oral ülserler üzerinde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin gözlenmediği belirtilmiştir (Coelho ve ark., 2015).

- **Oral hijyen amaçlı kullanımı**

*A. vera* sahip olduğu antibakteriyel özellik dolayısıyla, oral hijyen ve ağız sağlığı alanında da çeşitli çalışmalara konu olmuş bir bitkidir. Taze yapraklardan elde edilen ve farklı konsantrasyonlardaki *A. vera* jelinin ağız içinde bulunabilen çeşitli patojenler (*Actinobacillus actinomycescomitans*, *Clostridium bacilli*, *S. mutans*, *S. aureus*) üzerindeki etkisinin gözlemlendiği *in vitro* bir çalışmada, jelin yüksek konsantrasyonlarda (% 100 ve % 50) hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkin olduğu bulunmuştur (Jain ve ark., 2016). Bir başka çalışmada, taze *A. vera* jel içeren bir diş macunu hazırlanmış ve macunun *S. aureus* patojenine karşı etkin olduğu gözlemlenmiştir (Shende ve Telrandhe, 2017).

Karyojenik (çürük oluşumuna yol açan) ve ağız içinde bulunan patojen bakterilere (*S. mutans*, *Aggregatibacter actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Bacteroides fragilis*) karşı taze *A. vera* jelin aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, jelin en yüksek etkiyi *S. mutans* üzerinde gösterdiği, çalışmada kullanılan diğer bakteri türlerinin buna oranla daha az etkilendiği bulunmuştur. Edinilen bulgulara dayanılarak, jelin bakteri aktivitesini engelleyici etkisi dolayısıyla diş macunlarına ve ağız çalkalama sularına eklenebileceği yorumu yapılmıştır (Fani ve Kohanteb, 2012).

53 sağlıklı yetişkinle yürütülen bir klinik çalışmada, katılımcıların *A. vera* jel ekstresi içeren bir içeceği ard arda 14 gün boyunca günlük 250 mL tüketmesi sağlanmıştır. Çalışmaya başlamadan ve 14 günün sonunda, bazı kan değerleri ile birlikte ağız içindeki *Lactobacillus* spp. ve *S. mutans* miktarındaki değişiklikler incelenmiştir. Hiçbir allerji ve yan etkinin gözlenmediği çalışmada, *A. vera* jel ekstresinin *Lactobacillus* türlerinde anlamlı düşüş sağladığı ancak *S. mutans* miktarında anlamlı bir azalma olmadığı rapor edilmiştir (Prueksrisakul ve ark., 2015).

### 4.3. *Aloe vera* Bitkisinin Terapötik Amaçlı Kullanımıyla İlgili Hususlar

#### 4.3.1. Kullanılan Kısımları, Yaprakların İşlenmesi ve Hazırlanan Preparatlar

Tüm dünyada *Aloe vera*'nın yaprak bütünü ve yaprak bölümlerinin kullanılmasıyla ve çeşitli işlemlerden geçirilmesiyle terapötik amaçlı kullanım için üretilen çok çeşitli ürün bulunduğu görülmektedir.

Amerika'da kurulmuş olan ve *A. vera* ile ilgili, bitkinin yetiştirilmesinden, insan tüketimine uygun son ürün haline gelinceye kadar uyulması gereken kalite standartlarını belirleyen ve uygun üreticilere sertifika verme yetkisi bulunan uluslararası bir kuruluş olan "*The International Aloe Science Council (IASC)*", ticari olarak üretilen ürünlerin ve kullanılan ham maddelerin kalite standartlarını, işleme metotlarını, preparat tür isimleri ve etiketleme standartlarını belirleyerek yayınlamıştır (International Aloe Science Council (IASC), 2009, 2013, 2016).

Bitki bölümlerinden hazırlanan ürünleri tanımlamada kullanılan ve ürün etiketlerinde yer alan Türkçe ve İngilizce terimlere Tablo 20'de yer verilmiştir (Demirezer ve ark., 2007; Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Hamman, 2008; *IARC Monographs*, 2015; International Aloe Science Council (IASC), 2008, 2009, 2016; National Toxicology Program, 2013; TİTCK, 2018).

##### **a) Kullanılan kısımları**

*Aloe vera* bitkisinin kullanılan bölümü olan yaprakları, temel olarak usare ve yaprak içi jel bölümü olmak üzere iki sıvı bölüm içermektedir (National Toxicology Program, 2013). Çeşitli işlemlerle yaprağın bütününden elde edilen ve Tablo 20'de de görülebileceği gibi farklı isimlerle anılan yaprak bütünü suyu, bitkiden elde edilen üçüncü ürün olarak kabul edilebilmektedir. Taze bitkiden elde edilen yaprak bütünü, usaresi veya jeli çeşitli mekanik ve/veya kimyasal işlemlerden geçirilerek terapötik amaçla kullanılabilir (IARC *Monographs*, 2015).

**Tablo 20.** *Aloe vera*'nin bölümlerine göre hazırlanan ürünleri tanımlamada kullanılan terimler

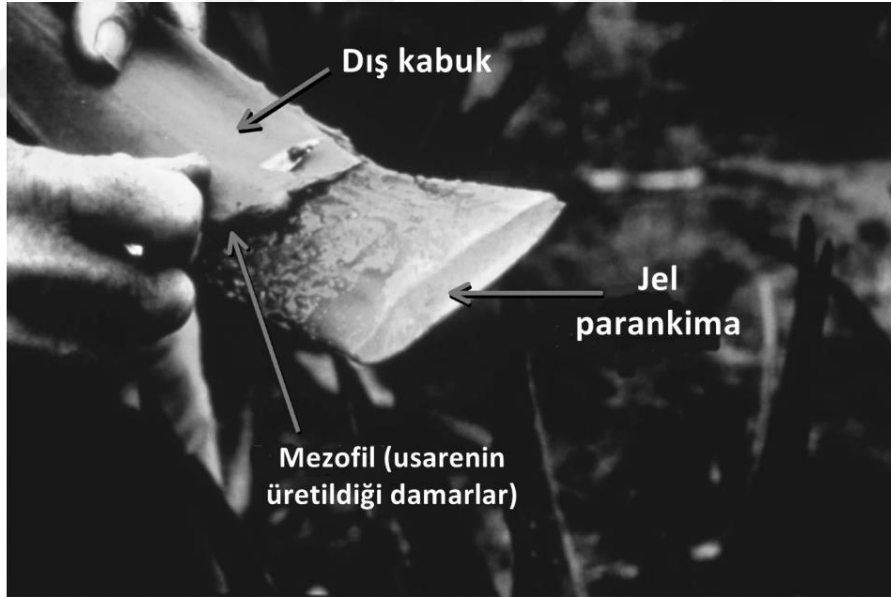
Bitki Bölümü	Türkçe'de kullanılan ürün terimleri	İngilizce ürün terimleri
<i>A. vera</i> jeli	<i>Aloe</i> jel, <i>Aloe vera</i> jel	<i>Aloe vera</i> gel, <i>Aloe</i> gel, <i>Aloe vera</i> inner leaf juice, <i>Aloe vera</i> inner filet, inner pulp, mucilage tissue, mucilaginous gel, mucilaginous jelly, inner gel, leaf parenchyma tissue
<i>A. vera</i> yaprak bütünü	<i>Aloe vera</i> suyu, <i>Aloe</i> suyu, <i>Aloe vera</i> yaprağı suyu	<i>Aloe vera</i> whole leaf extract, whole leaf <i>Aloe vera</i> juice, nondecolorized whole leaf extract, unpurified leaf juice
Saflaştırılmış <i>A. vera</i> yaprak bütünü	Renksizleştirilmiş <i>Aloe vera</i> yaprağı suyu, saflaştırılmış <i>Aloe vera</i> yaprağı suyu, dekolorize <i>Aloe vera</i> yaprağı suyu	<i>Aloe vera</i> decolorized whole leaf extract, whole leaf <i>Aloe vera</i> gel, <i>Aloe vera</i> purified whole leaf juice, <i>Aloe vera</i> filtered whole leaf juice, <i>Aloe vera</i> charcoal filtered whole leaf juice, <i>Aloe vera</i> treated whole leaf juice, decolorized <i>Aloe vera</i> leaf juice, purified <i>Aloe vera</i> leaf juice
<i>A. vera</i> usaresi	<i>A. vera</i> usaresi, <i>A. vera</i> lateks, <i>Aloe</i> , <i>Aloe</i> özsuju, sarısabır (Barbados)	<i>Aloe</i> , dried <i>Aloe</i> juice, dried latex, <i>Aloe</i> latex, <i>Aloe</i> juice, <i>Aloe</i> sap

**b) Yaprakların işlenmesi ve hazırlanan preparatlar**

*A. vera* yapraklarından elde edilen bitkisel ürünlerin üretim işlemleri ezme, öğütme veya presleme, filtrasyon, dekolorizasyon, stabilizasyon, ısı işlem gibi çeşitli aşamaları içermekte ve bazen bu işlemleri koruyucu ve stabilizörlerin eklenmesi takip edebilmektedir. Uygulanan işlemler, belli bir aşamadan sonra elde edilecek son ürüne göre farklılık göstermektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; IARC Monographs, 2015).

İngilizce’de “*Crude Aloe vera juice*” olarak tanımlanan ve dilimize “işlenmemiş *Aloe vera* suyu” olarak çevirebileceğimiz tanım, *A. vera* yapraklarının standardizasyona tabi olmaksızın ve endüstriyel işlemler olmadan, geleneksel yöntemlerle taze dilimlenmiş etli kısımların suyunun çıkarılması veya jelin ezilmesi ile elde edilen pulpu tarif etmektedir. Elde edilen bu sıvıya su eklenerek de tüketilebilmektedir. İşlenmemiş *A. vera* suyu, usare ile birlikte hazırlanabildiği gibi; dış kabuk ve usarenin üretildiği damarların bulunduğu mezofil tabakasını içeren kabuk bölümünün ayrılmasıyla (Resim 21) yaprak içinden çıkarılan ve henüz hiç işlem görmemiş jel filetosu soğuk su ile yıkanarak, usare uzaklaştırılabilmektedir (Upton ve ark., 2012).

İşleme yönteminin farklılığından ve standardize edilmemesinden kaynaklı olarak, geleneksel yöntemle hazırlanan bu tip preparatların aloin A ve aloin B gibi fenolik bileşen içerikleri oldukça değişkenlik göstermektedir (Upton ve ark., 2012).



**Resim 21.** Mezofil ve dış kabuğu içeren kabuk bölümünün, jeli içeren parankima bölümünden el ile ayrılması

(Kaynak: Aloes: The Genus Aloe (e-Book) sf. 169)

*A. vera* yapraklarının işlenmesiyle elde edilen ürünler genel olarak dört sınıfa ayrılmıştır (*IARC Monographs*, 2015; National Toxicology Program, 2013; Upton ve ark., 2012):

- (Saflaştırılmamış) *Aloe vera* yaprak bütününden hazırlanan ürünler
- “Saflaştırılmış” veya “renksizleştirilmiş” veya “dekolorize” *Aloe vera* yaprak bütününden hazırlanan ürünler
- *Aloe vera* jelinden hazırlanan ürünler
- Kurutulmuş *Aloe vera* usaresi ile hazırlanan ürünler

Günümüzde dünya piyasasında en yaygın olarak bulunan oral tüketim ürünlerinin *A. vera* jel suyu ve saflaştırılmış (antrakinon içeriği uzaklaştırılmış) *A. vera* yaprak bütünü ile hazırlanan sıvı veya katı ürünler olduğu belirtilmiştir (Upton ve ark., 2012).

Bitkinin farklı kısımlarından farklı işlemler sonucu elde edilen ürünlerle ilgili ülkemizde ve dünyada konunun otoriteleri tarafından kabul edilen çeşitli düzenlemeler bulunmaktadır. Bu konu, tezimizin “**4.6. *Aloe vera* Bitkisinin Kullanımıyla İlgili Türkiye ve Dünyada Yasal Düzenlemeler**” bölümünde detaylı şekilde incelenmiştir. Ancak, bu bölümde yer verilecek bilgilere ışık tutması açısından kısaca değinmek gerekirse;

- Ülkemizde de T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan *A. vera* bitkisinin insan tüketimine uygun gıdalarda kullanımı ile ilgili bilimsel görüş raporunda, yalnızca saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ile *A. vera* jelinden elde edilen ürünler değerlendirmeye alınmıştır. Usare ve saflaştırılmamış yaprak bütünü ürünleri değerlendirme dışı bırakılmıştır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

- IASC tarafından *A. vera* ile hazırlanan oral tüketime uygun olduğu kabul edilen iki ürün; saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ile *A. vera* jelinden elde edilen ürünlerdir (International Aloe Science Council (IASC), 2013).

- Amerika’da FDA (Food and Drug Administration) yasal bir düzenlemeye giderek, *A. vera* usaresini ve usarede bulunan laksatif bileşenler olan aloe-emodin ve barbaloin içeren laksatif ürünleri, stimülan (uyarıcı) oral laksatif ilaç olarak değerlendirmiş ve bu ilaçların kullanılmasına kısıtlama getirerek, ürünlerin içeriklerinin değiştirilmesine ya da piyasada satışlarının durdurulmasına karar vermiştir (U.S. FDA, 2002).

- Bu düzenlemenin ardından günümüzde, bazı Avrupa ülkelerinin aksine, Amerika’da *A. vera* usaresi ve antrasen bileşenlerini içeren oral laksatif ilaçlara erişilememekte olduğu belirtilmiştir (*IARC Monographs*, 2015).



- *A. vera* yapraklarının çeşitli işlemlerden geçirilmesiyle besin desteği olarak hazırlanan sıvı veya katı formda oral tüketim ürünlerinin dışında, çeşitli amaçlarla kullanılan jel, krem, merhem, losyon, sprey gibi çeşitli harici kullanım ürünleri de bulunmaktadır.

Bitkinin yaprakları toplandıktan uygulanan sonra çeşitli işleme adımları ve elde edilen ürünler Şekil 12 (International Aloe Science Council (IASC), 2016; Ramachandra ve Srinivasa Rao, 2008; Yuehong Zhang, 2018) ve Şekil 13'te (Yuehong Zhang, 2018) gösterilmiştir.

### **(Safılaştırılmamış) *A. vera* yaprak bütünü'nün işlenmesi ve hazırlanan preparatlar**

*A. vera* yaprakları, genellikle dibinden kesilmek suretiyle el ile hasat edilmektedir. Hasat edilen yapraklar kasalara yerleştirilerek işleme tesisine taşınmaktadır. Sıcaklık, ışık, hava ve nem, bitkinin içerdiği bileşiklerin stabilitesini etkileyebileceğinden, ideal olarak yaprakların hasat edildikten sonra hemen işlenmesi gerekmektedir; hemen işlenmeyecekse 4 – 6 saat içinde soğutulması gerekmektedir. İşleme aşaması, yaprakların su ve hafif klorlu bir çözelti ile temizlenmesiyle başlamaktadır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; *IARC Monographs*, 2015; Ramachandra ve Srinivasa Rao, 2008).

*A. vera* yaprak bütünü ekstresi (veya “safılaştırılmamış *A. vera* yaprak bütünü ekstresi”) genellikle yaprağın odunsulaşmış lifleri uzaklaştırıldıktan sonra geride kalan yaprak bütünü suyunun sulu ekstresi olarak tanımlanmaktadır (National Toxicology Program, 2013). Bunun dışında ikinci bir yöntem olarak, yaprağın dışındaki yeşil kabuk ayrılmadan, taze yaprak bir bütün olarak öğütülmekte ve bir sonraki adımda yabancı maddeler ile odunsulaşmış lifler süzülerek yaprak bütünü suyu homojenize edilmektedir. Usarede yer alan ve bir kısmı laksatif etki gösteren antron ve antrakınonların oluşturduğu laksatif etkili fenolik bileşenlerin uzaklaştırılması amacıyla, yaprak bütününe herhangi bir safılaştırma/renksizleştirme/ dekolorizasyon işlemi yapılmamakta ve yaprak bütünü ekstresi hem yaprak içi parankima bölümünde bulunan jeli, hem de usareyi olduğu gibi içermektedir. Yeşil renkteki kabuk bölümü ile sarı-yeşil renkte usareyi de içerdiğinden, yaprak bütünü ekstrelerinin genellikle sarı veya sarımsı-yeşil renkte görüldüğü belirtilmiştir (*IARC Monographs*, 2015; National Toxicology Program, 2013).

Farklı ülkelerde *A. vera* yaprak bütünü ekstresiyle hazırlanan toz, kapsül, tablet vb. formlardaki çeşitli preparatların diyabet, kanser, AIDS gibi rahatsızlıklarda besin desteği amacıyla kullanılmakta olduğu bilinmektedir (Gruenwald ve ark., 2000; National Toxicology Program, 2013). Piyasada var olan bu ürünlerin içeriğinde bulunan, usarenin başlıca

antrakinon bileşiklerinden olan aloin ve aloe-emodin miktarlarının oldukça değişken olduğu belirtilmiştir (National Toxicology Program, 2013). Yaprak bütünü ekstresi içeren ticari ürünlerde depolama süresince, özellikle yüksek sıcaklıklarda depolama sonucunda, aloin içeriklerinde hızlı bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (*IARC Monographs*, 2015).

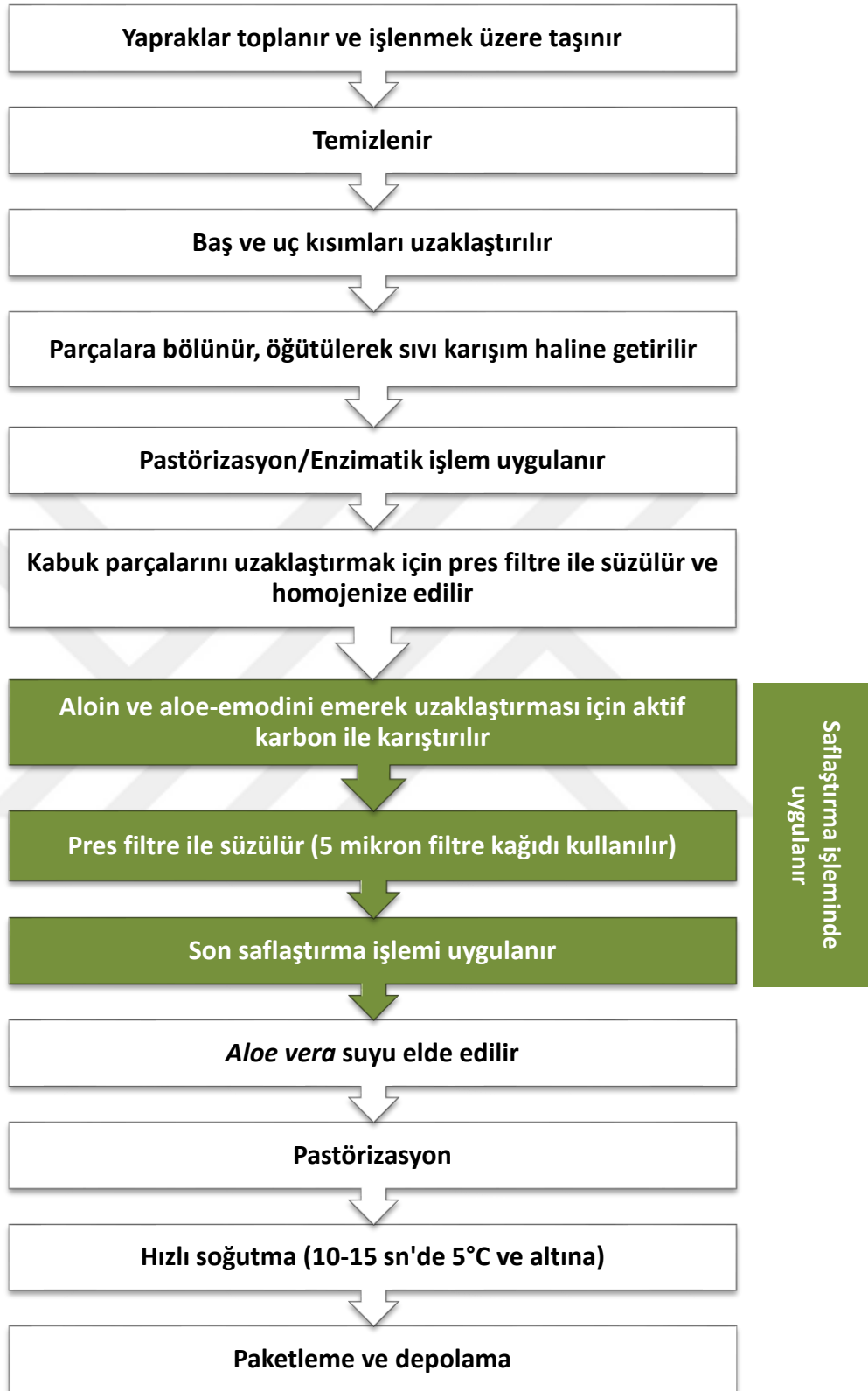
İzositrat (izositrik asit), *A. vera* jelinde bulunmayıp, usarenin de dâhil olduğu kabuk bölümünde yüksek miktarda bulunduğu bilinen bir bileşendir (Yuehong Zhang, 2018). Bu sebeple, IASC'nin yayınladığı standartlarda yaprak bütünü içeren oral tüketime uygun ürünler için kuru ağırlığın % 5'inin üzerinde izositrat içermesi, saflaştırma işlemi görmemiş "yaprak bütünü" göstergesi olarak belirtilmiştir (International Aloe Science Council (IASC), 2013).

#### **Saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü hazırlanması ve preparatları**

Yaprak bütünü gördüğü diğer işlemlere ek olarak, usaredaki laksatif özellikte olan antrakinonları ve bunlardan ileri gelen acımsı tat ile yeşilimsi rengi uzaklaştırmak için aktif karbonla işlem görmesi sonucu "saflaştırılmış" veya "renksizleştirilmiş" veya "dekolorize" *Aloe vera* yaprak bütünü suyu elde edilmektedir (*IARC Monographs*, 2015). *A. vera* yaprak bütünü aktif karbon ile işlenerek saflaştırılması, 1980'li yıllardan beri kullanılan yaygın bir yöntemdir (International Aloe Science Council (IASC), 2016).

*A. vera* yaprak bütünü suyunun içeriğindeki aloin miktarının % 99,9'u ya da tamamı uzaklaştırılana kadar aktif karbonla kaplı tabakalarda filtreleme işlemi tekrarlanır (International Aloe Science Council (IASC), 2016). Uygulanan işlem sonrasında elde edilen sıvı ile *A. vera* jel suyu, renk olarak ve laksatif usare antrakinonlarını içermemesi bakımından birbirine oldukça benzemektedir. Ancak karbon uygulaması sonrası, saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü suyu oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olur. Elde edilen son ürünün, *A. vera* jel suyundan farklı olarak, akışkanlık özelliklerinde bozunma (degradasyon) olur ve polisakkarit içeriği yaklaşık % 19-23 oranında azalır (*IARC Monographs*, 2015; National Toxicology Program, 2013).

IASC'nin belirlediği limitlere göre, oral tüketime uygun saflaştırılmış yaprak bütünü ya da jelden elde edilen ürünlerin içerebileceği antrakinon bileşen (aloin A ve B) miktarı  $\leq 10$  ppm'dir (International Aloe Science Council (IASC), 2013). Ancak yapılan çeşitli araştırmalarda, piyasada bulunan saflaştırılmış yaprak bütünü ürünlerinin bir kısmının bu limite uymadığı ortaya konmuştur (*IARC Monographs*, 2015).



**Şekil 12.** *Aloe vera* (saflaştırılmış veya saflaştırılmamış) yaprak bütünü suyunun hazırlanması adımları

2007 yılında Amerika'da yürütülen bir çalışmada, *Aloe* içeren 53 sıvı, 30 yarı katı ve katı ticari tüketim ürünü incelenmiştir. Sıvı ürünlerin tamamında ya 10 ppm veya daha az miktarda aloe-emodin veya aloin A bulunduğu, ya da hiç bulunmadığı; ancak bunun tersine katı ve yarı katı ürünlerin çoğunun bu iki bileşenden birinin veya her ikisinin de 10 ppm'in üstünde olduğu saptanmıştır (National Toxicology Program, 2013).

Saflaştırılmış yaprak bütünü suyu sıvı olarak (Resim 22) ya da çeşitli işlemlerle kurutulularak (toz, tablet vb.) gıda takviyesi olarak oral tüketim için farklı formlarda preparatlar hazırlanabilmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Upton ve ark., 2012). Oral tüketim ürünlerinin stabilizasyonunu sağlamak için Şekil 12'de görüldüğü gibi, pastörizasyon, ultraviyole stabilizasyon, hidrojen peroksit ile kimyasal oksidasyon, kimyasal koruyucu ekleme ya da yoğunlaştırma ve/veya kurutma gibi işlemler uygulanabilmektedir (National Toxicology Program, 2013).



**Resim 22.** IASC sertifikalı saflaştırılmış *A. vera* yaprak suyu numuneleri (soldaki taze; sağdaki oksitlenerek işlenmiş)

(Kaynak: American Herbal Pharmacopoeia sf. 17)

### **A. vera jelinin işlenmesi ve hazırlanan preparatlar**

*A. vera* jel suyunun elde edilmesi, yaprağın kabuk kısmının, yaprak içi bölümünden elle (Resim 21) veya makine ile mekanik (Resim 23 ve Resim 24) olarak ayrılmasıyla başlar. Jelin yapısının bozulmaması ve etkisinin kaybolmaması için, jel filetosunun ayrılması işlemi yaprakların toplanmasından sonraki 36 saat içinde tamamlanmalıdır. Usareyi de içeren

kabuk kısmının jel filetosundan dikkatlice uzaklaştırılması, laksatif etkili fenolik bileşenlerin jele geçişini en aza indirir de; oral tüketim amacıyla hazırlanacak jel suyunun bir de saflaştırma işlemine tâbi tutulması, zaman zaman uygulanan bir işlemdir. Çünkü sanayide kullanılan makina ile mekanik ayırma yönteminin, elle ayırma yöntemine göre, jel filetosuna daha yüksek miktarda usare bileşeni geçişine sebep olduğu belirtilmektedir (Eshun ve He, 2004; Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Upton ve ark., 2012).



**Resim 23.** Jel filetosunun mekanik işleme kabuktan ayrılması



**Resim 24.** Kabuk bölümünden ayrılan jel filetosu

(Resim 23, 24: American Herbal Pharmacopoeia sf. 17)



**Resim 25.** IASC sertifikalı saflaştırılmış *A. vera* jel suyu numuneleri (soldaki taze; sağdaki oksitlenerek işlenmiş)



**Resim 26.** Kurutulmuş *A. vera* jeli (toz)



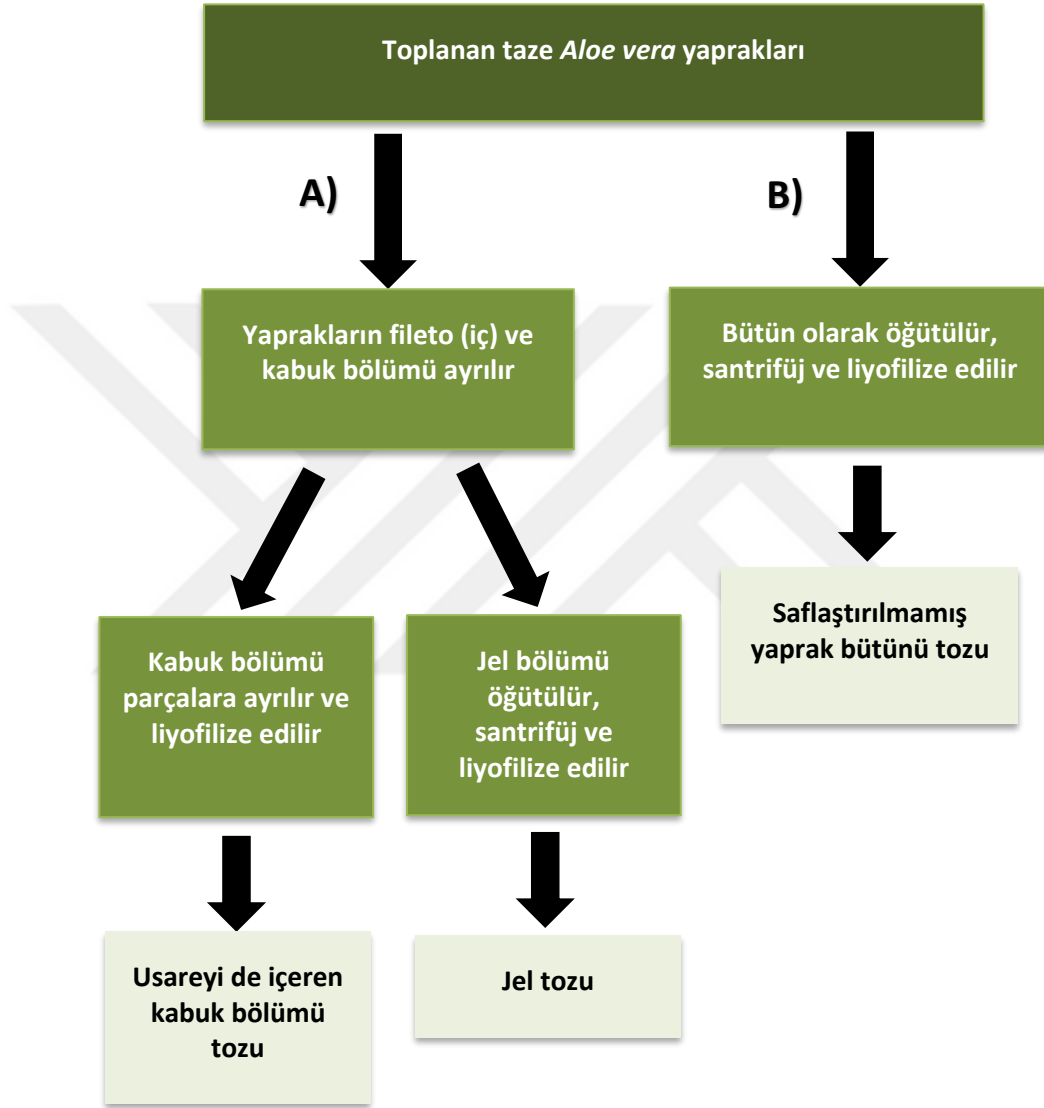
**Resim 27.** Kurutulmuş *A. vera* jeli (pul)

(Resim 25, 26, 27: American Herbal Pharmacopoeia sf. 17)

Bununla birlikte, jelin kendi yapısında az miktarda da olsa antrakinon bileşenler bulunduğu, ya da yaprak bütün halde iken, kabuk bölümünden iç bölüme difüzyon yoluyla antrakinon bileşenlerin geçiş yapabildiği bilinmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

Ayrılan jel filetoları öğütülür, böylece homojenize hale getirilir. Bu aşamadan sonra elde edilen jel suyuna uygulanan işlemler, üretilmek istenen ürüne göre değişiklik göstermekte; süzme, sterilizasyon, stabilizasyon gibi işlemler uygulanabilmektedir (Eshun ve He, 2004; Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018). Jel suyu, hazırlanan sıvı preparatları (Resim 25)

dışında, su içeriği azaltılarak konsantre edilebildiği gibi (Eshun ve He, 2004), liyofilizasyon (dondurarak kurutma), püskürtürerek kurutma gibi yöntemlerle kurutularak toz haline getirilebilmektedir (Yuehong Zhang, 2018) (Resim 26, 27 ve Şekil 13).



Şekil 13. Çeşitli Aloe vera suyu tozlarının elde edilmesi

Ayrıca jel suyuna kıvam arttırıcılar ve diğer bazı katkı maddeleri eklenerek cilt sağlığında topikal kullanıma uygun jel ürünler de hazırlanmaktadır (Upton ve ark., 2012). Bunların

dışında, *A. vera* jelinden saflaştırılan asemannan, farklı ticari isimlerle piyasada bulunabilmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

Ülkemizde, “bağırsak fonksiyonlarını düzenlemeye yardımcı olması” amacı ile takviye edici gıda statüsünde eczanelerde satışa sunulan, *A. vera* jel ve C vitamini içeren standardize edilmiş toz formda ürünler bulunmaktadır. Topikal kullanım içinse, hem ülkemizde hem de tüm dünyada *A. vera* jel içeren krem, merhem, jel, losyon, sprey gibi oldukça farklı çeşitte ve çok sayıda ürüne rastlamak mümkündür. Jel suyu, konsantre veya toz formdaki *A. vera* jel ürünleri, birçok gıdanın üretiminde de bileşen olarak kullanılmaktadır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018). Ülkemizde eczanelerde bulunan *A. vera* içeren standardize ürünlere Tablo 21’de yer verilmiştir. Bunların dışında, her ne kadar güvenilirliği bulunmadığı bilirse de, sanal ortamda ya da farklı işletmelerde satılan, etiketlerinde *A. vera* jelinden elde edildiği beyan edilen ancak standardize olmayan, oral kullanım için hazırlanmış sıvı veya katı (toz, tablet, kapsül vb.) formda ürünler olduğu görülmektedir.

Kanada’da doğal sağlık ürünleri kapsamında *A. vera* jel ile ilgili hazırlanan monografda ise, bu kapsamdaki ürünlerin, piyasada taze jel, sıvı veya toz haline getirilmiş şekilde bulunabileceği ve farmasötik doz ayarlama formlarının çiğnenebilir formlar (sakız, tablet gibi), kapsül biçimli tablet, kapsül, şerit, pastil veya toz formlar vb. olabileceği belirtilmektedir (Government of Canada, 2008a).

*A. vera* jel suyu ve saflaştırılmış yaprak bütünü suyunun, şayet koruyucu içermiyorsa, enzimatik ve mikrobiyal aktivite ve oksidasyon sebebiyle kısa sürede bozulduğu belirtilmiştir. Bu suların yoğunlaştırılıp kurutulmuş tozları ise, sıvı formlara göre daha dayanıklı olmalarına rağmen, nem ve sıcaklık etkisiyle bozulmaya eğilimlidir (Upton ve ark., 2012). Bu sebeple, ürünlerin piyasaya sürüldükten sonra raf ömürlerinin uzun olması amacıyla soğuk işleme tekniğiyle veya ısı uygulanarak jel stabilize edilebilmektedir.

Soğuk işleme tekniğinde kullanılan enzimlerle, jeldeki aerobik mikroorganizmaların gelişimi engellenerek veya ultraviyole ışın kullanılarak stabilizasyon sağlanmaktadır. Isının kullanıldığı teknikte ise, jel suyu stabilizasyon için bir süre ısıtılarak yüksek sıcaklığa çıkarılır. 65°C’ de 15 dakika süren işlemenin, jelin yapısına zarar vermediği; ancak daha yüksek sıcaklığa çıkılması ya da sürenin daha uzun tutulması sonucunda jelin aktivitesinde önemli düşüş olduğu belirtilmiştir. Bütün işleme tekniklerinde, stabilizasyon, sodyum benzoat, potasyum sorbat, sitrik asit ve E vitamini gibi bazı koruyucular ve katkı maddeleri eklenerek de sağlanabilmektedir (Eshun ve He, 2004).



Isının kullanıldığı işleme tekniklerinde 70°C'nin, polisakkarit aktivitesinin en iyi korunduğu sıcaklık olduğu belirtilmiştir. Bu derecenin altında, jelde bulunan doğal enzim aktivitesinin devam ettiği; 80°C'ye çıktığında ise termal degradasyon ile polisakkaritlerin molekül ağırlıklarında değişiklik gözlemlendiği belirtilmiştir (Upton ve ark., 2012). Jeli kurutmada kullanılan sıcaklığın 80 - 90°C olması sonucunda, jelin fizikokimyasal ve besinsel bileşenlerinin çok büyük kısmında değişiklik ve/veya kayıp olduğu ve antioksidan kapasitesinde düşüş saptandığı rapor edilmiştir (Miranda ve ark., 2009). Jelin içeriğindeki bileşenlerin yapısının bozulmaması ve sitotoksik etki göstermemeleri için ideal kurutma sıcaklığının 60 – 70°C olduğu (Miranda ve ark., 2009); ideal kurutma şeklinin ise çok yüksek sıcaklıklara çıkmadan uygulanan sprey-kurutma olduğu belirtilmiştir (Z. López ve ark., 2019). *A. vera* jelinin ya da jel tozunun karanlık ortamda, koyu renkli ve tercihen cam kaplarda saklanması tavsiye edilmiştir (Rahman ve ark., 2017).

WHO Monograflarında, *A. vera* jelinden hazırlanan ticari ürünlerde, depolama ile birçok aktif bileşenin etkisini kaybettiği belirtilmiş ve bu yüzden terapötik amaçlı topikal kullanımda taze yapraklardan elde edilen jelin veya % 10 – 70 taze jel içeren preparatların kullanılması önerilmiştir (World Health Organization (WHO), 1999). Taze jelin kullanım için hazırlanma tekniği de şu şekilde tarif edilmiştir;

*“Taze yapraklar koparılır, su ve ardından klor solüsyonu ile yıkanır. Dış çeperdeki hücreleri içeren dış kabuk kısmı ayrılır ve jel dilimi ortaya çıkarılır. Bu aşamada yaprak kabuğundan usare akıtılmamasına ve jele karışmamasına dikkat edilmelidir. Jel, 75 – 80 °C’de 3 dakikadan daha kısa bir sürede pastörizasyon ile stabilize olabilmektedir. Yüksek sıcaklıklarda daha uzun süre tutulması jelin kimyasal kompozisyonunu değiştirebilmektedir.”* (World Health Organization (WHO), 1999)

IASC, *A. vera* jel suyu ve saflaştırılmış yaprak bütünü suyundan hazırlanan ürünlerde bulunması gereken asemannan oranını, kuru ağırlığın en az % 5'i olarak belirlemiştir (International Aloe Science Council (IASC), 2013). Bozzi ve arkadaşları, 9 ticari *A. vera* jel tozunun kimyasal özelliklerini, taze jel ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, ürünlerin asemannan içeriğinin oldukça değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır. İncelenen ürünlerden sadece 3 tanesinin asemannan oranı % 10 civarındayken, geri kalanların % 5 ve altında ve hatta 2 ürünün ancak % 1 oranında asemannan içerdiğini ortaya koymuşlardır (Bozzi ve ark., 2007).

### **A. vera usaresinin işlenmesi ve hazırlanan preparatlar**

A. vera yapraklarının kesilmesiyle yapraklardan kendiliğinden sızan sarı - yeşilimsi renkte olan usare, ısıyla veya ısı olmadan kurutulabilmektedir. Kurutulmuş veya kurutmadan sonra toz haline getirilmiş formda (Resim 28) ya da su veya alkolle hazırlanmış ekstraları oral olarak kullanılmaktadır. Dünya piyasasında A. vera usaresi ile hazırlanan toz, tablet, kapsül ve benzeri çok çeşitli formlarda preparat bulunabilmektedir. Bu ürünlerin içinde standardize edilmiş dozlarda aktif bileşen içermesi ve üzerinde uygun kullanım şekli ve dozu belirtilmesi gerekmektedir. Standardize olmayan preparatların kullanımından ise farmakolojik etkisi öngörülemediği için kaçınılması gerekmektedir (Gruenwald ve ark., 2000; Mascolo ve ark., 2004; World Health Organization (WHO), 1999).

Ancak usareden elde edilen ürünlerin, laksatif amaçla oral olarak kullanımıyla ilgili güvenlik şüpheleri bulunmaktadır. Konuyla ilgili detaylı bilgiye "**4.3.3. Kontrendikasyonları, Kullanım Uyarıları, İlaç Etkileşimleri Ve Yan Etkileri**" bölümünde yer verilmiştir.



**Resim 28.** Toz haline getirilmiş A. vera usaresi

(Kaynak: RxMediaPharma® programı. Erişim tarihi: 26.04.2019)

c) Türkiye'de bulunan preparatlar

**Tablo 21.** Türkiye'de bulunan *A. vera* içeren preparatlar

Müstahzarlardaki Kombinasyonları	İçeriğindeki yaprak bölümü ve miktarı	Kullanım amacı
<i>A. vera</i> jel ve C Vitamini içeren takviye edici gıda (Kullanım dozu: günde 1-2 saşe)	1 saşede (30g) 250 mg <i>A. vera</i> jel ekstresi içerir.	Normal bağırsak hareketlerinin kazanılması amacıyla besin takviyesi (dâhili kullanım)
<i>A. vera</i> , dipotasyum glisirizat ve sodyum hiyalüronat içeren jel	Belirtilmemiş	Aftöz ülser, aftöz stomatit, ağız içindeki yaralar (topikal kullanım)
<i>A. vera</i> , glukozamin, mayıs papatyası ( <i>Matricaria chamomilla</i> ) çiçeği içeren mekanik bariyer jel	Belirtilmemiş	Alerji tedavisinde burun mukozasından alerjen girişini geciktirir (topikal kullanım)
<i>A. vera</i> , klorheksidin glukonat içeren fungisidal dermatolojik krem	Belirtilmemiş	<i>Candida albicans</i> ve <i>Aspergillus brasiliensis</i> zararlılarına karşı topikal olarak kullanılır
<i>A. vera</i> , hipertonic deniz suyu, mentol, okaliptüs ( <i>Eucalyptus globulus</i> ) yaprağı yağı içeren nazal sprey	Belirtilmemiş	Çocuklar ve yetişkinlerde burun tıkanıklıklarında kullanılır
<i>A. vera</i> , cadıfındığı ( <i>Hamamelis virginiana</i> L.) içeren dermatolojik hemoroid sprey	Belirtilmemiş	Dış hemoroidde kaşıntı, yanma, hassasiyetin giderilmesinde topikal olarak kullanılır
<i>A. vera</i> , akşam çiçeği ( <i>Oenothera biennis</i> L.) yağı, allantoin, gliserol içeren losyon	Belirtilmemiş	Çocuklarda suççiçeği rahatsızlığında kaşıntının azaltılması ve yara izlerinin önlenmesi amacıyla topikal olarak kullanılır
<i>A. vera</i> kapsül (sistemde artık ithal edilmediği uyarısı bulunmaktadır)	Her kapsülde 520 mg <i>A. vera</i> bulunduğu yazılmış ancak yaprak bölümünün türü belirtilmemiştir	Takviye edici gıda

Türkiye’de eczanelerde kullanılan bir interaktif ilaç bilgi programı olan “RxMediaPharma®” üzerinden tespit edilen<sup>2</sup>, içeriğinde etkin madde olarak *A. vera* bulunan ve reçetesiz satılan preparatlar ile ilgili bilgiler Tablo 21’de yer almaktadır.



---

<sup>2</sup> RxMediaPharma® ilaç bilgi sistemi programına 26.04.2019 tarihinde erişilerek, etkin madde olarak “*Aloe vera*” aratılmış ve arama sonuçlarında çıkan ülkemizde satışa sunulan preparatlar ve belirtilen kullanım amaçlarına yer verilmiştir.

#### 4.3.2. Kullanım Dozu

##### a) Usarenin dâhili olarak kullanım dozu

**Tablo 22.** *Aloe vera* usaresinin oral yolla laksatif amaçlı kullanım şekli ve miktarı

Kaynak	Belirtilen kullanım şekli ve miktarı
<i>ESCOP Monographs</i>	Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar için 10-30 mg barbaloin eşdeğer preparatlar oral yolla günde bir kez gece alınır. Etkili olan en düşük dozun, en doğru doz olduğu belirtilmiştir.
<i>WHO Monographs</i>	Yumuşak dışkılamayı sağlayacak en düşük doz, doğru dozdur. Yetişkinler ve 10 yaşından büyük çocuklar için kurutulmuş usarenin laksatif amaçlı kullanım miktarı oral olarak günlük 0.04 – 0.11 g (10-30 mg hidrokiantrakinon eşdeğeri) veya gece tek doz olarak 0,1 g'dır.
<i>European Medicines Agency (EMA) Herbal Monograph</i>	Bağırsak hareketliliğini ve yumuşak dışkılamayı sağlayacak en düşük doz tercih edilmelidir. 10-30 mg hidrokiantrasen türevine (aloin) eşdeğer bitkisel preparat günde 1 kez gece oral olarak alınmalıdır.
<i>PDR Herbal Monographs</i>	20-30 mg hidrokiantrasen türevi (aloin) eşdeğeri veya 0,05 g <i>Aloe barbadensis</i> kurutulmuş usaresi günde 1 kere gece oral yolla alınır.
<i>FFD Monografları</i>	Hidrokiantrasen türevleri preparatları oral olarak günlük 20-30 mg alınır. Usarenin tozu geceleri tek doz halinde 0,05 g kullanılır.
<i>Health Canada – Monographs (Oral)</i>	12 yaşından büyük adölesanlar ve yetişkinler için; oral yolla günlük 50-300 mg kurutulmuş yaprak usaresi kullanılır. Standart ekstre (kuru ekstre, tentür, sıvı ekstre, dekoksion, infüzyon) günlük dozu: 10-30 mg hidrokiantrasen türevi eşdeğeri
<i>The Ayurvedic Pharmacopoeia of India</i>	Günlük 125 - 500 mg toz formdaki drog oral yolla kullanılır

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından yayınlanan monografda 12 yaşından büyük yetişkinler için, 10-30 mg aloin olarak hesaplanan antrasen türevi içeren bitkisel preparatın günde bir kere geceleri alınması önerilmiştir. Doğru dozun, kişiye rahatsızlık vermeyecek şekilde ayarlanan ve yumuşak dışkılamayı sağlayan en düşük doz olduğu belirtilmiştir (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017). Usarenin laksatif amaçlı oral yolla kullanımı için bazı kaynaklarda belirtilen kullanım şekilleri ve miktarı Tablo 22’de yer almaktadır (Demirezer ve ark., 2007; EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017; ESCOP Monographs, 2014; Government of Canada, 2008a; Gruenwald ve ark., 2000; *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Part 1)*, 2008; World Health Organization (WHO), 1999).

Usarenin laksatif etkisi dışında, antiinflamatuvar etkisinden yararlanabilmek için barbaloinin kullanılması gereken güvenli miktarının, günlük diyetin % 0,005 - % 0,01’i arasında olduğu belirtilmiştir (Heng ve ark., 2018).

***b) Jelin ve saflaştırılmış (laksatif antrakinonlardan arındırılmış) yaprak bütünüdürün dâhili olarak kullanım dozu***

Taze veya stabilize jel suyunun oral olarak tüketilebilecek miktarı günlük 25 – 100 ml (4,5:1 oranında) olarak belirtilmiştir (Braun ve Cohen, 2007; *IARC Monographs*, 2015; Morgan, Bone, Mills, ve McMillan, 2005). Asemannana göre standardize edilmiş ekstrelerin günlük kullanım dozu 800 mg olarak belirtilmiştir (Braun ve Cohen, 2007)

IASC, taze yapraktan elde edilen ve konsantre edilmemiş (İng. “*single-strength juice*”), saflaştırılmış ve filtre edilmiş yaprak suyunun günlük güvenli kullanım dozunu 59 – 237 mL (2 – 8 ons) olarak bildirmiştir (International Aloe Science Council (IASC), 2013).

Kanada’da doğal sağlık ürünleri kapsamında hazırlanan *A. vera* jel ile ilgili monografda ise, jel içeren ürünlerin, günde 7,5-200 mL veya 7,5-200 g taze jele eşdeğer miktarda tüketilmesi önerilmektedir (Government of Canada, 2008a).

Bunların dışında çeşitli kaynaklarda, taze jelin antidiyabetik amaçlı kullanım miktarı günlük 100 mg (standardize) veya günde iki defa bir yemek kaşığı jel; ülseratif kolit ve irritabl

bağırsak sendromunda kullanım miktarı günde 3 kez 25 – 50 mL % 95 *A. vera* jel olarak belirtilmiştir (Bhuvana ve ark., 2014).

Jelin oral kullanımının süresi ile ilgili herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır.

***c) Jelin harici olarak kullanım dozu***

Jelin tek başına veya krem ya da merhem şeklinde hazırlanarak ihtiyaç duyuldukça topikal olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Braun ve Cohen, 2007).

Taze yapraklardan elde edilen jelin veya % 10 – 70 taze jel içeren preparatların kullanılması önerilmiş, doz ve süre olarak herhangi bir kısıtlamadan bahsedilmemiştir (World Health Organization (WHO), 1999).

#### 4.3.3. Kontrendikasyonları, Kullanım Uyarıları, İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri

*a) Usare ve saflaştırılmamış yaprak bütünü'nün dâhili kullanımının kontrendikasyonları, uyarılar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri*

##### **Kontrendikasyonları**

Hamilelik, emzirme dönemi, 12 yaşından küçük çocuklar, duyarlılığı olanlar, bağırsak tıkanıklığı ve darlığı, atoni, apandisit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sebebi bilinmeyen abdominal ağrı, su ve elektrolit kaybıyla seyreden ishal durumlarında usarenin kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017; ESCOP Monographs, 2014; Gruenwald ve ark., 2000; World Health Organization (WHO), 1999).

Ayrıca pelvik bölgede kan dolaşımını arttıracığından, hemoroid hastaları için (ESCOP Monographs, 2014) ve ishale yol açarak su ve potasyum kayıplarına yol açabildiği için böbrek ve kalp rahatsızlığı olanlarda (Kumar ve Yadav, 2014) usarenin kullanımı önerilmemiştir.

##### **Kullanımıyla ilgili uyarılar**

European Medicines Agency (EMA) tarafından *Aloe* türlerinin usareleriyle ilgili halka yönelik bilgi sağlama amacıyla hazırlanan yayında, usarenin kabızlıkta kullanım süresinin 1 haftayı geçmemesi ve haftada 2-3 kereden fazla kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (European Medicines Agency, 2017). Aynı şekilde, Alman Komisyon E tarafından ve PDR Bitkisel Monografarı ile ESCOP Monografarı'nda da kullanım süresinin tıbbi olarak aksi tavsiye edilmedikçe en çok 1-2 hafta olması önerilmiş; *A. vera* usaresi gibi stimulan laksatiflerin uzun süreli kullanımından kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (ESCOP Monographs, 2014; Gruenwald ve ark., 2000; Mascolo ve ark., 2004).

Diğer tüm laksatiflerde olduğu gibi *A. vera* usaresinin de, tanı konmamış akut veya kalıcı bulantı, ağrı kusma gibi herhangi bir abdominal semptomun bulunması halinde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Antrakinon laksatiflerinin fazla miktarda ve uzun süreli tüketimi, ishale, su ve elektrolit (özellikle potasyum) kayıplarına ve bu yolla hipokalemiye (kandaki potasyum seviyesinin normal seviyeden düşük olması) yol



açabilmektedir. Hipokaleminin semptomlarından biri, bozulan fonksiyonu ile atonik kolondur. Kronik kullanım ayrıca albüminüri ve hematüriyle sonuçlanabilmekte, kolonda (drog kullanımı bırakıldıktan sonra düzelebilen) pigmentasyona (Pseudomelanosis coli) sebep olabilmektedir (ESCOP Monographs, 2014; World Health Organization (WHO), 1999).

Emziren annelerin oral yolla usareyi kullanmaları ile, az miktarda antrakinin bileşenlerinin süte geçebileceği belirtilmiştir (Morgan ve ark., 2005).

### **İlaç etkileşimleri**

*A. vera* usaresinin uzun süre kullanılması nedeniyle oluşabilecek potasyum eksikliği durumunda kardiyak glikozitlerle birlikte alınmasının, hipokalemiden kaynaklı aritmiye sebep olabileceği ve diğer istenmeyen etkiler doğurabileceği belirtilmiştir (Kumar ve Yadav, 2014; Morgan ve ark., 2005; Surjushe ve ark., 2008). Ayrıca diğer laksatif etkili ilaçlarla birlikte alınmasının, teorik olarak, görülen laksatif etkiyi arttırabileceği ifade edilmiştir (Braun ve Cohen, 2007).

### **Yan etkileri**

*Aloe vera* usaresinin dâhili olarak kullanılması sonucunda, usarenin içeriğindeki antrakinin metabolitlerinin sebep olduğu düşünülen, abdominal ağrı ve spazm, yeşilimsi-kahverengi veya kırmızıya yakın renklerde idrar atımı (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017; ESCOP Monographs, 2014; Morgan ve ark., 2005); harici olarak kullanımında ise kontakt dermatit gibi yan etkiler görülebilmektedir. Hamilelikte usare kullanımının, uterus kaslarının kasılmasını uyarabileceği ve düşüğe sebebiyet verebileceği belirtilmiştir. İki aylık hamile bir kadının, bilinmeyen miktarda usare tentürü alması sonucunda, şiddetli kolik, idrar yapmada zorluk, sulu ishal ve hafif ila orta şiddetli vajinal kanama yaşadığı rapor edilmiştir (Morgan ve ark., 2005).

Karaciğer nakli yapılmış olan ve aynı zamanda ülseratif koliti olan bir hasta, kolonda bulunan lezyonlar için muayeneye geldiğinde, 10 aydır *Aloe* içeren bir laksatif kullanıyor olduğu saptanmıştır. Bir önceki kolonoskopide herhangi bir anormallik görülmemişken, bu seferki kolonoskopi sonucunda kolonun tamamında kahverengi pigmentasyonlar görülmüştür. Bir sene sonra ise, kolonda geniş bir sapsız (sesil) polip varlığı keşfedilmiş ve histolojik muayenede bunun tubulovillöz adenom displazi olduğu bulunmuştur (Boudreau ve Beland, 2006).

Amerika'da *A. vera* usaresi ve yaprak bütünü tozu içeren 500 mg'lık kapsüllerden konstipasyon için 5 yıl boyunca 2-3 günde bir kapsül alan 73 yaşındaki kadın olgu, bulantı, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayeti ile kliniğe başvurmuş ve muhtemel akut kolesistit teşhisi ile sevk edildiğinde yapılan ileri tetkiklerde bozulmuş karaciğer fonksiyonları ile akut hepatit olduğu tespit edilmiştir. 4 aylık tedavi ve takip sürecinin sonunda karaciğer fonksiyonlarının normale döndüğü bildirilmiştir (Bottenberg, Wall, Harvey, ve Habib, 2007).

Fransa'da son birkaç ayda *A. vera* tablet kullandığını belirten 68 yaşında kadın hastada akut karaciğer yetmezliği ve hafif hipotroidizm görüldüğü rapor edilmiştir (Parlati, Voican, Perlemuter, ve Perlemuter, 2017).

Türkiye'de 24 yaşında erkek hastanın, sarılık, halsizlik, sağ üst abdominal bölgede rahatsızlık, bulantı ve kusma şikayetiyle hastaneye başvurmuştur. Herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan hastanın rahatsızlanmadan önce 500 mg *A. vera* ekstresi içeren kapsüllerden 3 hafta boyunca günde 1 tane tükettiği ortaya çıkmıştır. *A. vera* kullanımını bırakıp tedaviye başladıktan sonra 7 gün içinde semptomların iyileştiği belirtilmiştir (Kanat, Ozet, ve Ataergin, 2006). Ancak ekstrenin yaprağın hangi bölümünden hazırlanmış olduğu açık olarak belirtilmemiştir.

Yine Türkiye'de İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü'nde Still hastalığı tanısı ile takip edilen, karaciğer fonksiyonları normal seyreden 18 yaşındaki erkek hastanın, kendi isteği ile 20 gün süreyle *A. vera* ürünü (ürünün içeriği ve bitkinin hangi bölümünden hazırlanmış olduğu belirtilmemiştir) kullandığı ve bu süre sonunda tüm vücutta sararma ve idrar renginde koyulaşma yakınması ile hastaneye başvurduğu belirtilmiştir. Yapılan tetkikler sonucunda ciddi toksik hepatit geliştiği görülen hastanın, 20 günlük tedavinin ardından taburcu edildiği rapor edilmiştir (Tekin ve ark., 2006).

Kore'de yayımlanan bir olgu raporunda, *A. vera* ekstresi kullanımından kaynaklı üç toksik hepatit vakası rapor edilmiştir. Sırası ile dispepsi ve halsizlik şikayeti ile kliniğe başvuran iki farklı olgunun birincisinin 6 ay, ikincisinin 5 ay boyunca 28,5 mg *A. vera* ekstresi ve 250 mg *Aloe arborescens* ekstresi içeren tableti kullandıkları; epigastrik rahatsızlık şikayeti ile başvuran üçüncü olgunun ise 420 mg *A. vera* ekstresi içeren toz preparatı 3 ay boyunca kullandığı belirtilmiştir. Hastaların *A. vera* preparatlarını kullanmalarına son verilerek karaciğer için gerekli tedaviye başlandığı bildirilmiştir (H. N. Yang ve ark., 2010). Ancak ekstrelerin yaprağın hangi bölümünden hazırlanmış olduğu açık olarak belirtilmemiştir.

*A. vera* kullanımının ardından gelişen karaciğer rahatsızlıkları ile ilgili literatürde bulunan olgu sunumlarının derlendiği bir çalışmada, yaşları 24 – 73 arasında değişen 7'si kadın, 2'si

erkek 9 olgu raporu değerlendirilmiştir. Hastaların *A. vera* preparatlarını genellikle yaşlanma karşıtı etkisi, kilo azaltma, kabızlık giderici ve sağlıklı yaşam amaçlarıyla kullanmış oldukları; kullanım sürelerinin ise 2 hafta ile 6 ay arasında değiştiği belirtilmiştir. Olguların hastaneye başvurma nedenlerinin ise çoğunlukla sarılık, halsizlik, bitkinlik, üst abdomen rahatsızlığı, deri kaşıntısı, bulantı ve kusma şikayetleri olduğu bildirilmiştir (Parlati ve ark., 2017). Ancak hastalarda *A. vera* kullanımından kaynaklı görülen karaciğer fonksiyon bozukluğunun temel mekanizmasının tam olarak açıklanamadığı ifade edilmiştir (Parlati ve ark., 2017; Tekin ve ark., 2006).

Bazı olgu raporlarında, hastaların kullanmış olduğu ürünlerin içeriği açık olarak belirtilmemiştir. Ancak, antrakinon türevlerinin karaciğer ve sindirim sistemi üzerinde toksik etki doğurabildiği bilindiğinden, bu preparatların hidrokiantrakinon içeriyor olabileceği düşünülerek söz konusu olgu raporlarına bu bölümde yer verilmiştir.

***b) Jel ve saflaştırılmış (laksatif antrakinonlardan arındırılmış) yaprak bütünüünün dâhili kullanımının kontrendikasyonları, uyarılar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri***

**Kontrendikasyonları ve kullanımıyla ilgili uyarılar**

Jelin oral olarak hamilelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışma bulunmamakla birlikte, kullanımı önerilmemektedir (Morgan ve ark., 2005). *A. vera* kullanımı, ameliyat sırasında kanamayı arttırabileceğinden, ameliyatın en az 2 hafta öncesinden kullanımının bırakılması gerekmektedir (Maan ve ark., 2018). Bilinen allerji durumunda kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (Bhuvana ve ark., 2014). Jelin terapötik amaçlı oral kullanım dozu, süresi, uyarılar veya kontrendikasyonları ile ilgili WHO, ESCOP ve EMA tarafından hazırlanan monograflarda herhangi bir bilgiye yer verilmemiş; bu monograflarda oral kullanımda yalnızca usareden bahsedilmiştir.

**İlaç etkileşimleri**

*A. vera* jelinin midenin boşalmasını geciktiren ve müsilajinöz bir bağırsak ortamı yaratan, suda çözünebilir, hidrokolloidal bitki lifleri içerdiği; bu nedenle besinsel veya farmasötik maddelerin emilimini engelleyebildiği belirtilmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü,

2018). Jelin oral olarak kullanımında, genellikle ilaç alımıyla arasında 2 saat kadar süre olması tavsiye edilmektedir (Bhuvana ve ark., 2014). Jelin, düşük biyoyararlılıkta olan bazı ilaçların emilimini ise artırma potansiyeli bulunmaktadır (Maan ve ark., 2018).

*A. vera* jeli hipoglisemik etki gösterdiğinden, jelin oral antidiyabetikler ve insülin kullanımıyla beraber tüketilmesi hipogliseminin artmasına yol açabilmektedir (Bhuvana ve ark., 2014; R. C. Gupta ve ark., 2017). Jelin oral yolla tüketilmesinin C ve E vitamininin emilimini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (Bhuvana ve ark., 2014).

*A. vera* jeli ve yaprak ekstresinin oral yolla alınan C ve E vitamininin emilimi ve biyoyararlılığına etkisinin incelendiği bir çalışmada, vitaminlerin emiliminin hem jel hem de yaprak bütünü ekstresi alımıyla arttığı, ancak emilim hızının yavaşladığı; *A. vera* alımıyla plazma vitamin seviyelerinin daha uzun süre yüksek kaldığı ve bu etkinin jel kullanımında daha fazla olduğu bulunmuştur. *A.vera* polisakaritlerinin bağlanması daha yavaş emilime sebep olduğu düşünülmüştür (Vinson, Al Kharrat, ve Andreoli, 2005).

On beş sağlıklı yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, üç gruba bölünen hastalara 7 gün boyunca günlük 30'ar mL *A. vera* jel suyu veya saflaştırılmış yaprak bütünü suyu veya sadece su (plasebo) verilmiştir. Her bir içeceğin içinde ayrıca 1 mg B<sub>12</sub> ve 500 mg C vitamini bulunmaktadır. İçeceklerin tüketilmesinin ardından belirli saatlerde alınan kan örnekleri incelendiğinde, plazma ORAC (Oksijen Radikali Soğurma Kapasitesi) analizine göre her iki *A. vera* içeceğinin de kandaki oksijen radikali soğurma kapasitesini anlamlı düzeyde artırdığı ve B<sub>12</sub> ile C vitaminlerinin emilimini artırdığı görülmüştür. Jel, hem 4. hem de 24. saatte; yaprak bütünü ise 4. saatte, plasebo grubuna göre plazma ORAC seviyesini anlamlı olarak yükseltmiştir. Elde edilen bu bulgular sonucunda, *A. vera*'nın insanlar üzerinde direkt antioksidan etki gösterdiği veya flavanoidler ile C vitamini gibi suda çözünen antioksidanların biyoyararlılığını artırarak dolaylı yoldan etki sağladığı düşünülmüştür (Yun ve ark., 2010).

Bir başka çalışmada, hazır bir ürün olarak alınan *A. vera* yağının, hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olan losartan potasyumun, ratlarda deriden nüfuz edişine etkisi incelenmiş ve gül, çay ağacı ve çörek otu yağları ile karşılaştırılmıştır. Tüm yağlar arasından, yalnızca *A.vera* yağının ilacın terapötik dozunun sağlanması için gerekli olan transdermal akışı sağladığı ortaya konmuştur. Bitkinin içeriğinde bulunan trigliseridlerin hücre içi taşımayı sağlayarak bu etkiye yol açmış olabileceği düşünülmüştür (Vashisth, Ahad, Aqil, ve Agarwal, 2014).

### Yan etkileri

Jele antrakinin bulaşması olasılığından dolayı, abdominal kramplara ve ishale neden olabileceği belirtilmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

Jelin oral ve topikal kullanılmasının ardından dermatit rapor edilmiştir (Morgan ve ark., 2005).

11 ay boyunca günlük 10 mL *A. vera* suyu tüketen bir olguda troid hormonlarının baskılandığı rapor edilmiştir. Yapılan kan tetkiklerinde T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonlarının seviyelerinin düşmüş olduğu, *A. vera* alımını bıraktıktan bir süre sonra tekrar normal seviyelere geldiği bildirilmiştir (Braun ve Cohen, 2007).

İtalya'da bir medikal onkoloji servisinde meme kanseri teşhisi ile kemoterapi tedavisi görmekte olan 59 yaşındaki erkek hastanın, son iki hafta boyunca günde 1 litre *A. vera* suyu içtiğini belirtmesi üzerine, yapılan kan tetkiklerinde ciddi hipokalemi görülmüştür (Baretta, Ghiotto, Marino, ve Jirillo, 2009).

Kore'den bildirilen bir olgu ise, 21 yaşında, öncesinde hiçbir sağlık sorunu olmayan, hastaneye karın bölgesinde rahatsızlık ve bulantı şikayetiyle başvuran bir kadındır. Olgunun, zayıflama amacıyla 1 ay boyunca günlük 30 mL (200:1 toz ekstre içeren) *A. vera* jel ürünü kullandığı öğrenilmiştir. Yapılan tetkikler sonucunda, olguda *A. vera* jel içeren ürün kullanımından kaynaklı lökopeni ve trombositopeninin eşlik ettiği toksik hepatit geliştiği bildirilmiştir (J. Lee, Lee, ve Nam, 2014).

Amerika'da yaş ortalamaları 25 olan sağlıklı 16 genç iki gruba bölünerek, girişim grubuna 5 yıl boyunca günde bir kez IASC sertifikalı bir ürün olduğu belirtilen 1200 mg saflaştırılmış (laksatif bileşenlerden arındırılmış) *A. vera* tozu, 120 mL su ile karıştırılarak günlük tek doz olarak verilirken, plasebo grubuna aynı miktarda başka bir içecek verilmiştir. Katılımcıların elektrokardiyografik ölçümleri ile kan basıncı değerleri 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuç olarak, kullanılan *A. vera* tozunun bu dozda beş yıl boyunca kullanımında herhangi bir yan etki görülmediği ve elektrokardiyografik ölçümleri ile kan basıncı değerlerine herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (Shah ve ark., 2010).

**c) Jelin ve yaprak bütününün harici olarak kullanımının kontrendikasyonları, uyarılar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri**

**Kontrendikasyonları ve kullanımıyla ilgili uyarılar**

A. vera jelinin harici olarak kullanılması genellikle güvenli olarak görülmektedir. *American Pharmaceutical Association*, jelin harici kullanımını “iyi planlanan çok sayıda çalışmaya ve yaygın kullanıma dayanarak, maddenin etkili ve önerilen miktarda kullanıldığında güvenli görüldüğü” anlamına gelen “2. kategori” kapsamında değerlendirmektedir (Bhuvana ve ark., 2014).

Jelin, A. vera alerjisinin olduğu bilinen durumlarda kullanılması kontrendikedir (World Health Organization (WHO), 1999). Jelin oral veya topikal olarak hamilelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışma bulunmamakla birlikte, kullanımı önerilmemektedir (Morgan ve ark., 2005).

**İlaç etkileşimleri**

A. vera jelin topikal olarak uygulanması, hidrokortizon gibi steroid kremlerin etkinliğini arttırabilmektedir. Antidiyabetik, diüretik, laksatif ilaçlarla veya sevoflurane (bir tür anestetik) ya da digoksin (kalp atım hızını yavaşlatma etkili) kullanımında, jelin düzenli olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir (Bhuvana ve ark., 2014).

**Yan etkileri**

Jelin harici kullanımının genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ancak, bazı olgularda yanma, kısa süreli ağrı hissi, hafif derecede irritasyon, hafif kaşıntı ve kontakt dermatit, akut bülöz allerjik reaksiyon ve kontakt ürtiker rapor edilmiştir (Maenthaisong ve ark., 2007; Morgan ve ark., 2005; World Health Organization (WHO), 1999). Jelin kullanımda karşılaşılan reaksiyonların, özellikle ticari ürünlerde ürünün saflığıyla ilgili olabileceği, jele karışan aloin gibi antrakinonlara karşı ciltte aşırı duyarlılık oluşabileceği belirtilmiştir (Bhuvana ve ark., 2014; Surjushe ve ark., 2008).

Portekiz’de 72 yaşında bir kadın olgunun, A. vera yaprak bütünü ile kendi hazırladığı suyu, periferel venöz yetmezlikten dolayı ağrı kesici olması amacıyla bacaklarına uygulaması

sonucunda kontakt dermatit ve göz kapaklarında kızarıklık görüldüğü rapor edilmiştir (M. Ferreira, Teixeira, Silva, ve Selores, 2007).

Amerika'da bir firmadan temin edilen yağlı *A. vera* yaprak esktresi, yaprak bütünü tozu ve konsantre *A. vera* jel ürünleri, daha önce *A. vera* dışında farklı nedenlerden dolayı ciltlerinde reaksiyon gelişmiş ve allerji geçmişi olan olan toplam 702 hastaya harici olarak sürülerek herhangi bir yan etki veya duyarlılık gelişip gelişmediği incelenmiştir. Çalışmanın sonunda üç ürünün de hastalarda herhangi bir ciddi yan etkiye yol açmadığı, hastaların % 13'ünün atopik dermatit veya inhalasyon allerjisi rapor ettiği belirtilmiştir. Başka çalışmalarda rapor edilen *A. vera* kullanımı sonucunda oluşan irritasyon ve duyarlılığın, usarede bulunan antrakinon bileşiklerinden kaynaklanıyor olabileceği; antrakinon içermeyen *A. vera* jeli kullanımının ciltte hassasiyet oluşturma potansiyelinin düşük olduğu ifade edilmiştir (Reider ve ark., 2005).

#### 4.3.4. Toksisitesi

Çeşitli literatür araştırmalarında *Aloe vera* preparatlarına ilişkin toksisite potansiyelinin aloin içeriğiyle ilişkili olduğu görülmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018). Bu sebeple, *A. vera* yapraklarından elde edilen ürünlerle ilgili toksikolojik bilgiler, yaprak bölümüne göre ve saflaştırma işlemi uygulanıp uygulanmadığı göz önünde bulundurularak, tezimizde şu başlıklar altında incelenmiştir:

- a) Saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ve *A. vera* jeli (aloin ve diğer antrakinonları içermeyen veya çok düşük düzeyde içeren yaprak ürünleri) ile ilgili toksikolojik bilgiler
- b) Saflaştırılmamış *A. vera* yaprak bütünü ve *A. vera* usaresi (aloin ve diğer antrakinonları içeren yaprak ürünleri) ile ilgili toksikolojik bilgiler

#### a) Saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ve *A. vera* jeli ile ilgili toksikolojik bilgiler

##### **Toksisitesi:**

*A. vera* yaprak içinden elde edilen etanol ekstresinin farelere gavaj yoluyla değişik dozlarda (500 mg/kg, 1 g/kg ve 3 g/kg) uygulandığı bir çalışma sonunda, 500 mg/kg dozunda 24 saatlik bir gözlem boyunca herhangi bir akut toksik etki görülmemiştir. Ancak, daha yüksek dozlarda merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalma gözlenmiştir (Boudreau ve Beland, 2006).

Amerika'da "Food and Drug Administration (FDA)" ile "National Center for Toxicological Research" resmi kurumlarının birlikte yürüttükleri "National Toxicology Program (NTP)" kapsamında, *A. vera*'nın kullanımında son yıllarda gözlenen artış sebebiyle, muhtemel kanserojen etkileri ile ilgili fareler ve ratlar üzerinde bir toksikoloji araştırması yürütülmüştür. Çalışmanın bir bölümünde, 14 gün boyunca hayvanlardan bir kısmına içme suyunun içine 0 (kontrol grubu), % 0.5, % 1.0, % 1.5, % 2.0 veya % 3.0 konsantrasyonda *A. vera* jel ekstresi; bir kısmına da aynı oranlarda saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ekstresi verilmiştir. Aloin A oranı jel ekstresinde 1,1-1,4 mg/g; saflaştırılmış yaprak bütünü ekstresinde ise 0,06-0,2 mg/g olarak ölçülmüştür. 14 günün sonunda tüm farelerin ve



ratların hayatta olduğu, herhangi bir tümör oluşumu gözlenmediği bildirilmiştir (National Toxicology Program, 2013).

NTP tarafından yapılmış olan bir diğer toksikoloji çalışmasında ise, *A. vera* içeren cilt bakım ürünlerinin UV ışınlarıyla tetiklenen cilt kanserine yol açabileceği düşüncesiyle, çeşitli *A. vera* yaprak ekstrelerini içeren kremler bir yıl süreyle tüsüz farelere uygulanarak toksikolojik testler yapılmıştır. 1 yılın sonunda, *A. vera* jeli veya saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ekstrelerinin harici kullanımının fotokarsinojenik etkisi olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlanmadığı rapor edilmiştir (National Toxicology Program, 2010).

*A. vera* yaprak içi bölümü kullanılarak yapılan 90 günlük bir çalışmada, içme suyu ile 100 mg/kg dozunda verilen yaprak pulunun, kontrol grubundaki hayvanlara göre vücut ağırlığı, yaşamsal organların ağırlığı ve kırmızı kan hücrelerinin sayısında azalmaya, spermatojenik fonksiyon bozukluğuna ve % 30 ölüme neden olduğuna belirlenmiştir (Boudreau ve Beland, 2006).

Yapılan bir çalışmada, *A. vera* jel tüketiminin ratların gelişimi, besin alımı ve serum kimyası üzerindeki uzun süreli (1.5 ve 5.5 ay) etkileri araştırılmıştır. Çalışmada iki farklı yöntemle elde edilerek toz hale getirilen iki farklı materyal kullanılmış ve bu materyaller ratların yemine farklı miktarlarda karıştırılarak verilmiştir. Her iki materyal için öncelikle *A. vera* yaprak filetoları ayrılmıştır. Birinci yöntemde, ayrılan filetolar homojenize edildikten sonra liyofilizasyonla kurutulmuş ve toz hale getirilmiştir (A). İkinci yöntemde ise homojenizasyonun ardından elde edilen materyal aktif karbondan geçirilerek filtre edilmiş (B) ve sonraki aşamalar aynı şekilde uygulanmıştır. Saflaştırma işlemi görmemiş olan "A" jel tozunun % 1'den daha yüksek konsantrasyonlarda (% 3, % 5 ve % 10) tüketilmesinin, ishale ve ağırlık kazanımında azalmaya neden olduğuna; % 10 konsantrasyonda tüketimi sonucunda ise tuz alımının artmasından kaynaklı olduğuna düşünölen polidipsiye neden olduğuna belirlenmiştir. "A" jel tozunun % 1; "B" jel tozunun ise % 1 ve % 10 düzeylerinde tüketilmesinin vücut ağırlığı, besin alımı, gastrointestinal sistemden geçiş süresi üzerinde hiçbir olumsuz etki yaratmadığı tespit edilmiştir. Serum kimyası ise çok düşük düzeyde etkilenmiş olup; % 10 konsantrasyonda saflaştırılmış "B" jel tozu ile beslenen ratlarda, serum kolesterol ve HDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Herlihy, Bertrand, Kim, Ikeno, ve Yu, 1998).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada *A. vera* ürünlerinin yaşam boyunca tüketilmesinin etkileri araştırılmıştır. Araştırmada, *A. vera* içermeyen bir diyetle beslenen kontrol grubu

(Grup A) ile birlikte, dondurularak kurutulmuş yaprak içi filetosu (% 1) içeren diyetle beslenen (Grup B), aktif karbondan geçirildikten sonra dondurularak kurutulmuş yaprak içi filetosu (% 1) içeren diyetle beslenen (Grup C) ve aktif karbondan geçirilerek saflaştırılmış yaprak bütünü (% 0,02) içeren su verilen (Grup D) dört sıçan grubu ile çalışılmıştır. Çalışmanın sonunda, ratlarda yaşam boyu *A. vera* tüketiminin zararlı bir etki veya istenmeyen değişikliklere yol açmadığı rapor edilmiştir. Tam tersine, *A. vera* yaprak içi tüketiminin Grup B ve C deki ratlarda, yaşlanma ile oluşan kronik nefropati ve atriyumda trombozisi nispeten baskıladığı ve yaşlanmanın getirdiği hastalık yükünü hafiflettiği ortaya konmuştur (Ikeno, Hubbard, Lee, Yu, ve Herlihy, 2002).

#### **Genetik toksisitesi:**

“National Toxicology Program (NTP)” kapsamında yapılan çalışmada, *A. vera* jeli ile saflaştırılmış yaprak bütünü ekstralarının farklı bakteri türleri üzerinde mutajenik veya sitotoksik etki gösterdiğine dair bir bulguya rastlanmadığı rapor edilmiştir (National Toxicology Program, 2013). Aynı şekilde, *A. vera* jeli ile saflaştırılmış yaprak bütünü harici kullanımının genotoksik veya mutajenik etkisi olduğuna dair herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı bildirilmiştir (National Toxicology Program, 2010).

Saflaştırılmış bir *A. vera* yaprak içi filetosu preparatının, ratlarda oral yolla 90 gün boyunca günlük 5 g/kg dozunda kullanıldığı bir çalışmada da, “Ames” testi, kromozomal aberasyon testi ve *in vivo* kemik iliği mikronükleus testlerinde jelin mutajenik olmadığı ortaya konmuştur (Guo ve Mei, 2016).

Bakteriler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, saflaştırılmış yaprak bütünü kullanılarak üretilen ve yüksek molekül ağırlıklı *A. vera* polisakkaritlerinin eklendiği ticari bir içeceğin genotoksisitesi araştırılmıştır. Söz konusu içeceğin, 0.868 ppm aloin A, 1.335 ppm aloin B ve 0.200 ppm aloe-emodin içerdiği tespit edilmiştir. Histidin ve DNA onarım testleri sonucunda, söz konusu ticari içeceğin genotoksik olmadığı belirlenmiştir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

**b) Safılaştırılmamış A. vera yaprak bütünü ve A. vera usaresi ile ilgili toksikolojik bilgiler**

***Toksitesisi:***

A. vera usaresinin başlıca antrakinon bileşiği olan aloinin toksitesinin, insan T lenfosit hücre modeli üzerinde incelendiği bir çalışmada, aloinin doza bağımlı olarak hücre boyutlarında küçölmeye, taneli yapıda (granölarite) artışa, hücre döngüsünde blokaja ve hem hücre membran bütönlüğünün, hem de mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına yol açtığı bildirilmiştir. Usarede bulunan bir diğer antrakinon olan aloe-emodin, insan keratin hücrelerinde çoğalmayı engellediği ve apoptozu uyardığı rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, yaprak içi filetosuna eklenen aloesin kromonunun, farelere 14 gün boyunca 2 g/kg/gün ve 90 gün boyunca 1 g/kg/gün dozlarında verilmesi ile herhangi bir toksikolojik bulguya rastlanamadığı belirtilmiştir (Guo ve Mei, 2016).

Aloe-emodin, hücre döngüsü ve apoptozla ilgili moleküler göstergelerden biri olan SCC-4 hücrelerinde, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetiklediği belirtilmiştir (*IARC Monographs*, 2015).

90 günlük bir subkronik toksisite çalışmasında, ratlar 2, 4 veya 8 g/kg vücut ağırlığı dozlarında *Aloe* yaprak bütünü tozu ile beslenmiştir. Tüm dozlarda, ratların dışkılmasında artış olduğu; yüksek dozlarda ise besin alımında ve vücut ağırlığında azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 8 g/kg ile beslenen erkek farelerde ve tüm dişi farelerde böbrek ağırlığının anlamlı düzeyde arttığı; tüm gruplarda renal tübüllerde, mezenterik lenf nodlarında ve kolon mukozasında pigmentasyon ve mezenterik lenf nodlarında çoğalma saptanmıştır (Guo ve Mei, 2016).

“National Toxicolog Program (NTP)” kapsamında yapılan çalışmada, safılaştırılmamış yaprak bütünü ekstresi içme suyuna karıştırılarak fare ve ratlara 13 hafta veya iki yıl boyunca 0 (kontrol), % 1, % 2 veya % 3 konsantrasyonlarda oral yolla verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, 13 hafta boyunca ekstrenin verilmesi, kontrol grupralına kıyasla hem farelerin hem de ratların kalın bağırsak goblet hücrelerinde hiperplazi görölme sıklığının artmasına sebep olmuştur. İki yıl boyunca ekstrenin verildiği çalışma sonucunda ise, safılaştırılmamış yaprak bütünü ekstresinin ratların kalın bağırsağında doza bağımlı olarak artan adenom ve karsinomlara yol açtığı açıkça ortaya konmuştur (National Toxicology Program, 2013).

Bir başka çalışmada, saflaştırılmamış yaprak ekstresinin, ratların kalın bağırsağında, insan kolorektal kanser hücrelerine morfolojik ve moleküler düzeyde oldukça benzerlik gösteren tümörlerin oluşumunu tetiklediği ortaya konmuştur (Pandiri ve ark., 2011).

Tüysüz dişi ve erkek farelere 1 yıl boyunca % 3 veya % 6 oranında saflaştırılmamış yaprak bütünü ekstresi içeren krem uygulanması sonucunda, farelerin bir kısmında anlamlı oranda yassı (skuamöz) hücreli neoplazm oluşumu gözlenmiştir (National Toxicology Program, 2010).

Ayrıca insanlarda antrakinin içeren uyarıcı (stimulan) laksatiflerin aşırı kullanımı neticesinde bağırsaklarda oluşan morfolojik değişiklikler ile bağırsak hareketliliğinin, sıvı ve elektrolit salınımının artması ile oluşan fiziksel değişikliklerin son derece önemli olduğu, bu durumun kolon kanseri oluşumu ile ilişkilendirilebileceği, konu üzerinde ileri düzeyde araştırmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, ülseratif koliti olan ve kolonda bulunan lezyonlar için tedavi görmekte olan bir olgu, 10 ay süresince *Aloe* içeren bir laksatif kullandığını beyan etmiştir. Bundan bir sene sonra yapılan kontrollerde, kolonda tubulovillöz adenom saptanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006).

Ratlara 3 ay boyunca, 100 mg/kg dozunda saflaştırılmamış yaprak bütünü ekstresinin oral yolla verilmesi sonucunda, üreme toksisitesi gözlenmiştir. Bu doza maruz kalan hayvanlarda, kontrol grubuna göre, anlamlı ölçüde sperm hasarı, hematolojik değişiklikler, inflamasyon olduğu ve bazılarında ölümle sonuçlandığı rapor edilmiştir (Guo ve Mei, 2016).

#### **Genetik toksisitesi:**

Antrakinin bileşiklerinin genetik toksisitesinin, doza, analizin türüne ve antrakininlerin kimyasal doğası ve yapısına bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple, yürütülen çalışmalarda genotoksitesisiyle ilgili farklı sonuçlara varılabildiği ifade edilmiştir (Pandiri ve ark., 2011). Nitekim 2 yıl boyunca ratların içme suyuna, benzer oranlarda saflaştırılmamış yaprak bütünü ekstresi karıştırarak toksisitesini incelyen iki ayrı çalışmadan birinde ekstrenin genotoksik olmadığı belirtilirken (National Toxicology Program, 2013); diğerinde genetik mutasyona yol açtığı ortaya konmuştur (Pandiri ve ark., 2011).

*Aloe-emodin*in, fare böbrek ve kolon hücrelerinde DNA hasarı potansiyelinin araştırıldığı *in vivo* komet analizinde, 500, 100 ve 2000 mg/kg vücut ağırlığı dozları verilmesinin ardından 3 – 6 saat sonrasında *Aloe-emodin*in DNA hasarını tetiklediği sonucu bulunmuştur. Bu

sebeple, aloe-emodin bir genotoksin olarak düşünülmesi gerektiği ileri sürülmüştür (Shimpo ve ark., 2014).

Aloe-emodin ve diğer dihidroksiantrakinonlar, hücre çoğalmasını uyarma ve malign yapıya dönüşümü arttırma gibi tümör oluşturuıcı etkinlikler bakımından çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Bu antrakinon türlerinin, diğer tümör tetikleyiciler gibi DNA sentezini uyardığı görülmüş, tümör oluşturuıcı aktivite gösterdikleri ve özellikle aloe-emodin genotoksik olduğu ileri sürülmüştür (Boudreau ve Beland, 2006).

Yürütülen farklı çalışmalarda da, aloe-emodin doza bağımlı olarak çeşitli mekanizmalarla DNA hasarına yol açtığı (Boudreau ve Beland, 2006; *IARC Monographs*, 2015) ve *in vitro* testlerin çoğunda mutajenik etki gösterdiği belirtilmiştir (Norwegian Food Safety Authority, 2013).

Yaprak bütünü ekstresi içeren içme suyu verilmiş olan ratların kalın bağırsaklarındaki 8 adenom ve 4 karsinomun mutasyon analizinde, *Kras* ve *Cttnbl* genlerinde mutasyonlara rastlandığı rapor edilmiştir (*IARC Monographs*, 2015).

#### 4.4. *Aloe vera* Bitkisinin Kozmetik Amaçlı Kullanımı

Diğer *Aloe* türleri arasında *Aloe vera*'nın, özellikle de polisakkaritlerden zengin bölümü olan jelinin, kozmetik endüstrisinde oldukça geniş kullanım alanına sahip olduğu bilinmektedir (Newton, 2004). Kozmetik ürünlerde kullanılmasının temel olarak nemlendirici, yara iyileştirici ve UV ışınlarına karşı koruyucu özelliklerinden; bunlara ek olarak da antimikrobiyal, immünostimülan, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklı olabileceği görülmektedir.

*A. vera*'nın jelinin nemlendirici ve yumuşatıcı etki gösterdiği ve cilt bakım ajanı olarak çeşitli kozmetik bakım ürünlerinin içeriğinde kullanıldığı belirtilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Eshun ve He, 2004; *IARC Monographs*, 2015). *A. vera* jeli, deri yüzeyinde suya göre dört kat daha hızla emilmekte, deri gözeneklerinin açılarak bitkinin içerdiği nem ve besin öğelerinin deri altına taşınmasına yardımcı olmaktadır (Lawrence ve ark., 2009). Ayrıca jelin yatıştırıcı ve serinletici etkisinden dolayı Ayurveda'da birçok cilt sorununda da kullanılmaktadır (Nandal ve Bhardwaj, 2012).

Jel, kozmetik endüstrisinde nemlendirici bileşen olarak kremler, bakım sıvıları, güneş losyonları, traş kremleri, dudak nemlendiricileri, iyileştirici merhemler ve yüz bakım setlerinde kullanılmaktadır (World Health Organization (WHO), 1999). Ayrıca cilt nemlendirici jel, traş sonrası bakım jeli, ağız çalkalama suyu, saç toniği, şampuan (*IARC Monographs*, 2015), bebek losyonu, bebek yağı, bebek pudrası, banyo yağı, banyo tuzları, makyaj temizleme jel ve losyonları, saç bakım kremi, allık, ruj, makyaj bazı, göz makyaj ürünleri, rimel, yüz pudrası, deodorant, tırnak ve ayak bakım ürünleri ile saç spreylere gibi ürünlerde de *A. vera*'dan elde edilen bileşenler veya *A. vera* jeli kullanılmaktadır (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007).

Yapılan bir klinik çalışmada dondurularak kurutulmuş (200:1 oranında konsantre) ticari bir *A. vera* jel ekstresi, kozmetik bir formülasyona % 10, % 0,25 ve % 0,50 oranlarında eklenmiş ve 20 kadın katılımcı üzerinde nemlendirici etkisi incelenmiştir. % 0,25 ve % 0,50 oranlarda *A. vera* jel konsantresi içeren formülasyonların bir kere uygulanmasıyla, derinin en dış tabakası olan "stratum corneum" tabakasındaki nem oranını arttırdığı ortaya konmuştur. 2 haftanın saonunda ise tüm konsantrasyonların derideki nem miktarını arttırdığı belirtilmiştir (Da'Bel, Gaspar, Gonçaves, ve Campos, 2006).

Jelin sahip olduğu bu nemlendirici etkisinin, içeriğindeki monosakkaritler, polisakkaritler ve histidin, arjinin, treonin, serin, alanin gibi derinin üst tabakasında su tutulmasını sağlayan bileşenlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (Dal’Belo ve ark., 2006). *A. vera*, fibroblastların kollajen ve elastin üretimini uyarmakta ve bu da cildin daha elastik ve daha az kırışık görünümde olmasını sağlamaktadır. Bunun yanında, pullanmış epidermal hücreleri bir araya getirici etki göstermektedir ve böylece daha yumuşak bir deri yüzeyi oluşumunu sağlamaktadır. İçeriğindeki çinkonun ise cilt gözeneklerini sıkılaştırıcı etki gösterdiği belirtilmiştir. Tüm bu etkileri sayesinde yaşlanmayı geciktirici (“*anti-ageing*”) etkisi olduğu düşünülmektedir (Surjushe ve ark., 2008). Yapılan klinik çalışmalarda, *A. vera* jelinin oral yolla alınması ile cilt elastikiyetinin ve fibroblastlardan kollajen sentezinin arttığı rapor edilmiştir. *A. vera* jelinden saflaştırılan sterollerin 12 hafta boyunca günlük diyetlerine eklenmesi ile yaşları 30-64 arasında değişen kadınların, cilt bariyeri fonksiyonu, cilt nem oranları, cilt elastikiyeti ve dermis tabakasındaki kollajen miktarında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (Tanaka ve ark., 2016).

*A. vera* jelinde bulunan ve antioksidan aktivitesi olduğu bilinen aloesin isimli kromon, tirozinaz enzim aktivitesini engelleyerek melanin sentezini azaltmakta ve böylece UV (ultraviyole) ışınlarına maruz kalmış ciltte lekeleri azaltarak cilt beyazlatıcı etkinlik göstermektedir (Y. I. Park, 2006; Wahedi ve ark., 2017).

Antrakınonlar UV ışınlarını absorbe edici özellikte olduğundan, güneş koruyucularda bulunabilen antrakinondan zengin *A. vera* ekstrelerinin bu etkinliği gösterdiği düşünülmüştür (Boudreau ve Beland, 2006; *IARC Monographs*, 2015).

Antrakınonlar dışında, jelin de UV ışınlarına karşı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. *A. vera* jelin alınmasını takiben, serbest radikal hasarından cildi koruyan antioksidan bir protein olan “metallothionein”in deride üretildiği ve bu proteinin immünostimülan özelliklerinin de devreye girerek cildi UV ışınların hasarına karşı koruyucu etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Surjushe ve ark., 2008).

Amerika’da kozmetik ürünlerin içeriğinde kullanılan *Aloe* türlerinden elde edilmiş çeşitli ekstre ve yaprak bölümlerinin güvenilirliği ile ilgili yayımlanan bir raporda (“*Cosmetic Ingredient Review Expert Panel/Final Report*”), *A. vera* çiçeği ekstresi, *A. vera* yaprağı, *A. vera* yaprak ekstresi, *A. vera* jeli, *A. vera* polisakkaritleri ve *A. vera* yaprak bütünü suyunun, toksik etkileri olabileceği bilinen antrakinon içeriğinin 50 ppm’i aşmaması şartıyla kozmetik ürünlerin içeriğinde kullanılmasının güvenli olduğu şeklinde görüş belirtmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007).

Etiketlerinde *Aloe* türlerinden elde edilen bileşenlerin kullanıldığı beyan edilmiş olan çok geniş yelpazedeki kozmetik ürünlerin içeriği incelendiğinde, ürünlerin azımsanmayacak kısmında *Aloe* ham madde oranının oldukça düşük olduğu veya *Aloe* bileşenlerine rastlanmadığı bildirilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007). Bitkinin sahip olduğu etkilerden çok, son yıllarda doğal ürünlere karşı artan talepten dolayı pazarlama amaçları doğrultusunda kozmetik ve bakım ürünlerinde *A. vera* kullanılıyor olabileceği ve *A. vera* bileşenlerinin ürünlerin içindeki seviyesinin düşük olduğu belirtilmiştir (IARC *Monographs*, 2015).





#### 4.5. *Aloe vera* Bitkisinin Yiyecek ve İçeceklerde Koruyucu ve Katkı Maddesi Olarak Kullanımı

Zengin kimyasal bileşimi ve prebiyotik etkisi olduğu bilinen *Aloe vera* jeli, son yıllarda fonksiyonel besin olarak sağlık içecekleri, meşrubatlar, süt, dondurma gibi ürünlerin içeriğinde kullanılmaya başlanmıştır (Gao ve ark., 2018; Gullón, Gullón, Tavaría, Alonso, ve Pintado, 2015; Sánchez-Machado ve ark., 2017). Bu ürünlerden bazılarının üzerinde kanser, diyabet, ülser, sindirim ve bağırsak rahatsızlıklarına olumlu etkisi olduğuna dair sağlık beyanları bulunduğu belirtilmiştir (Z. López ve ark., 2017).

*A. vera* ve bazı *Aloe* türlerinin, insan tüketimine sunulan yiyecek maddelerine tat verici katkı maddesi olarak doğrudan eklenmesine (21 CFR 172.510 sayılı düzenleme ile) FDA tarafından izin verilmiştir (U.S. FDA, 2018). Amerika'da aroma üreticileri ve kullanıcıları tarafından oluşturulan resmi bir kuruluş olan FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association)'ya göre *A. vera*'nın aroma verme amaçlı kullanılabilen dozu 5 – 2000 ppm olarak belirtilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007). Ancak katkı maddesi olarak kullanımına izin verilenin, bitkinin hangi bölümü/bölemleri veya hangi tür ekstraktları olduğuna açıklık getirilmemiştir (National Toxicology Program, 2013).

Yaklaşık 200 mL'si 5 kkal'den daha düşük enerjiye sahip olan *A. vera* jeli (Rodríguez ve ark., 2010); takviye edici gıdalar, alkolsüz içecekler (sporcu içecekleri, meyve suyu karışımları, şerbetler gibi) başta olmak üzere, bazı alkollü içkiler (viski gibi), sirke, reçel, jöle, yoğurt, dondurma, bisküvi, ekmek, tatlı, şekerleme, sakız gibi birçok gıdanın üretiminde kullanılmaktadır (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Eshun ve He, 2004; Gao ve ark., 2018; Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; IARC Monographs, 2015).

*A. vera* jelinin gıdalara eklenmesiyle, antimikrobiyal ajan olarak bakteri, mantar ve virüslerin büyümesine karşı etkinlik gösterir ve mikrobiyal bozulmadan korur (Maan ve ark., 2018). Ayrıca son yıllarda *A. vera* jeli, yenilebilir film (kaplama) malzemesi olarak da kullanılmaktadır. Jelin, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri sayede sebze ve meyvelerde mikrobiyal büyümeyi, besin kayıplarını engellediği ve raf ömürlerini uzattığı belirtilmiştir (Gao ve ark., 2018).

Mango meyve suyuna % 20-25 oranında katılan jelin doğal koruyucu olarak antioksidan ve antimikrobiyal etkileriyle raf ömrünü uzattığı; üzüm ve domateslerin saklanmasında raf

ömrünü arttığı belirlenmiştir. *A. vera* renksizleştirilmiş yaprak bütünü de takviye edici gıdalar ve içeceklerde kullanılmaktadır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

- ***Prebiyotik etkisi***

Prebiyotikler, gastrointestinal sistem mikrobiyotasına olumlu etki eden, burada bulunan yararlı mikroorganizmaların gelişimini destekleyen, sağlığa yararlı bileşenlerdir. En bilinen prebiyotikler, bitkilerden saflaştırılan inülin ve oligosakkarit türleridir. *A. vera* jelinde çok çeşitte polisakkarit bulunduğu bilinmektedir. Bu polisakkaritlerden mannan ve glukomannanların prebiyotik etkinliği, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bitki musilajında bulunan polisakkaritlerin, insan mikrobiyotasında inüline benzer prebiyotik etki ortaya koyduğu ve bu özelliğiyle fonksiyonel gıdalarda biyotif bileşen olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Gullón ve ark., 2015).

#### 4.6. *Aloe vera* Bitkisinin Kullanımıyla İlgili Türkiye ve Dünyada Yasal Düzenlemeler

##### Türkiye

2016 yılında yayımlanan Türk Farmakopesi II (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu) ve Türk Farmakopesi 2017’de *Aloe vera* usaresi ve standardize kuru ekstresine yer verilmiştir (TİTCK, 2016, 2018). Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan “Tıbbi Bitki Listesi”nde *Aloe vera* bitkisine yer verilmemiş olup, *Aloe* türlerinden olan *Aloe ferox* yer almaktadır (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), 2019).

Daha önceki yıllarda, T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 2005 yılında kurulan *Bitki Değerlendirme Komisyonu*’nun, diğer bazı ülkelerdeki uygulamaları inceleyerek hazırladığı ilk “Bitki Listesi” 31.01.2006 tarihinde yayımlanmıştır. Bitki Listesi’nde yer alan bitkilerden biri olan *Aloe vera*’nın yapraklarından elde edilen jelin kullanımı, ilk yayımlanan listede negatif (N) olarak yer almış; ancak daha sonra yapılan değerlendirmeler sonucu, 05.10.2006 tarihinde listedeki durumu koşullu pozitif (P) olarak değiştirilmiştir. Jelin gıdalarda kullanılabilmesi için gerekli koşullar şu şekilde belirtilmiştir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018):

- “Bileşiminde 5 ppm’e kadar aloin ve/veya 50 ppm’e kadar antrakinin içeren ürünler için; “*Takviye edici gıdadır. Hamilelerde düşüğe sebep olabilir. Süt emziren annelerde ve 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı güvenli değildir. Aloe vera ürünlerinin dahili kullanımında karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişen bazı vakalar bildirilmiştir.*” uyarıları, tüketici tarafından kolaylıkla görülebilecek şekilde farklı ve dikkat çekici renkte ve büyüklükte, ambalaj rengiyle kontrast teşkil edecek biçimde ve okunabilecek büyüklükte olacak şekilde etikette yer almalıdır. Eğer ürün “takviye edici gıda” sınıfına girmiyor ise “*Takviye edici gıdadır*” ifadesi kullanılmaksızın aynı uyarıya yer verilmelidir.”

- “Bileşiminde aloin ve/veya antrakinin bulunmayan ürünler için ise, aloin ve/veya antrakinin içermediğinin bir kamu laboratuvarında yapılmış analiz raporuyla belgelenmesi gerekmektedir. İçeriğinde aloin ve/veya antrakinin bulunmayan ürünlerin etiketinde “*Takviye edici gıdadır*” ifadesi yer almalıdır. Eğer ürün “takviye edici gıda” sınıfına girmiyor ise bu ifadenin yer almasına gerek yoktur.”

Bitki Listesi’nde ayrıca, sunulacak analiz raporları ile ilgili olarak şu açıklamaya yer verilmiştir: “*NOT: Aloe vera jel, kullanılan üretim yöntemine göre antrakinin yapısında*

*çeşitli bileşikler içerebilmektedir. Aloin bileşiği de antrakinin grubuna giren bileşiklerden biridir. Total antrakinin miktarına ilişkin bir analiz raporu sunulması ve ürünün antrakinin içermediğinin bildirilmesi durumunda, ayrıca aloin analizi istenmesine gerek yoktur. Ancak, antrakinin bulunması durumunda hem aloin miktarı hem de total antrakinin miktarına ilişkin analiz raporları sunulmalıdır.”* (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın, T.C. 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. İlerleyen zaman içinde, T. C. Tarım ve Orman Bakanlığı olarak yenilenen teşkilat yapısında, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü bünyesinde görevini sürdüren bu Komisyon tarafından, 2018 yılında *A. vera* bitkisinin insan tüketimine uygun gıdalarda kullanımı ile ilgili “***Aloe vera (L.) Burm. f.’nin Yapraklarından Elde Edilen Aloe vera Jel ve Renksizleştirilmiş Yaprak Usaresi’nin Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş***” hazırlanmıştır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

Hazırlanan raporda, oral tüketim ürünleri olarak yalnızca saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ile *A. vera* jelinden elde edilen ürünler değerlendirmeye alınmıştır. Güncel bilimsel çalışmalar ışığında yapılan değerlendirme sonucunda, saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ile *A. vera* jelinin gıdalarda kullanımı için “***gıdalarda kullanılabileceği, ancak bunları içeren ürünlerde aloin miktarının sınırlandırılması ve belirli tüketici grupları için uyarılara yer verilmesi gerektiği***”, son üründeki toplam antrakinin oranının IASC tarafından belirlenmiş sınır olan 10 ppm’i aşmaması gerektiği ve ürünlerin üzerinde “***Hamileler, emzirenler ve 12 yaşın altındaki çocuklar tarafından tüketilmemelidir. İlaç kullanan bireyler, tüketmeden önce doktora danışmalıdır***” uyarısının bulunması koşulu ile pozitif (P) olarak belirlenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

### **Amerika Birleşik Devletleri**

Food and Drug Administration (FDA), içeriğinde *Aloe vera* jeli bulunan ve laksatif antrakininleri içermeyen *A. vera* ürünlerinin oral olarak kullanımına, etiketinde herhangi bir hastalıktan koruduğu veya tedavi edici olduğuna dair bir sağlık beyanı bulunmaması koşuluyla ve yalnızca besin desteği kapsamında izin vermektedir (Norwegian Food Safety Authority, 2013; Steenkamp ve Stewart, 2007; Upton ve ark., 2012).

FDA, *A. vera* usaresinde bulunan ve güçlü laksatif özellikte olan bileşenleri (barbaloin ve aloe-emodin) içeren ürünleri, reçetesiz satılan tezgâh üstü laksatif ilaçlar kategorisinde değerlendirmektedir (NCCIH, 2016). 2002 yılında yaptığı (21 CFR 310 sayılı) yasal düzenleme ile FDA, *A. vera* usaresi bileşenleri içeren reçetesiz laksatiflerin onayının devam etmesi için güvenilirliği ile ilgili yeterli veri olmadığı gerekçesiyle “genellikle güvenli ve etkili olarak kabul edilen (İng. “*Generally Recognized As Safe And Effective – GRASE*”)” ürün sınıflamasından çıkarmış ve bu bileşenleri içeren ürünlerin piyasadan toplatılmasını veya yeniden formülize edilmesini şart koşmuştur (IARC Monographs, 2015; NCCIH, 2016; U.S. FDA, 2002). Günümüzde, *A. vera* usaresi ve antrasen bileşenlerini içeren oral laksatif ürünlerin bazı Avrupa ülkelerinden temin edinilmesi mümkün olsa da; bu ürünlere reçetesiz satılan ilaç kapsamında Amerika’da erişilememekte olduğu belirtilmiştir (Chen, Wang, ve Hu, 2017; IARC Monographs, 2015).

FDA, *A. vera* jelinin kozmetik amaçlı harici olarak kullanımını (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Steenkamp ve Stewart, 2007) ve insan tüketimine uygun yiyeceklere doğrudan tatlandırıcı katkı maddesi olarak eklenmesini (21 CFR 172.510 sayılı düzenleme ile) (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Gao ve ark., 2018; Norwegian Food Safety Authority, 2013) onaylamıştır.

Amerika’da Sağlık Bakanlığı’na bağlı resmi kurumlardan olan “The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)” tarafından yayımlanan bilgilendirme notunda, *A. vera*’nın herhangi bir rahatsızlıkta kullanımına dair yeterli düzeyde bilimsel kanıt olmadığı ifade edilmiştir. Güvenirlik konusunda, jelin topikal kullanımının güvenilir görüldüğü; diğer yaprak suyu ürünlerinin oral tüketiminin bazı yan etki ve ilaç etkileşimleri olabildiğinden dikkat edilmesi gerektiği ifade edilerek uyarıda bulunulmuştur (NCCIH, 2016).

“Food and Drug Administration (FDA)” ile “National Center for Toxicological Research” resmi kurumlarının birlikte yürüttükleri “National Toxicology Program (Ulusal Toksikoloji Programı)” kapsamında *A. vera* kullanımının olası toksikolojik etkileri hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarla (National Toxicology Program, 2010, 2013) araştırılmış ve halka yönelik tavsiye niteliğinde bir bilgilendirme notu hazırlanmıştır. Buna göre, jelin topikal kullanımının güvenli olduğu düşünüldüğü, ancak usarede ve saflaştırılmamış yaprak bütünü ürünlerinde bulunan aloinin hayvanlarda kanserojen etki gösterdiği, insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar olmadığı için ürünlerin ne kadar ve ne süreyle kullanılması gerektiğinin net olarak bilinmediği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, piyasada bulunan ürünlerin limitlerin üzerinde aloin içerebildiği ifade edilerek, henüz üreticilere aloin içeriğini

etikette belirtme zorunluluğu getirilmediği için, *A. vera* ürünlerinin oral tüketimde dikkatli olunması tavsiye edilmiştir (National Toxicology Program, 2016)

International Aloe Science Council (IASC), sertifika vereceği ürünler için belirli standartlar ve gereklilikler getirmiştir. Oral tüketime uygun *A. vera* ürünü olarak yalnızca saflaştırılmış *A. vera* yaprak bütünü ve *A. vera* jelini kabul etmiş ve içeriklerindeki aloin, asetile mannanlar vb. bileşenler için insan sağlığına en uygun olacak şekilde alt veya üst limitler belirlemiştir (Bkz. Tablo 2) (International Aloe Science Council (IASC), 2013). Oral kullanım ürünleri için belirlenmiş olan bu limitler aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir (International Aloe Science Council (IASC), 2009, 2013):

- Bitkinin yaprak içinden elde edilen jel suyu veya saflaştırılmış yaprak bütünü suyu için, aloin miktarı  $\leq 10$  ppm olması gerekmektedir (Bu kriter, laksatif etkiyi engellemek için belirlenmiştir).
- Malik asit ve glikoz miktarı en az seviyede olmalıdır.
- Bitkinin yaprak içi bölümünden elde edilen ürünler için, izositrat oranı  $\leq \% 5$  olmalıdır. İzositrat oranı bu değerin üzerinde ise, söz konusu ürün yaprak bütününden elde edilmiş olarak değerlendirilmektedir.
- Ürün içeriğindeki asetilenmiş mannan miktarı kuru ağırlık üzerinden  $\geq \% 5$  olmalıdır.

Bunların yanında, IASC tarafından hazırlanan etiket beyanı standartlarında, yaprak bütünü suyu ile saflaştırılmış yaprak bütünü suyu terimlerinin kullanımıyla ilgili, kullanıcıları yanlış bilgilendirmemek adına net kurallar konduğu görülmektedir. Buna göre, “yaprak bütünü” (İng. “*whole leaf*”) terimi, ancak ve ancak hiçbir saflaştırma, süzme veya enzimatik saflaştırma işlemi görmemiş ve içeriğindeki çözünür hiçbir maddenin uzaklaştırılmadığı ham bitki materyali için kullanılabilir. Bunun dışında, başlangıç materyali olarak yaprak bütünü kullanıldığı ve yaprak bütününden saflaştırma ve filtrasyon (enzimatik vb.) gibi işlemlerle istenmeyen bileşenlerin (kabuk kısmı ve usaredaki fenolik bileşenler) uzaklaştırıldığı tüm yaprak tozu ve yaprak suyu ürünlerinin etiketlerinde mutlaka “saflaştırılmış/ süzölmüş/ karbonla süzölmüş/ işlem görmüş yaprak bütünü” (İng. “*Purified/ Filtered/ Charcoal filtered/ Treated whole leaf*”) terimlerinin bulunması gerektiği belirtilmiştir (International Aloe Science Council (IASC), 2009, 2013). Dolayısıyla, yaprak bütünü herhangi bir işlemden geçiyse, bunun ürün etiketlerinde açıkça tanımlanması gerekliliği getirilmiştir.

## Avrupa

European Food Safety Authority (EFSA) tarafından 2012 yılında yayınlanan ve Avrupa Birliği ülkelerinde gıda amaçlı kullanılan bitkilerle ilgili bilgilere yer verilmiş olan “*Gıda Veya Takviye Edici Gıdalarda Kullanıldığında İnsan Sağlığı Endişesi Doğurması Muhtemel Maddeleri Doğal Olarak İçerdiği Bildirilen Bitkiler Komentaryumu*” başlıklı bilimsel raporda, *Aloe* türleri (*Aloe* spp.) genel bir başlıkta değerlendirilmiştir. Kullanılan bölümün yaprak olduğu, perisiklik hücreler ve bunlara komşu parankima hücrelerinden elde edilen usarenin yapısında bulunan aloin gibi hidroksiantrazen türevlerini içerebildiğinden dolayı kullanım açısından dikkat edilmesi gerektiği uyarısında bulunulmuştur (European Food Safety Authority (EFSA), 2012).

Yine EFSA, 2009 yılında yayınlamış olduğu “*Toksik, Bağımlılık Yapıcı, Psikotropik Veya Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Maddeleri İçerdiği Bildirilen Bitkiler Komentaryumu*”nda *A. vera* yapraklarına ayrıca yer vermiş olup, toksik etkisi olan/dikkat edilmesi gereken kimyasal madde olarak “kurutulmuş yaprak usaresinde % 25 – 40 oranında bulunan hidroksiantrazen türevleri aloin A ve aloin B” belirtilmiştir. Ayrıca, yaprakların parankimatöz hücrelerinden elde edilen jelin aloin içermediği de eklenmiştir (European Food Safety Authority (EFSA), 2009).

European Medicines Agency (EMA), *A. vera* ile ilgili bir monograf ve detaylı bir değerlendirme raporu hazırlamıştır. Her iki yayında da ele alınan bitki bölümü olan kurutulmuş usarenin, kontrendike olduğu durumlara, ilaç etkileşimlerine ve diğer uyarılara dikkat edilerek, mümkün olan en az dozda, kısa süreli kabızlıkta kullanılabileceği belirtilmiştir (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016, 2017).

Dünya Sağlık Örgütü’ne (World Health Organization - WHO) bağlı bir kuruluş olan ve merkezi Fransa’da bulunan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer - IARC) tarafından hazırlanmış olan monografda, *A. vera*’nın saflaştırılmamış yaprak bütünü ekstraktları “insanlar için kansere yol açma ihtimali olan (Grup 2B)” grupta sınıflandırılmıştır (IARC Monographs, 2015).

Avrupa Komisyonu tarafından hazırlanan gıda katkı maddeleri kodeksinde *A. vera*, kodekste belirlenen güvenilir miktar sınırları dâhilinde kullanılabilecek katkı maddelerinden biri olarak yer almaktadır (The European Community, 2008).

Avrupa’da çay ve bitkisel infüzyonlarla ilgili ortak uygulamalar yürütülmesi için çeşitli düzenlemeler yapan bir kuruluş olan Tea and Herbal Infusions Europe (THIE), “*Gıda Olarak*

*Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi*’nde sınırlı miktarda tüketilmesini önerdiği bitkiler arasında *A. vera* jele yer vermiştir (Tea and Herbal Infusions Europe (THIE), 2016).

Bazı ülkelerde *A. vera*’nın kullanımına ilişkin yapılmış olan yasal düzenlemeler Tablo 23’ te verilmiştir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Upton ve ark., 2012).

**Tablo 23.** Bazı ülkelerde *A. vera*’nın kullanımına ilişkin yapılmış olan yasal düzenlemeler

---

**Almanya:** Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi tarafından “*Yetkili Federal Hükümet ve Federal Eyalet Otoritelerinin Maddeler Listesi: ‘Bitkiler ve Bitki Kısımları’ Kategorisi*” başlıklı bir doküman yayımlanmıştır. Bu doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda yer alan bitki listesinde *A. vera*’nın, yapraklarından elde edilen jel ve usaresi için iki ayrı kayıt bulunmaktadır. Bitkinin yapraklarından elde edilen jel, “gıda” olarak sınıflandırılmıştır. Jelin, yaprakların iç kısmındaki parankima dokusundan elde edilen müsilaj olduğu ve antrakinin içermediği belirtilmiştir.

---

**Avusturya:** Avusturya Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan bir dokümanda, takviye edici gıdalara yönelik olarak pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır. *A. vera* “*Takviye Edici Gıdalarda Miktar Kısıtlaması Olmaksızın Kullanılabilen Bitkiler ve Bitki Kısımları*” başlıklı listede “*Aloe*” adı ile yer almaktadır ancak yaprak bölümü net olarak belirtilmemiştir. Ayrıca, “aroma vericiler ile ilgili düzenlemeye göre aloin miktarının sınırlandırıldığı, diğer ürünlerde hidroksiantrasen türevlerini içermemesi gerektiği” belirtilmiştir.

---

**Belçika:** 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. *A. vera* Liste 3’de yer almakta olup, bitkinin kullanımına izin verilen kısımlarının yaprak, jel ve usare olduğu belirtilmiştir.

---

**Bulgaristan:** 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 *A. vera* bitkisine yer verilmemiştir.

---



**Tablo 23'**ün devamı

---

**Danimarka:** 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. *A. vera*, yayımlanan ilk listede yer almakta olup, bitkinin kullanılan kısmı *“saflaştırılmış yaprak bütünü konsantresi”* ve *“jel”* olarak belirtilmiştir.

---

**Finlandiya:** Finlandiya İlaç Ajansı tarafından *“Tıbbi Kullanımı Olan Bitkiler Listesi”* yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. vera* yer almakta olup kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir.

---

**Fransa:** *A. vera*, Fransa’da ilgili otoriteler tarafından yayımlanan *“Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi”* ile *“Eczacılar Dışındaki Kişiler Tarafından Satılabilen Tıbbi Bitkiler Veya Bitki Kısımları Listesi”*nde yer almaktadır. *“Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi”*nde kullanılan kısımların yaprak, jel ve usare olduğu belirtilirken; *“Eczacılar Dışındaki Kişiler Tarafından Satılabilen Tıbbi Bitkiler Veya Bitki Kısımları Listesi”*nde bitkinin müsilaj (jel) kısmına yer verilmiştir. Bitkinin takviye edici gıdalarda kullanımı ile ilgili olarak, hidrokiantrasen (aloin) içeriğinin kontrol edilmesi ve ürün etiketinde *“hamileler, emzirenler ve 12 yaşın altındaki çocuklar tarafından kullanılmaması”* ve *“uzun süreli kullanımından kaçınılması”* yönünde uyarılara yer verilmesi gerektiği belirtilmiştir.

---

**Hindistan:** Hindistan’a özgü Unani Tıp Sistemi’nde kullanılan drogların standardizasyonu ile ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde *A. vera* yaprak pulpuna yer verilmiş ve soğuk algınlığı, nezle, romatizma gibi endikasyonlarından bahsedilmiştir.

---

**İngiltere:** İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından *“Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri”* başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Söz konusu listede yer alan *A. vera* bitkisinin tıbbi, gıda, aromaterapi ve kozmetik amaçlı kullanımının bulunduğu bildirilmiştir. Bitkinin kozmetik ürünlerin bileşiminde bulunduğu veya kapsül formundaki takviye edici gıdalarda kullanıldığı, daha çok alkolsüz içecekler ve meyve sularında ve aroma verici olarak kullanıldığı belirtilmiştir ancak bitkinin kullanılan kısmı belirtilmemiştir.

---

**Tablo 23'**ün devamı

---

**İsviçre:** İsviçre'de ilgili otoriteler tarafından 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 *A. vera* “usare” ve “yaprak parankima hücrelerinden elde edilen jel” ile yer almaktadır. Usarenin tıbbi ürünlerde kullanımının olduğu, ancak gıda olarak kullanılmadığı bildirilmiştir. Jelin ise gıda olarak kullanımının olduğundan bahsedilmiş ancak içerdiği antrakinin (aloin, aloe-emodin) miktarının sınırlandırılması gerektiği belirtilmiştir.

---

**İtalya:** *A. vera*'nın “usaresi” ve “jeli”, Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan *“İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi”* nde yer almaktadır.

---

**Norveç:** 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. Söz konusu listede *“Aloe türleri”* “sadece reçeteli ilaç olarak kullanılanlar (LR)” grubuna dâhil edilirken, *“Aloe jel”* “tıbbi amaç dışında kullanılanlar (H)” grubunda yer almıştır.

---

**Rusya:** 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 ekinde *A. vera* bitkisine yer verilmemiştir.

---

**Slovenya:** Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan *“Tıbbi Bitkilerin Sınıflandırılması Hakkında Kurallar”* mevzuatının ekinde tıbbi bitkiler listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. vera* ile ilgili olarak iki ayrı bilgi bulunmaktadır: *“Aloe türleri”* olarak “reçeteli ilaç (ZR)” grubuna dâhil edilirken, *“Aloe müsülaj (jel)”* “gıda olarak kullanılabilen bitkiler (H)” grubunda yer almıştır.

---

## 5. Tartışma

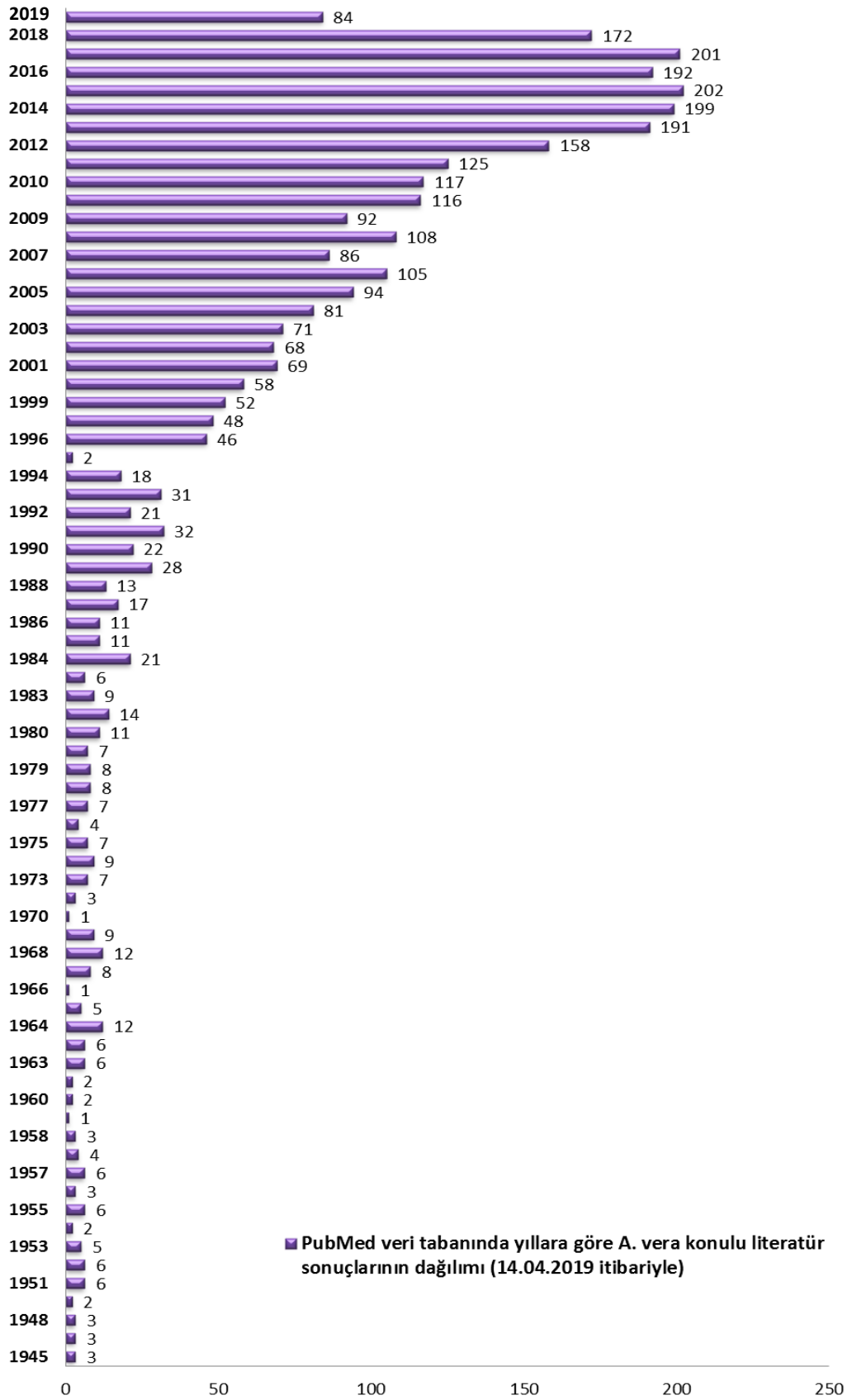
*Aloe vera* bitkisi, çok geniş kullanım alanları, farmakolojik özellikleri ve hâlâ tam anlamıyla açıklanamayan etki mekanizmaları ile birçok bilimsel çalışmaya konu olan ve özellikle son yıllarda oldukça öne çıkan bir bitkidir. Konuyla ilgili literatür taramalarında, “*Aloe vera*” konulu yayınların 1940’lı yıllarda başladığı ve son 5-6 yılda hızla yükseliş gösterdiği görülmektedir (Grafik 4).

Bitkiyle ilgili laboratuvar çalışmaları ve klinik çalışmaların yürütüldüğü ülkeler arasında İran, Hindistan, Çin, ABD, İtalya, Tayland, Güney Kore, Japonya, Brezilya, Malezya, Pakistan ve ülkemiz de bulunmakta; klinik çalışmaların özellikle İran’da daha fazla sayıda olduğu dikkat çekmektedir. Bir klinik araştırma veri tabanında (“Cochrane Library”) *A. vera* ile ilgili 1990 ve 2019<sup>3</sup> yılları arasında dünyanın farklı ülkelerinde yapılmış 308 adet klinik çalışma kaydı bulunduğu; bu çalışmaların çoğunun, *A. vera* jelinin yaralar ve çeşitli cilt rahatsızlıklarında kullanımı üzerine yapılmış olduğu görülmektedir (Cochrane, 2019). Tezimizde incelediğimiz birçok çalışmanın bulgularına bakıldığında, *A. vera*’nın özellikle jelinin, yara iyileştirici, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal gibi öne çıkan farmakolojik etkilerini bir arada sergilediği ve bu sayede çeşitli rahatsızlıklarda harici kullanımının iyileştirici olduğu ortaya çıkmaktadır.

*A. vera*’nın geniş kimyasal bileşen içeriği olduğu ve bitkiden saflaştırılan bu bileşenlerle ilişkilendirilen biyolojik aktiviteler bulunduğu bilirse de; genel olarak varılan yargı, bitki bütünüünün çoğu farmakolojik etkinlikte, saflaştırılan bileşenlerin tek başına gösterdiği aktiviteden daha güçlü olduğu ve bitkide yer alan bileşenlerin hep birlikte sinerjik etki gösterdiği yönündedir (Baruah ve ark., 2016; Eshun ve He, 2004; Radha ve Laxmipriya, 2015; Rodríguez ve ark., 2010).

---

<sup>3</sup> İnternet sayfasında 8 Mayıs 2019 tarihinde “*Aloe vera*” anahtar sözcük araması yapılmış ve çıkan arama sonuç sayısı belirtilmiştir.



**Grafik 4.** PubMed veri tabanında yıllara göre “Aloe vera” konulu yayın sonuçlarının dağılımı

Yaprak bütünü'nün daha güçlü olduğu farmakolojik etkiler konusunda, yara iyileştirici etki ve laksatif etki birer istisna olarak görülmektedir. Öyle ki; yara iyileştirici aktiviteyle ilgili yapılan çoğu çalışmada yaprak bütünü yerine, yapraktan ayrılan jelin ve jelden saflaştırılan polisakkaritler,  $\beta$ -sitosterol gibi bileşenlerinin etkisi incelenmiş; bir çalışmada da jelin iyileştirici etkisinin, yaprak bütününe kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Fox ve ark., 2017). Dolayısıyla, diğer aktivitelerin tersine, yara iyileştirmede jelin tek başına daha etkili olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, laksatif etkinin de, içerdiği antrakinin bileşenlerin yoğunluğundan dolayı usarede daha güçlü olduğu bilinmektedir.

Bu noktada, polisakkarit asemannanın bazı çalışmalarda daha ayrı bir yerde tutulduğu dikkat çekmektedir. Bu görüşe göre; *A. vera*'nın içeriğindeki yaklaşık 200 aktif bileşen bir orkestraya; asemannan ise bu orkestrayı yöneterek tüm bileşenlerin bir arada senfoni ortaya koymasını sağlayan orkestra şefine benzetilmiştir. Dolayısıyla, diğer bileşenlerin bir arada sinerjik etki göstermesi için biyolojik aktivitelerinin asemannan tarafından ayarlandığı ileri sürülmektedir (Eshun ve He, 2004; Ramachandra ve Srinivasa Rao, 2008; Rodríguez ve ark., 2010). Polisakkaritlerin, diğer bileşenlerin yardımı olmadan tek başına fizyolojik ve farmakolojik etki gösterebilen bileşenler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olduğundan, bitki bütünündeki tedavi edici özelliklerin anahtarının polisakkaritler olduğu düşüncesinin mantıklı görüldüğü ifade edilmiştir (Eshun ve He, 2004).

*A. vera* bitkisinin çeşitli rahatsızlıklarda tedavi edici olarak haricen ve dâhili yolla kullanılan bölümleri, bitki yaprağının bütünü, damar demetlerinden salgılanan usaresi ve yaprakların etli bölümünde bulunan jelidir. Ancak, dünya çapında farklı ülkelerde yayımlanmış olan ve *A. vera*'ya yer veren 15 farklı farmakope ve monografin 9 tanesinde ilgili bitki bölümü olarak yalnızca usareden bahsedilmiştir (Bkz. Tablo 15, sf 66). Fakat, *A. vera* usaresi gibi kolonu uyarıcı laksatiflerin oral olarak kullanımıyla ilgili ciddi uyarılar bulunmaktadır. Yalnızca kısa süreli konstipasyon durumlarında kullanılabilmesi belirtilmekte, kullanım süresinin 1 - 2 haftadan uzun olmaması ve haftada 2-3 kereden fazla kullanılmaması tavsiye edilmektedir (EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2017; ESCOP Monographs, 2014). *A. vera* usaresinin laksatif etkisinin benzer antrakinin droglarına kıyasla daha güçlü olduğu ve günlerce sürebildiği; bu sebeple yüksek dozlarının gaz ve kramplara yol açabildiği belirtilmiştir (Mascolo ve ark., 2004). Çeşitli olgularda oral yolla usare kullanımı sonucunda bulantı, kusma, hipokalemi, hamile bir olguda vajinal kanama, kolik, ishal ve uzun süre kullanım sonucunda farklı olgularda akut hepatit ve kolonda tubulovillöz adenom rapor edilmiştir (Bottenberg ve ark., 2007; Boudreau ve Beland, 2006; Morgan ve ark., 2005).

*A. vera* ile ilgili bilinen ilk bilimsel yayın, 1935 yılında Amerika'da, radyasyon sonucu oluşan dermatitte jelin yara iyileştirici etki gösterdiğini bildiren bir olgu raporudur (Mascolo ve ark., 2004). Literatürde bulunan *A. vera* ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış klinik çalışmalarda da, bitkinin en çok yaralar, yanıklar ve çeşitli cilt rahatsızlıkları üzerindeki etkinliğinin incelenmiş olduğu görülmektedir. Ancak, bitkinin tarihte bilinen en eski kullanım alanı olan laksatif etkisiyle ilgili, usarenin konstipasyonda tek başına gösterdiği etkinlik üzerine yapılmış kontrollü klinik çalışmaya literatürde rastlanamamıştır.

Yara ve yanıklarda topikal olarak çoğunlukla jel; bazı çalışmalarda da yaprak bütününden elde edilen ürünler kullanılmıştır. Çalışmaların bir kısmında ise bitkinin hangi bölümünün kullanıldığının tam olarak ifade edilmediği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar genellikle, bitkinin yara iyileştirici, immün sistemi aktive edici, antiinflamatuvar, analjezik (ağrı kesici) ve antibakteriyel özelliklerinin bir arada etkinlik göstermesine bağlanmıştır. Ayrıca jelin, günde iki kere uygulandığında, günde bir kez uygulanmasına göre daha yüksek iyileştirici etki gösterdiği; yani kullanım sıklığının iyileştirme kapasitesine etki ettiği belirtilmektedir (Heng ve ark., 2018)

Bir sistematik derlemede, *A. vera* jelinin birinci ve ikinci derece yanıklar, ameliyat sonrası yaralar, kronik yaralar ve ülserler, meme ucu yarıkları, genital herpes ve sedef gibi cilt sorunları üzerindeki etkisini inceleyen, her biri en az 30 kişiyle yürütülmüş toplam 23 kontrollü klinik çalışma derlenerek incelenmiştir. Sonuç olarak *A. vera*'nın deri bütünlüğünün ve neminin geri kazanılmasında etkili olduğu, hafif derecede yan etkilerinin nadiren görüldüğü, yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinin günümüzde uygulanan alternatif tedavilere göre daha etkili ve daha az maliyetli olduğu ifade edilmiştir (Hekmatpou, Mehrabi, Kobra, ve Aminiyan, 2019).

Sedef ve radyasyon dermatiti gibi cilt sorunlarında *A. vera*'nın etkinliğini inceleyen daha çok sayıda klinik çalışma bulunurken; genital herpes, atopik dermatit ve seboreik dermatit gibi rahatsızlıklarda bitkinin etkinliğiyle ilgili literatürde oldukça az sayıda çalışma olduğu görülmüştür. *A. vera*'nın bu tür cilt rahatsızlıklarında yara iyileştirici, antibakteriyel, antiviral, immün sistemi destekleyici ve nemlendirme etkisi gibi özellikleriyle olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir.

Ancak, yaralarda (Dat ve ark., 2012; Sidgwick ve ark., 2015; Teplicki ve ark., 2018) ve radyasyon dermatitinde (Farrugia ve ark., 2019; Richardson ve ark., 2005; Yee ve ark., 2018) jelin veya yaprak ekstraktlarının, anlamlı veya kıyas edildikleri tedaviye üstün bir etkisi olmadığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu değişken sonuçlar genellikle, klinik

çalışmalarda tüm değişkenlerin kontrol altına alınamıyor oluşu ile açıklanabilmektedir. Daha önemlisi, yürütülen çalışmalarda taze bitki jeli ya da ticari jel ürünleri kullanılmasının farklı sonuçlar doğurabildiği gerçeğidir. Jelin işleme sürecinde içine eklenen bazı maddelerin ve depolama sürecinin, biyolojik aktif bileşenlerde kayıplar oluşmasına ve farmakolojik etkilerinin azalmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bu durumun, jelin yara iyileştirme etkisini olumsuz yönde etkileyebildiği ve sonuç olarak jelin aktivitesiyle ilgili birbiri ile çelişkili bulguların elde edilmesine sebep olabileceği belirtilmiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Mahor ve Ali, 2016; World Health Organization (WHO), 1999).

Antioksidan etkisi sayesinde *A. vera*'nın birçok kronik ve dejeneratif rahatsızlığın oluşumuyla ilişkilendirilen serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerine karşı etkinlik gösterdiği, bu sayede bu rahatsızlıkların semptomlarının engellenmesinde ve azaltılmasında kilit rol oynadığı görülmektedir. Antioksidan etkinliğinin bitkinin işlenmemiş ham halindense, sulu ve alkollü ekstrelerinde daha yüksek olduğu gözlenmiş, fenolik bileşen içeriğiyle antioksidan aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (Kammoun ve ark., 2011).

*A. vera*'nın antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkisi de antioksidan kapasitesiyle yakından ilişkili görünmektedir (S. Choi ve Chung, 2003). *A. vera*'nın antiinflamatuvar etkinliğinin immün sistemin modüle edilmesine olan katkısının yanında, bitkinin yara iyileştirici, antidiyabetik ve karaciğer koruyucu olarak kullanılmasında da rol sahibi olduğu görülmektedir (Radha ve Laxmipriya, 2015).

Antitümör etkinliğiyle ilgili literatürde daha çok aloe-emodin üzerinde yapılmış çalışmalar yer almaktadır. Kabuk kısmında yer alan fenolik bileşenler ve lektinler doğrudan antitümör etki gösterirken; jelin ve içeriğindeki asemannan gibi polisakkaritlerin antitümör etkinliği genellikle immün sistemi uyarma yoluyla dolaylı olarak gerçekleşmektedir (Boudreau ve Beland, 2006; Maan ve ark., 2018). Ayrıca, kabuktan saflaştırılan lektinlerin antitümör etkinliği, kabuk bölümünün tamamına oranla daha düşük bulunmuş (Akev, 2007b) olup; bu durum, daha önce belirtmiş olduğumuz bileşenlerin bir arada daha yüksek etki gösterdiği düşüncesini destekler niteliktedir. *A. vera*'nın tümör hücreleri üzerinde seçici olarak gösterdiği hücre ölümünü tetikleyici etkisi ve bununla birlikte antioksidan ve immünmodülatör etkileri aracılığıyla ortaya koyduğu antitümör aktivitesi nedeniyle, ilerleyen süreçte kanser tedavisinde destekleyici olarak kullanılabilir potansiyelde olduğu ileri sürülmüştür (El-Shemy ve ark., 2010). Ancak literatürde, kanserde uygulanan radyasyon tedavisinin yol açtığı dermatitlerde kullanımı veya vücudun immün ve antioksidan sistemini

güçlendirici etkileri dışında, doğrudan antitümör etkinliğiyle ilgili insanlar üzerinde yapılmış klinik çalışmaya rastlanamamıştır.

Çeşitli klinik çalışmalarda jelin ve saflaştırılmış yaprak bütünü'nün oral yolla kullanımının, hipoglisemik ve antihiperlipidemik etki gösterdiği rapor edilse de; *A. vera* jelinin antidiyabetik veya antihiperlipidemik etki göstermediği ve hatta tam tersi, kan şekerini yükseltici etki gösterebildiğini rapor eden; bunun sebebinin jelin içeriğindeki şekerlerden dolayı olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Heng ve ark., 2018; Mentreddy ve ark., 2005; T. Reynolds ve Dweck, 1999).

Çalışma sonuçlarındaki bu farklılıkların, bitkinin hangi bölümünün kullanıldığına, doza ve çalışmadaki objelerin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Hamman, 2008; Heng ve ark., 2018; Okyar ve ark., 2001). Bunlara ek olarak, çalışmalarda kullanılan ürünlerin hazır ticari ürünler ya da taze yapraktan hazırlanan ürünler olmasının da sonuçları etkilediği ifade edilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, Birleşik Krallık başta olmak üzere birçok ülkede satışa sunulan IASC sertifikalı bir markanın "*Aloe vera* suyu" içeren oral tüketim ürünlerinden bazıları çeşitli analizlerle incelenmiştir. Kalite sertifikası bulunmasına rağmen, incelenen 4 ürünün 3 tanesinin içeriğinde etikette bildirilmeyen ve sağlığa zararlı olan metanol ve benzoat maddeleri bulunduğu tespit edilmiştir. Güvenilirliği konusunda şüphe uyandıran bu tür ticari ürünlerin, diyabette terapötik amaçla kullanımından kaçınılması tavsiye edilmiştir (Habtemariam, 2017).

Diğer rahatsızlıklarda olduğu gibi, gastrointestinal sistem ve oral mukoza rahatsızlıklarında da, jelin ve yaprak bütünü ekstrelerinin antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici, antimikrobiyal gibi birden çok etkisinin bir araya gelerek iyileştirici özellik ortaya koyduğu görülmektedir. Gastrointestinal sistem hastalıklarının incelendiği çalışmalarda jel suyu veya jel ekstrelerinin oral yolla hastalara verildiği; hemoroid ve anal fissürde ise taze *A. vera* jelinin veya yaprak bütünü sulu ekstrelerinin haricen kullanıldığı anlaşılmaktadır.

Fitoterapide kullanılan diğer birçok bitkiden farklı olarak, *A. vera* bitkisinin kullanılan kısımları olan yapraklarından, kimyasal kompozisyonu, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri birbirinden oldukça farklı ürünler elde edilmektedir. Birçok ülkenin sağlık otoritesi tarafından, oral kullanıma uygun *A. vera* ürünlerinde laksatif bileşenler olan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda genotoksik ve kanserojen olduğu ortaya konan aloin ve diğer hidroksiantraknon türevlerinin miktarına sınırlandırma getirilmiştir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; International Aloe Science Council (IASC), 2013). Bu antraknon türevlerini içeren usare ve yaprak bütünü preparatlarının oral kullanımı sonucunda hepatit



vakaları, hamile bir kadında vajinal kanama, kolonda adenom gibi ciddi sağlık sorunlarının görüldüğü olgular rapor edilmiştir (Bottenberg ve ark., 2007; Boudreau ve Beland, 2006; Morgan ve ark., 2005). Bazı olgu raporlarında ise, hastanın kullanmış olduğu *A. vera* preparatının içeriğinin tam olarak bilinmediği görülmektedir. Toksikolojik ve istenmeyen yan etkilerin doğru şekilde yorumlanabilmesi için preparat içeriğinin incelenerek olgu raporunda buna yer verilmesi, *A. vera*'nın kullanımıyla ilgili güvenlik sınırlarının oluşturulması ve ileride yapılacak araştırmalar için doğru bilgilerin sunulması açısından son derece önemlidir.

Olgu raporları ve klinik araştırmalarla bildirilen çeşitli *A. vera* veya *Aloe* içerikli ürünlerin dâhili ve harici kullanımından kaynaklanan istenmeyen yan etkileri dışında, kullandığı üründen zarar görmüş ancak herhangi bir sağlık kuruluşuna veya ezcaneye başvurmamış olguların da bulunabileceği düşünülmektedir.

*A. vera* yapraklarına uygulanan saflaştırma işleminin, laksatif ve olası kanserojen ve toksik bileşenlerin uzaklaştırılmasının yanında, immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkinin de artmasını sağlayan bir işlem olduğu ortaya konmuştur. Yakın zamanda yapılmış bu çalışmada, saflaştırılmamış jel suyunun proinflamatuvar ve (insan intestinal hücre serisi üzerinde) sitotoksik etki gösterdiği; ancak aktif kömür kullanılarak saflaştırılmış jelin ise sitotoksik olmadığı, antiinflamatuvar olduğu ve daha yüksek immünmodülatör etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bu durum, saflaştırılmamış jelin gösterebildiği sitotoksik etkinin yanında, jelde yüksek oranda bulunan lif ve polisakkaritlerin inflamatuvar yanıtı arttırabildiği; saflaştırma işlemi sonucu sitotoksik etkinin ortadan kalktığı gibi, lif ve polisakkarit oranının düşmesi ile jelin sağlık açısından daha yararlı bir hale geldiği şeklinde yorumlanmıştır (Z. López ve ark., 2019).

Bununla birlikte, ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, saflaştırılmamış jel tozunun yüksek konsantrasyonda (% 10) uzun süre (1,5 ve 5,5 ay) kullanımının toksik etki yarattığı; aynı konsantrasyonda aynı süre kullanılan saflaştırılmış jel tozunun ise ratlar üzerinde ciddi bir toksik etki oluşturmadığı ortaya konmuştur (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018; Herlihy ve ark., 1998).

Genel kanı, yalnızca yaprakların jel bölümünden veya saflaştırılmış yaprak bütününden elde edilen preparatların oral kullanıma uygun olduğu yönündedir. Ancak, ticari amaçla yapılan bazı ekstre ve ürün elde etme işlemlerinde, usarenin jele bulaşmasına engel olunamadığı, hatta bütünlüğünü koruyan yaprakların epidermis bölümünde bulunan usarelerindeki antrakınon bileşenlerin, difüzyon yoluyla az miktarda da olsa jele geçebildiği de belirtilmektedir (Rodríguez ve ark., 2010).

Bu noktada, IASC tarafından belirtilen şekilde, yaprak bütününde olduğu gibi jelin de işlenmesi esnasında aktif karbon filtresinden geçirilmesinin önemli ve gerekli bir işlem olduğu düşünülse de; ticari ürünler üzerinde yapılan analizler sonucunda IASC vb. kuruluşlardan sertifikalı olan ürünlerin de içeriğinde (benzoat, metanol gibi) sağlığa zararlı maddeler bulunabildiği ortaya konmuştur (Habtemariam, 2017). Dolayısıyla, bitkisel içerikli ürünlerin oral olarak tüketilmesinin her zaman risk taşıdığı bir gerçektir. Nitekim, “*Aloe vera* jel” etiket bilgisiyle pazarlanan oral tüketim ürünlerinin kullanılmasıyla gelişen hepatit olgularına, tezimizin ilgili bölümünde yer verilmiştir.

*A. vera* bitkisinin kullanımıyla ilgili çok sayıda bilimsel araştırma yayını, çeşitli kitaplar, farklı birçok ülkeye ait farmakope ve monograflar, ülkelerin ilgili otoriteleri tarafından bitkinin kullanımıyla ilgili hazırladıkları raporlar gibi kaynaklar incelendiğinde, göz ardı edilemeyecek sayıda kaynakta, bitki yapraklarının hangi bölümünden bahsedildiği ile ilgili bir anlam kargaşası olduğu fark edilmektedir. Bazı kaynaklarda “*Aloe vera*” veya “*Aloe* suyu” olarak geçen tanımların, hangi yaprak bölümünü ifade ettiği net olarak anlaşılammamaktadır. Zira “*Aloe vera*” preparatlarından bahsedildiğinde, içeriğinde yaprak bütünü bileşenleri olabileceği gibi, sadece jelden hazırlanmış bir ürün de olabilmektedir. “*Aloe* suyu” ise, yaprakların bütününe öğütülmesiyle elde edilen suyu da; yaprak içi bölümünün çeşitli işlemlerden geçirilmesiyle ortaya çıkan suyu da tarif edebilmektedir.

Aynı şekilde, yapılan bilimsel çalışmalarda hangi bitki bölümünün kullanıldığına yer verilmediğinde, bu durum bitki bölümü ile çalışma sonucunda elde edilen bulgular arasında bağlantı kurmayı zorlaştırmaktadır. Bu sebeple tezimizin yazım aşamasında, kullanılan ürün bilgisinin net olarak belirtildiği çalışmalara yer vermeye dikkat edilmiş; ürün bilgisi net olmayan ancak, bulgularının yer alması gerektiği düşünülen çalışmalarda da, hangi yaprak bölümünün kullanıldığına belirtilmediğine dair not düşülmüştür.

Bazı çalışmalarda da yaprak bölümlerini tarif etmekte kullanılan terimlerde, genelde kullanılmış olan terimlere göre farklılık olduğu saptanmıştır. Örneğin İngilizce “*pulp*” kelimesi çalışmaların çoğunluğunda yaprakların kabuk ayrıldıktan sonra geriye kalan yaprak içi ve jel bölümlerini tanımlamak için kullanılırken; özellikle ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, bu kelimenin bitkinin jelden arındırılmış kabuk kısmını tarif etmek için kullanıldığı görülmektedir.

Literatürde, genelde bilinen anlamından farklı bir anlam yüklendiği görülen bir başka terim “*usare*”dir. “*Usare*” kelimesinin anlamı Türk Dil Kurumu tarafından hazırlanan Güncel Türkçe Sözlük’te “öz su” olarak açıklanmıştır (TDK, 2019). Dünya genelinde yayımlanan

farmakopelerde (European Pharmacopoeia Commission, 2008; *The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition (JP XVII) (English version)*, 2016; U.S. Pharmacopeia, 2006; Upton ve ark., 2012) ve monograflarda (Government of Canada, 2008b; World Health Organization (WHO), 1999) İngilizce “*dried juice of the leaves*” veya “*latex*” olarak tanımlanan bitki bölümü, WHO Monograflarında İngilizce olarak şu şekilde açıkça tanımlanmıştır (World Health Organization (WHO), 1999):

**“Plant material of interest: Dried juice**

*Solidified juice originating in the cells of the pericycle and adjacent leaf parenchyma, and flowing spontaneously from the cut leaf, allowed to dry with or without the aid of heat.”* (World Health Organization (WHO), 1999)

Bu tanımın; kökeni, yaprak parankima hücrelerine komşu olan ve dış tabakada bulunan hücreler olan, yaprağın kesilmesiyle kendiliğinden akan, ısıyla veya ısı olmadan katılaştıran sıvıyı tarif ettiği görülmektedir. Aynı şekilde Türk Farmakopesi 2017’de de “*Aloe barbadensis Mill. yapraklarının yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş usaresidir*” (TİTCK, 2018) şeklinde geçen, bizim de tezimizde kullandığımız terim olan “*usare*”, *Aloe vera* yapraklarından çeşitli işlemlerden sonra sızan acı öz suyunu tanımlamaktadır. Ancak, bazı kaynaklarda (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018) usarenin “*Yaprak usaresi, A. vera yapraklarının bütün olarak işlenmesi ile elde edilen sıvı üründür*” şeklinde bir açıklamayla yaprak bütününe işaret edecek bir terim olarak kullanılmış olduğu görülmektedir.

*A. vera* bitkisi, tezimizin önceki bölümlerinde de bahsettiğimiz gibi, birbirinden farklı kimyasal yapıda ve farmakolojik etkide olan farklı ürünlerin elde edilebildiği bir bitkidir. Hazırlanan kaynaklarda ve yayınlarda, dünya çapında kullanılan terimlerin birbiri ile örtüşmemesi, hâlihazırda anlaşılması güç olan yaprak bölümlerini ve aralarındaki farkları kavramayı daha da zor hale getirmekte, anlam kargaşasına yol açmakta ve bazı yayınlarda (Heng ve ark., 2018) da bahsedildiği gibi, çalışmanın metodunun anlaşılmasını güçleştirebilmektedir.

Piyasada kolaylıkla temin edilebilecek *A. vera* içerikli preparatların, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinin etiketlenmesinde de benzer terimsel kargaşanın olduğu fark edilmektedir. Terimlerin literatürde olduğu kadar, ürün etiketlerinde de doğru kullanılması oldukça önem arz etmektedir. Nitekim, Hindistan’da yürütülmüş olan bir çalışmada, çeşitli markalar tarafından üretilmiş olan ve etiket bilgisinde *Aloe vera* ekstresi bulunduğu beyan edilmiş *A. vera* yağı, tentür, şurup, antiseptik krem, yüz yıkama jeli, *Aloe* hidro jel gibi 9 ürünün barbaloin içeriği, taze *A. vera* kabuk kısmı ile kıyaslanmıştır. Yapılan analizler

neticesinde, taze bitkinin kabuk bölümünün barbaloin içeriği % 2,52 olarak bulunurken; ticari ürünlerin 6 tanesinin % 0,07 ile % 0,001 arasında değişen barbaloin ihtiva ettiği, geri kalan 3 kozmetik üründe ise barbaloine rastlanmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, içeriğinde barbaloine rastlanmayan kozmetik ürünlere yaprak bütünü yerine jelin kullanılmış olabileceği düşünülmüştür (D. K. Pandey, Malik, ve Banik, 2012). Ancak bunun etikette “*Aloe vera* jel” olarak belirtilmemiş olduğu görülmektedir.

Ülkemizde de *A. vera* içerdiği beyan edilen, genellikle sağlık ürünleri olarak lanse edilen, sıvı, toz, kapsül gibi çeşitli formlarda bulunabilen oral tüketim ürünlerine internet üzerinden çok rahatlıkla ulaşılabilmektedir. Bu ürünlerin etiket bilgilerine bakıldığında, azımsanmayacak kısmında sadece “*Aloe vera*” beyanı olduğu, yaprak bölümünün belirtilmediği ve genellikle standardize olmayan ürünler olduğu anlaşılmaktadır. 2000’li yıllarda, dünyadaki satış zincirlerinin bir parçası olarak ülkemizde de ürünlerini pazarlayan bir firmanın, kapıda satış yöntemiyle ve “*başta mide-barsak problemleri olmak üzere kansere kadar uzanan bir yelpazede oral yoldan kullanımı olduğu*” iddiasıyla *Aloe vera* jeli içeren ürünlerin pazarlamasını yaptıkları; bunun üzerinde devreye giren T.C. Sağlık Bakanlığı’nın aldığı bir kararla, söz konusu ürünlerin bu sunuş tarzıyla kullanılmasını yasakladığı belirtilmiştir (Güler, 2010).

Gelişen teknolojiyle birlikte bitkinin kullanım alanları da genişlemektedir (Heng ve ark., 2018). Son yıllarda doku mühendisliği, rejeneratif tıp ve biyomedikal alanlarında yapılan çalışmalarında, hücre yenilenmesini, hücre çoğalmasını, anjiyojenezi ve yara iyileşmesini destekleyen özellikleri sebebiyle *A. vera* jeli, laboratuvar ortamında hücre oluşturmada kullanılan doku iskelelerinin yapısına katılmaya başlanmış ve hücre çoğalmasında etkili sonuçlar alınmıştır (Gao ve ark., 2018; Rahman ve ark., 2017).

Doku iskelelerin dışında, biyomedikal alanında ilaç salınımlı implant ve pansuman malzemelerinde *A. vera* jelinin kullanılmasıyla, biyoaktif bileşenleri, nemlendirici, fibroblast büyüme faktörlerini uyarıcı, doku yenileme ve çoğalmasını sağlayan etkisi sayesinde, yara iyileşmesinde verimli sonuçlar alındığı belirtilmiştir (Rahman ve ark., 2017).

*A. vera* jeli gibi antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve hücre yenileyici bileşenler içeren doğal kaynaklı materyallerin, nano fiber yapıları dokularda kullanılarak hem yara iyileşmesini destekleyen, hem de yara alanında oluşabilecek enfeksiyonları önlemede etkili pansuman ve yara örtüsü malzemelerinin üretildiği görülmektedir (Andreu ve ark., 2015; Koga ve ark., 2018). Benzer amaçla, yaralı bölgeye uygulanmak üzere hazırlanan *A. vera* jel içeren

polimerik filmlerin de, yara iyileşmesini desteklediği ortaya konmuştur (Pereira ve ark., 2014).

Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda; *A. vera* jelinin mikroenkapsülasyon yöntemi ile kıyafetlere tatbik edilerek, jelin antiseptik, antibakteriyel, antifungal ve yara iyileştirici özellikleri sayesinde çeşitli cilt rahatsızlıklarında iyileşmeye yardımcı kıyafetler üretildiği (Krishnaveni ve Aparna, 2014); jel ekstresinin kitre zamkıyla kaplanması sonucu nanokapsüllerin elde edilerek, yara bölgelerinde topikal olarak kullanımı güvenli, antimikrobiyal ve yara iyileşmesini destekleyici ürünler ortaya çıkarıldığı görülmektedir (Ghayempour ve ark., 2016). Yine nanoteknoloji kullanılarak bir araya getirilen *A. vera* yaprak bütünü ekstresi ve gümüş nanopartiküllerden oldukça etkili bir antibakteriyel nanomateryal elde edildiği belirtilmektedir (Tippayawat ve ark., 2016).

Bitkinin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleriyle ilgili yapılan literatür taramalarında, özellikle son yıllarda insan vücudundaki terapötik etkilerinin dışında, yiyeceklerin raf ömrünün uzatılması ve patojenlerden korunmasıyla ilgili çalışmaların da ağırlık kazandığı görülmektedir. *A. vera*'nın yiyeceklerde katkı maddesi ve koruyucu olarak kullanımıyla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, doğal bir antimikrobiyal ajan olarak koruyucu katkı maddesi göreviyle; ya da zengin biyolojik aktif bileşen içeriği sebebiyle fonksiyonel besin olarak yiyeceklere eklendiği (Gao ve ark., 2018; Sánchez-Machado ve ark., 2017), jelden yenilebilir kaplama (film) üretilerek gıdalar için koruyucu olarak kullanıldığı (Gao ve ark., 2018) bilinmektedir. Ayrıca jelin diş macununa eklenmesiyle ağız hijyenini sağlamada etkin sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (Shende ve Telrandhe, 2017).

## 6. Sonuç ve Öneriler

Dünya Sağlık Örgütü'ne (World Health Organization – WHO) göre, medeniyetlerin kuruluşundan bu yana dünya genelinde yaşayan insanların yaklaşık % 80'i, çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde bitkileri kullanarak geleneksel tedavi yöntemleri uygulamaktadır (Baruah ve ark., 2016). *Aloe vera* da özellikle son yıllarda terapötik, kozmetik ve gıda amaçlı kullanım alanlarıyla ilgi çeken ve üzerinde yapılan bilimsel çalışmaların gün geçtikçe arttığı görülen bitkilerden biridir.

Hem ülkemizde, hem de dünya çapında, *A. vera* yapraklarının farklı bölümlerinden elde edilen çeşitli ürünler, çeşitli rahatsızlıklarda iyileştirici veya sağlığın korunması gibi amaçlarla dahilen veya haricen kullanılmaktadır. Ancak, yaprağın işlenmesinde kullanılan tekniğe göre, elde edilen bitkisel ürünler birbirinden oldukça farklı özelliklere ve kullanım alanlarına sahip olmakla birlikte, bu işleme metodları güvenilirlik değerlendirmesi açısından belirleyici niteliktedir.

Yapraklardan elde edilen ürünlerin kullanım güvenliği ve toksisitesiyle ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, usarenin ve usareyi de içeren yaprak bütünü, laksatif etkili ve muhtemel kanserojen ve genotoksik bileşenler içermesi ve birçok istenmeyen yan etkiye sebebiyet vermesi gibi sebeplerle, uzun süreli kullanımının insan sağlığı için zararlı etkiler doğurabileceği görülmektedir. Hâlihazırda, ülkemiz de dâhil, birçok ülkenin otoriteleri tarafından usare ve bileşenlerini içermeyen veya belirli sınırların altında içeren *A. vera* ürünlerinin terapötik ya da kozmetik amaçlı kullanımına izin verildiği görülmektedir. Buna uygun olarak, dünya genelinde jel ve saflaştırılmış yaprak bütünü ürünlerinin daha fazla bulunduğu ve istisnalar hariç, tüketim için bu ürünlerin tercih edildiği bilinmektedir.

Ancak, yapraklardan elde edilen jelinin de, usareyi içeren damar demetlerinden az miktarda da olsa difüzyon yoluyla geçmiş olan antrakinonları içerebileceği bilinmektedir. Hammaddenin işlenmesi esnasında, jele usare bileşenleri bulaşabilmekte, eğer jel suyu saflaştırma işlemi görmediyse, antrakinon bileşenler ve yüksek lif içerdiğinden dolayı,

sağlığa zarar verebilecek durumlara yol açabilmektedir. Ayrıca saflaştırma işlemi yapılıp yapılmadığına veya aloin içeriğine dair etiket bilgisi, piyasada tüketickiye sunulan jel içerikli oral kullanım ürünlerinin tamamında bulunmamaktadır.

Ülkemizde, Amerika'da bulunan IASC gibi, tüm üretim aşamalarını denetleyerek ve son ürünlerde gerekli analizleri yaparak standardize ve sertifikalı ürünlerin tüketickiye ulaşmasını sağlayan bir kuruluş bulunmamaktadır. Ancak bu aşamada da, IASC veya benzeri kuruluşların kalite sertifikasına sahip ürünlerde bile, raf ömrü boyunca değişiklikler olabileği, içeriğinde etiketinde beyan edilmemiş sağlığa zararlı bileşenler bulunabileği, yapılan bazı çalışmalarla ortaya konmuştur.

Bu sebeple, jelden üretilmiş ürünlerin çeşitli amaçlarla oral yolla alınmasının, gerek ilaç etkileşimleri ve oluşabilecek yan etkiler, gerekse üretim ve işleme aşamalarında antrasen bileşen içeriğinin giderilmemesi gibi riskler, birçok bilimsel çalışmada üzerinde durulmuş olan hususlardandır.

Yapraklardan elde edilen ürünlerin kullanımıyla ilgili bir diğer önemli husus, taze yapraklardan hazırlanan, stabilizasyonunda kimyasallar kullanılmayan ve depolanmadan hemen kullanılan ürünlerin, aktif bileşen miktarı ve biyolojik aktivitelerinin daha yüksek olduğudur. Buradan hareketle, jelin topikal kullanımında en yüksek iyileştirici etkinin elde edilebilmesi amacıyla, şayet taze bitkiye ulaşma imkanı bulunuyorsa, ticari jel ürünleri yerine taze jelin belli sıcaklıkta kısa süre stabilize edilerek kullanılması önerilmektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda, *Aloe vera* jelinin karşılaştırıldığı antibiyotik, kortikosteroidler vb. ilaçların yan etkileri ve tedavi masraflarının fazla olduğu, jelin ise onlara kıyasla ciddi bir yan etkisi olmayan, direnç oluşturmayan, uygulaması ve temin edilmesi kolay ve maliyeti düşük bir yöntem olduğundan bahsedilmektedir. Ayrıca antibakteriyel özelliğinin de, antibiyotik direncine alternatif olarak bazı durumlarda kullanılabileceği düşünölmüştür. Yapılacak ileri düzeyde çalışmalar ile *A. vera* kullanımı ile ilgili bilinmeyen noktaların aydınlatılması, sağlık alanında günden güne hem maddi yük haline gelen, hem de birçok istenmeyen yan etkileri bulunan ilaçların kullanımına alternatif, güvenilir ve etkin bitkisel kaynaklı tedavilerin geliştirilmesi bakımından önem arz etmektedir.

Tezimizde bahsedilen hususları özetleyerek bir sonuca varmak ve konuyla ilgilenenler için önerilerde bulunmak adına, *Aloe vera* bitkisinin kullanımıyla ilgili aşağdaki maddeler sıralanmıştır:

1) *Aloe vera* usaresi ve usareyi içeren yaprak ürünlerinin kullanımı, insan sağlığına zarar verebilen, laksatif etkili ve muhtemel kanserojen ve genotoksik olan aloin ve aloemodin gibi bileşenleri içerdiği için genellikle tavsiye edilmemektedir.

2) *Aloe vera* yapraklarının jeli veya saflaştırılmış yaprak bütünü suyundan hazırlanan sıvı veya katı (toz, kapsül vb.) formda oral tüketim ürünlerinin laksatif bileşenler olan aloin ve aloemodin içermemesi; ya da genellikle kabul görmüş olan kriterlere uygun şekilde 10 ppm ve altında içermesi gerektiği belirtilmektedir. Uygulanan bu saflaştırma işlemi sonrasında elde edilen yaprak ürünlerinin, antrasen türevlerini içermediği için toksikolojik açıdan olumsuz etki göstermediği kabul edilmektedir.

3) Ancak bu oral tüketim ürünlerinin güvenilir, eczanelerde satılan standardize ve etiket bilgisinde saflaştırma işlemi yapıldığı belirtilen ürünler olması, muhakkak eczacılara danışarak ve hekim kontrolünde kullanılması, kontrendikasyonları, ilaç etkileşimleri ve yan etkilerine dikkat edilerek, önerilen miktarda ve önerilen süre boyunca tüketilmesi önem arz etmektedir. Bu koşulları sağlasa da, diğer bitkisel ürünlerde olduğu gibi bu ürünlerin de alerji, toksik ve yan etkilere neden olabileceği bilinmelidir.

4) *Aloe vera* yapraklarından elde edilen ürünler arasında en güvenilir olan kullanım şeklinin, jelinin harici kullanımı olduğu kabul edilmektedir. Jelin harici uygulamaları toksikolojik açıdan güvenli görünmekle birlikte; olası alerji, yan etki ve ilaç etkileşimlerine dikkat ederek kullanılmalı, geniş bir alana sürülmesinden önce mutlaka deri üzerinde küçük bir alanda test edilmelidir.

5) Oldukça geniş kullanım alanlarında birçok klinik çalışma yapılmış olduğu görülse de, *Aloe vera* jelinin harici olarak yanıklar, yaralar ve cilt tahrişlerinde (oral mukoza rahatsızlıkları da dâhil) kullanımının, diğerlerine göre en etkili sonuçların alındığı uygulama alanları olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, gün içinde tekrarlanan topikal uygulamanın (günde 1 yerine 2 kez uygulanması), iyileştirici etkiyi arttırdığı bildirilmektedir.

6) Jelin topikal kullanım alanları arasında sayılan sedef ve çeşitli dermatit türlerinde etkinliğiyle ilgili yapılmış olan klinik çalışmalarda birbirinden farklı sonuçların elde edilmesi sebebiyle, jelin cilt rahatsızlıklarında topikal olarak kullanımının iyileştirici etkisi olduğuna dair kesin bir kanıya varılamamaktadır.

7) Taze bitki jelinin, biyolojik aktif bileşen içeriği ve farmakolojik aktivitesi bakımından, işlem görmüş jel ürünlerine kıyasla daha üstün olduğu belirtilmiştir.



**8)** Her ne kadar taze yapraklardan elde edilen jelin topikal kullanımda iyileştirici etkisinin, hazır ürünlere göre daha güçlü olduğu bilinse de, taze bitkiye ulaşılması her koşulda mümkün olmamaktadır. Bu durumda tüketicilerin, organik olarak yetiştirilmiş, antrakinin içeriği uzaklaştırılmış ve stabilize edilmiş topikal kullanım ürünlerinin tercih edilmesinin daha güvenli olduğu ifade edilmiştir.

**9)** *Aloe vera* jeli ve saflaştırılmış yaprak bütünü gıdalarda kullanılması durumunda, Tarım ve Orman Bakanlığı'nın tavsiye kararında (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018) yer verilmiş olan kimyasal bileşen içeriği limitlerine uyulması ve güvenlik açısından ürün etiketinde "*Hamileler, emzirenler ve 12 yaşın altındaki çocuklar tarafından tüketilmemelidir. İlaç kullanan bireyler, tüketmeden önce doktora danışmalıdır.*" ibaresinin bulunması gerekmektedir.

**10)** *Aloe vera* yapraklarından elde edilerek kozmetik ve kişisel bakım ürünlerine eklenecek yaprak ürünlerinin antrakinin içeriği için 50 ppm sınırı belirlenmiştir.

**11)** *Aloe vera* içerikli ürünlerde, hangi yaprak bölümünün kullanıldığı bilgisinin ve içeriğinde bulunan hidrokiantrasen "aloin A+B" (barbaloin) miktarının ürün etiketinde belirtilmesi, tüketicilerin sağlığının korunması açısından önemli ve gerekli görünmektedir.

**12)** Yürütülen bilimsel çalışmalarda *Aloe vera* yapraklarının hangi bölümünün kullanıldığı; hazır *Aloe vera* ürünleri kullanılması durumunda da, ürün içeriği ve ürünün yaprakların hangi bölümünden elde edilmiş olduğu bilgisinin bilimsel yayında net olarak belirtilmesi önem taşımaktadır.

**13)** Ülkemizde bulunan araştırmacıların ileriki dönemlerde yürütecekleri çalışmaların bilimsel yayınları ile çeşitli kurum ve kuruluşlar tarafından hazırlanacak her tür yayında, "bitki bölümü-etki" ilişkisinin doğru şekilde kurulması ve okuyucular için konunun anlaşılır olması açısından, dünya genelinde kabul gören yaprak bölümü ve ürün terimlerinin kullanılmasının daha doğru ve gerekli olduğu görülmektedir.

**14)** Bu konuda, Amerika'da bulunan IASC'nin yapmış olduğu düzenlemeler gibi, ülkemizde de yetkili merciler tarafından, *Aloe vera* bitki bölümleri için uluslararası kullanılan terimlerle uyumlu bitki bölümü isimleri ve bu bölümlerden elde edilen ürünleri tanımlayan standart terimlerin oluşturulmasıyla, hem preparat etiketlerinde hem de yayınların içeriğinde birbiri ile uyumlu ve gerçeği yansıtan terimlerin kullanılması sağlanmış olacaktır.

**15)** Bitkinin birçok farmakolojik etkisi olduğu bilinse de, henüz birçoğunun mekanizması tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Bazı rahatsızlıklarda *A. vera*'nın etkisiyle ilgili az sayıda klinik çalışma olduğu ve bu çalışmalarda da birbiri ile çelişkili sonuçların alındığı görülmektedir. Bitkinin etki mekanizmalarının ve hastalıklarda etkinliğinin tam olarak anlaşılabilmesi için, bu konularda daha çok bilimsel çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**16)** Ülkemizde, fitoterapi alanını da kapsayan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları” ile ilgili yürütülecek klinik çalışmaların kapsamı, yöntemi ve uyulması gereken kurullarla alakalı olarak hazırlanan “*Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik*”, ilk kez 09.03.2019 tarihli ve 30709 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Önümüzdeki süreçte, ülkemizde tıbbî bitkisel ürünlerin kullanılacağı klinik çalışmaların yapılması, konuyla ilgili literatüre katkı sunulması ve ülkemizin de bu alanda bilime öncülük etmesi bakımından önemlidir. *Aloe vera* da, bu kapsamda değerlendirilebilecek tıbbi bitkilerden biridir.

**17)** Gelişen teknoloji ile birlikte, bitki yapraklarının yara iyileşmesini destekleyici, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerinin, daha geniş uygulama alanlarına ışık tuttuğu görülmektedir. Özellikle jelin, nanoteknoloji ve diğer ileri yöntemler kullanılarak yara pansuman malzemelerinin, kumaşların, antibakteriyel ürünlerin, diş macunu, ağız çalkalama suyu vb. kişisel bakım ürünlerinin içeriğine eklenmesi, bitkinin bu terapötik özelliklerinden faydalanabileceğimiz daha geniş kullanım alanları yaratmaktadır. Endüstri alanındaki gelişmelerin takip edilerek, bitkinin tedavi edici niteliklerinden en üst seviyede yararlanabileceğimiz, etkili, güvenili ve doğal içerikli ürünlerin geliştirilmesi için multidisipliner çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

**18)** *Aloe vera* jelinin, terapötik kullanımının dışında kimyasal koruyuculara bir alternatif olarak düşünülerek, son yıllarda doğal kaynaklı koruyucu ve katkı maddelerine yönelmiş olan gıda endüstrisi alanında da değerlendirilebileceği belirtilmektedir.

## 7. Kaynaklar

- 't Hart, L., van den Berg, A., Kuis, L., Van Dijk, H., ve Labadie, R. (1988). An Anti-Complementary Polysaccharide with Immunological Adjuvant Activity from the Leaf Parenchyma Gel of Aloe vera. *Planta Med*, 55(6), 509–512.
- Abdollahnejad, F., Mosaddegh, M., Nasoohi, S., Mirnajafi-Zadehc, J., Kamalinejadd, M., ve Faizi, M. (2016). Study of Sedative-Hypnotic Effects of Aloe vera L. Aqueous Extract through Behavioral Evaluations and EEG Recording in Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15(1), 293–300.
- Abo-Youssef, A. M. H., ve Messiha, B. A. S. (2013). Beneficial effects of Aloe vera in treatment of diabetes: Comparative in vivo and in vitro studies. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51, 7–11.  
<https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2012.03.002>
- Agarry, O. O., Olaleye, M. T., ve Bello-Michael, C. O. (2005). Comparative antimicrobial activities of aloe vera gel and leaf. *Afr. J. Biotechnol*, 4(12), 1413–1414.  
<https://doi.org/10.5897/AJB2005.000-3180>
- Ahlawat, K. S., ve Khatkar, B. S. (2011). Processing, food applications and safety of aloe vera products: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 48(5), 525–533.  
<https://doi.org/10.1007/s13197-011-0229-z>
- Ahmadloo, N., Kadkhodaei, B., Omidvari, S., Mosalaei, A., Ansari, M., Nasrolahi, H., ... Mohammadianpanah, M. (2017). Lack of Prophylactic Effects of Aloe Vera Gel on Radiation Induced Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(4), 1139–1143.  
<https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.4.1139>
- Ahmed, M., ve Hussain, F. (2013). Chemical Composition and Biochemical Activity of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) Leaves. *International Journal of Chemical and*

- Akaberi, M., Sobhani, Z., Javadi, B., Sahebkar, A., ve Emami, S. A. (2016). Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 84, 759–772. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.096>
- Akev, N. (2007a). Effect of Aloe vera pulp extract on Ehrlich ascites tumours in mice. *Phytotherapy Research*, 21(11), 1070–1075. <https://doi.org/10.1002/ptr.2215>
- Akev, N. (2007b). Tumor preventive effect of Aloe vera leaf pulp lectin (Aloctin I) on Ehrlich ascites tumours in mice. *Phytotherapy Research*, 21, 1070–1075. <https://doi.org/10.1002/ptr.2215>
- Akev, N., ve Can, A. (1999). Separation and some properties of Aloe vera L. leaf pulp lectins. *Phytotherapy Research*, 13(6), 489–493.
- Akev, N., Can, A., Sütlüpinar, N., ve Çandöken, E. (2015). Twenty years of research on Aloe vera. *İstanbul Ecz. Fak. Derg.*, 45(2), 191–215.
- Aksoy, H., ve Özakpınar Bingöl, Ö. (2014). Yara iyileşmesi ve oksidatif stres. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 18, 153–158. <https://doi.org/10.12991/mpj.2014187243>
- Al-Maweri, S. A., Ashraf, S., Lingam, A. S., Alqutaibi, A., Abdulrab, S., Alaizari, N., ve Halboub, E. (2018). Aloe vera in treatment of oral submucous fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, October, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jop.12789>
- Ali, S., ve Wahbi, W. (2017). The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 23, 913–918. <https://doi.org/10.1111/odi.12631>
- Alinejad-Mofrad, S., Foadoddini, M., Saadatjoo, S. A., ve Shayesteh, M. (2015). Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: A randomized controlled-trial. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 14(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0137-2>
- Andreu, V., Mendoza, G., Arruebo, M., ve Irusta, S. (2015). Smart dressings based on nanostructured fibers containing natural origin antimicrobial, anti-inflammatory, and regenerative compounds. *Materials*, 8, 5154–5193. <https://doi.org/10.3390/ma8085154>
- Anuradha, A., Patil, B., ve Asha, V. R. (2017). Evaluation of efficacy of Aloe vera in the

treatment of oral submucous fibrosis - a clinical study. *Journal of Oral Pathology ve Medicine*, 46, 50–55. <https://doi.org/10.1111/jop.12463>

Arambewela, L., ve Alagiyawanna, S. (2006). *Sri Lankan Medicinal Plant Monographs and Analysis Vol. 8 : Aloe vera*. (D. Warnasuriya, Ed.). Colombo: National Science Foundation.

Arunkumar, S., ve Muthuselvam, M. (2009). Analysis of phytochemical constituents and antimicrobial activities of Aloe vera L. against clinical pathogens. *World Journal of Agricultural Sciences*, 5(5), 572–576. Erişim: [http://www.idosi.org/wjas/wjas5\(5\)/9.pdf](http://www.idosi.org/wjas/wjas5(5)/9.pdf)

Ashafa, A., Abass, A., Sunmonu, T., ve Ogbe, A. (2011). Laxative potential of the ethanolic leaf extract of Aloe vera (L.) Burm. f. in Wistar rats with loperamide-induced constipation. *Journal of Natural Pharmaceuticals*, 2(3), 158–162. <https://doi.org/10.4103/2229-5119.86268>

Aslam, M. S., ve Ahmad, M. S. (2016). Worldwide Importance of Medicinal Plants: Current and Historical Perspectives. *Recent Advances in Biology and Medicine*, 2, 88–93. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9705-5>

Ataç, A., ve Yıldırım, V. (2015). Osmanlı hekimleri ve Dioskorides'in "De Materia Medica"sı. *Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma Merkezi Dergisi*, 15, 257–269. Erişim: <http://dergipark.gov.tr/otam/issue/11088/132434>

Atiba, A., Ueno, H., ve Uzuka, Y. (2011). The Effect of Aloe Vera Oral Administration on Cutaneous Wound Healing in Type 2 Diabetic Rats. *J. Vet. Med. Sci.*, 73(5), 583–589. <https://doi.org/10.1063/1.4997274>

Atiba, A., Wasfy, T., Abdo, W., Ghoneim, A., Kamal, T., ve Shukry, M. (2015). Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clinical Ophthalmology*, 9, 2019–2026. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S90778>

Avijgan, M., Alinaghian, M., ve Esfahani, M. H. (2017). Aloe Vera Gel as a Traditional and Complementary Method for Chronic Skin Burn: A Case Report. *Advances in Infectious Diseases*, 07(01), 19–25. <https://doi.org/10.4236/aid.2017.71003>

Avijgan, M., Kamran, A., ve Abedini, A. (2016). Effectiveness of Aloe Vera Gel in Chronic Ulcers in Comparison with Conventional Treatments (Poster). *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41(3), S30. Erişim:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516663>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4955315>

Azam, M. M., Kumar, S., ve Pancholy, A. (2009). Characterization of bitter and non-bitter type of Aloe vera. *Indian Journal of Agricultural Sciences*, 79, 218–220. Erişim: <http://www.cabdirect.org/>

Azam, M. M., Kumar, S., Pancholy, A., ve Patidar, M. (2012). Physico-chemical evaluation of bitter and non-bitter Aloe and their raw juice for human consumption. *Journal of Food Science and Technology*, 51(11), 3488–3493. <https://doi.org/10.1007/s13197-012-0878-6>

Babae, N., Zabihi, E., Mohseni, S., ve Moghadamnia, A. A. (2012). Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dental Research Journal*, 9(4), 381–385. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162576>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3491322>

Badelbuu, S. G., Javadzadeh, Y., Jabraeili, M., Heidari, S., ve Bostanabad, M. A. (2018). Evaluation of the Effect of Aloe Vera Ointment with Chamomile Ointment on Severity of Children's Diaper Dermatitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *World Family Medicine*, 16(3), 47–51. <https://doi.org/10.5742/MEWFM.2018.93304>

Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., ve Rahimi, R. (2014). Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: An integrative review. *Archives of Dermatological Research*, 306(7), 601–617. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1474-6>

Baretta, Z., Ghiotto, C., Marino, D., ve Jirillo, A. (2009). Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Annals of Oncology*, 20, 1445–1446. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp324>

Barkat, M. A., Harshita, Pottoo, F. H., Singh, S. P., ve Ahmad, F. J. (2018). Therapeutic Intervention of Aloe Gel Containing Nano-Sized and Micron-Sized Silver Sulfadiazine Gel on Second-Degree Burn: A Comparative Study. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 17(3), 176–183. <https://doi.org/10.1177/1534734618791860>

Baruah, A., Bordoloi, M., ve Deka Baruah, H. P. (2016). Aloe vera: A multipurpose industrial

crop. *Industrial Crops and Products*, 94, 951–963.  
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.08.034>

Bayat, A. H. (2016). *Tıp Tarihi*. İstanbul: Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği Yay. Erişim:  
<http://www.zeytinburnu.istanbul/Document/FileManager/tip-tarih-kitabi.pdf>

Bayindir, O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 65–74.

Baytop, T. (1984). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.

Bhuvana, K. B., Hema, N. G., ve Patil, R. T. (2014). Review on Aloe vera. *International Journal of Advanced Research*, 2(3), 677–691.

Bolkent, S., Akev, N., Özsoy, N., Şengezer-Inceli, M., Can, A., Okyar, A., ve Yanardag, R. (2004). Effect of Aloe vera (L.) Burm. fil. leaf gel and pulp extracts on kidney in type-II diabetic rat models. *Indian Journal of Experimental Biology*, 42(1), 48–52.

Boonyagul, S., Banlunara, W., Sangvanich, P., ve Thunyakitpisal, P. (2014). Effect of acemannan, an extracted polysaccharide from Aloe vera, on BMSCs proliferation, differentiation, extracellular matrix synthesis, mineralization, and bone formation in a tooth extraction model. *Odontology*, 102(2), 310–317.  
<https://doi.org/10.1007/s10266-012-0101-2>

Bottenberg, M. M., Wall, G. C., Harvey, R. L., ve Habib, S. (2007). Oral aloe vera-induced hepatitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(10), 1740–1743.  
<https://doi.org/10.1345/aph.1K132>

Boudreau, M. D., ve Beland, F. A. (2006). An Evaluation of the Biological and Toxicological Properties of Aloe Barbadensis (Miller), Aloe Vera. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 24, 103–154.  
<https://doi.org/10.1080/10590500600614303>

Boudreau, M. D., Mellick, P. W., Olson, G. R., Felton, R. P., Thorn, B. T., ve Beland, F. A. (2013). Clear Evidence of Carcinogenic Activity by a Whole-Leaf Extract of Aloe barbadensis Miller ( Aloe vera ) in F344/N Rats. *Toxicological Science*, 131(1), 26–39. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs275>

Bozzi, A., Perrin, C., Austin, S., ve Vera, F. A. (2007). Quality and authenticity of commercial aloe vera gel powders. *Food Chemistry*, 103, 22–30.

Braun, L., ve Cohen, M. (2007). *Herbs ve Natural Supplements (e-Book)*. Australia: Elsevier

Australia. Erişim: <http://www.liveprayer.net/downloads/medical-health/herbs/Herbs and Natural Supplements.pdf>

- Brusick, D., ve Mengs, U. (1997). Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 29(1), 1–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1997\)29:1<1::AID-EM1>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1997)29:1<1::AID-EM1>3.0.CO;2-J)
- Budai, M. M., Varga, A., Milesz, S., Tozsér, J., ve Benko, S. (2013). Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Molecular Immunology*, 56(4), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.005>
- Bunyaphatsara, N., Yongchaiyudha, S., Rungpitarangsi, V., ve Chokechaijaroenporn, O. (1996). Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomedicine*, 3(3), 245–248. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(96\)80061-4](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(96)80061-4)
- Busia, K. (2016). *Fundamentals of Herbal Medicine: History, Phytopharmacology, Phytotherapeutics Vol 1 (e-Book)*. Xlibris.
- Can, A., Akev, N., Ozsoy, N., Bolkent, S., Arda, B. P., Yanardag, R., ve Okyar, A. (2004). Effect of Aloe vera Leaf Gel and Pulp Extracts on the Liver in Type-II Diabetic Rat Models. *Biological ve Pharmaceutical Bulletin*, 27(5), 694–698. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.694>
- Can, N., ve Ersoy, M. S. (2014). Nanofiber Structured Polymeric Tissue Scaffolds. *Journal of Textiles and Engineer*, 21(95), 38–50. <https://doi.org/10.7216/130075992014219505>
- Çandöken, E. (2008). *Aloe vera (L.) Burm. Fil. (Sarısabır) Ekstresinin Ve Bu Ekstreden Saflaştırılan Lektinin Antioksidan Aktivitesinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD Yüksek Lisans Tezi.
- Çandöken, E. (2016). *Aloe vera (L.) Burm. F. lektini üzerine biyokimyasal araştırmalar*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya ABD Doktora Tezi.
- Capasso, F., Borrelli, F., Capasso, R., Di Carlo, G., Izzo, A. A., Pinto, L., ... Longo, R. (1998). Aloe and its therapeutic use. *Phytotherapy Research*, 12, 124–127. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(1998\)12:1+<S124::AID-PTR271>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(1998)12:1+<S124::AID-PTR271>3.0.CO;2-X)



- Cardarelli, M., Roupael, Y., Pellizzoni, M., Colla, G., ve Lucini, L. (2017). Profile of bioactive secondary metabolites and antioxidant capacity of leaf exudates from eighteen Aloe species. *Industrial Crops and Products*, 108(November 2016), 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.017>
- Cellini, L., Di Bartolomeo, S., Di Campli, E., Genovese, S., Locatelli, M., ve Di Giulio, M. (2014). In vitro activity of Aloe vera inner gel against Helicobacter pylori strains. *Letters in Applied Microbiology*, 59(1), 43–48. <https://doi.org/10.1111/lam.12241>
- Chalaprawat, M. (1997). The hypoglycemic effects of Aloe vera in Thai diabetic patients. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(1), 3S-45S. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)87163-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)87163-6)
- Chandan, B. K., Saxena, A. K., Shukla, S., Sharma, N., Gupta, D. K., Suri, K. A., ... Singh, B. (2007). Hepatoprotective potential of Aloe barbadensis Mill. against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(3), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.01.008>
- Chang, X. L., Chen, B. Y., ve Feng, Y. M. (2011). Water-soluble polysaccharides isolated from skin juice, gel juice and flower of Aloe vera Miller. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 42(2), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2010.07.007>
- Chase, M. W., De Bruijn, A. Y., Cox, A. V., Reeves, G., Rudall, P. J., Johnson, M. A. T., ve Eguiarte, L. E. (2000). Phylogenetics of Asphodelaceae (Asparagales): An analysis of plastid rbcL and trnL-F DNA sequences. *Annals of Botany*, 86(5), 935–951. <https://doi.org/10.1006/anbo.2000.1262>
- Che, Q., Akao, T., Hattori, M., Kobashi, K., ve Namba, T. (1991). Isolation of a human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. *Planta Med.*, 57, 15–19.
- Chen, T., Wang, L., ve Hu, C. (2017). Treatment-related changes after short-term exposure of SD rats to Aloe vera whole-leaf freeze-dried powder. *International Journal of Experimental Pathology*, 98(5), 248–259. <https://doi.org/10.1111/iep.12242>
- Cheng, C., ve Dong, W. (2018). Aloe-Emodin Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Apoptosis in Colorectal Cancer Cells. *Medical Science Monitor*, 24, 6331–6339. <https://doi.org/10.12659/msm.908400>

- Chew, Y.-L., Al-Nema, M., ve Ong, V. W.-M. (2018). Management and treatment of atopic dermatitis with modern therapies, complementary and alternative medicines: a review. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18, 67–76. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s13596-018-0300-7>
- Chithra, P., Sajithlal, G. B., ve Chandrakasan, G. (1998a). Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 181, 71–76. <https://doi.org/10.1023/A:1006813510959>
- Chithra, P., Sajithlal, G. B., ve Chandrakasan, G. (1998b). Influence of Aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 59, 195–201. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00124-4)
- Chiu, T., Lai, W., Hsia, T., Yang, J., Lai, T., Wu, P., ... Yeh, C. (2009). Aloe-emodin Induces Cell Death through S-Phase Arrest and Caspase-dependent Pathways in Human Tongue Squamous Cancer SCC-4 Cells. *Anticancer Research*, 29, 4503–4512.
- Choi, H. C., Kim, S. J., Son, K. Y., Oh, B. J., ve Cho, B. L. (2013). Metabolic effects of Aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: Randomized controlled trial. *Nutrition*, 29(9), 1110–1114. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.015>
- Choi, S., ve Chung, M. H. (2003). A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. *Seminars in Integrative Medicine*, 1(1), 53–62. [https://doi.org/10.1016/S1543-1150\(03\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1543-1150(03)00005-X)
- Choi, S., Kim, K. W., Choi, J. S., Han, S. T., Park, Y. I., Lee, S. K., ... Chung, M. H. (2002). Angiogenic activity of  $\beta$ -sitosterol in the ischaemia/reperfusion-damaged brain of Mongolian gerbil. *Planta Medica*, 68, 330–335. <https://doi.org/10.1055/s-2002-26750>
- Choi, S. W., Son, B. W., Son, Y. S., Park, Y. I., Lee, S. K., ve Chung, M. H. (2001). The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *British Journal of Dermatology*, 145(4), 535–545. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04410.x>
- Choonhakarn, C., Busaracome, P., Sripanidkulchai, B., ve Sarakarn, P. (2008). The efficacy of Aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus : a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2008, 158, 573–577. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08370.x>

- Choonhakarn, C., Busaracome, P., Sripanidkulchai, B., ve Sarakarn, P. (2010). A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 168–172. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03377.x>
- Chung, M. H., ve Choi, S. W. (2016). Wound Healing Effect. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe (e-Book)* (s. 63–81). Springer.
- Cochrane. (2019). Cochrane Library Web Page. Erişim: May 8, 2019, from <https://www.cochranelibrary.com/search>
- Coelho, F. H., Salvadori, G., Rados, P. V., Magnusson, A., Danilevicz, C. K., Meurer, L., ve Martins, M. D. (2015). Topical Aloe Vera (*Aloe barbadensis* Miller) Extract Does Not Accelerate the Oral Wound Healing in Rats. *Phytotherapy Research*, 29(7), 1102–1105. <https://doi.org/10.1002/ptr.5352>
- Comparin, B. C., Santos, C. H. M. dos, Dourado, D. M., Reichel, P. M. G., Paola, R. S. de, ve Pontes, E. R. J. C. (2018). Treatment of rats anal fistula with glycerin Aloe barbadensis Miller extract. *Journal of Coloproctology*, 38(4), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.05.009>
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. (2007). *Final Report on the Safety Assessment of Aloe Andongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadosensis Flower Extract, Aloe Barbadosensis Leaf, Aloe Bar.* *International Journal of Toxicology*. Washington, USA. <https://doi.org/10.1080/10915810701351186>
- Cui, Y., Cheng, Y., Guo, Y., Xie, Y., Yao, W., Zhang, W., ve Qian, H. (2017). Evaluating the hepatoprotective efficacy of Aloe vera polysaccharides against subchronic exposure of aflatoxins B1. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 76, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2017.03.040>
- Cui, Y., Ye, Q., Wang, H., Li, Y., Yao, W., ve Qian, H. (2014). Hepatoprotective potential of Aloe vera polysaccharides against chronic alcohol-induced hepatotoxicity in mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(9), 1764–1771. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6489>
- Dagne, E., Bisrat, D., Viljoen, A., ve Van Wyk, B.-E. (2000). Chemistry of Aloe Species. *Current Organic Chemistry*, 4(10), 1055–1078.

<https://doi.org/10.2174/1385272003375932>

- Dal'Bel, S. E., Gaspar, L. R., Gonçalves, P. M. B., ve Campos, M. (2006). Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Research and Technology*, 12(4), 241–246. <https://doi.org/10.1111/j.0909-752X.2006.00155.x>
- Dat, A. D., Poon, F., Pham, K. B., ve Doust, J. (2012). Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.*, (2), CD008762. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008762.pub2>. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
- Datta, A. K., Mandal, A., Silva, J. A. T., Saha, A., Paul, R., Sengupta, S., ... Halder, S. (2012). An updated overview on Aloe Vera (L.) Burm. f. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 6(1), 1–11.
- Daud, M. M., Ibrahim, M. J., Froemming, G. R. A., ve Hasani, N. A. H. (2011). The anti proliferative effect of Aloin and Aloe emodin on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells (Poster). *Poster Session I. Biology/Pathology/Basic Research*, (March), S22. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(11\)70065-0](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(11)70065-0)
- Davis, P. (1984). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 8. Edinburgh University Press*. Edinburgh.
- Dehdari, S., Hajimehdipour, H., Esmaili, S., Choopani, R., ve Mortazavi, S. A. (2018). Traditional and modern aspects of hemorrhoid treatment in Iran: A review. *Journal of Integrative Medicine*, 16(2), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.01.002>
- Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., ve Şener, B. (2007). *Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografıları."* *Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografıları."* Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Dhanabal, S. P., Priyanka Dwarampudi, L., Muruganatham, N., ve Vadivelan, R. (2012). Evaluation of the antipsoriatic activity of Aloe vera leaf extract using a mouse tail model of psoriasis. *Phytotherapy Research*, 26, 617–619. <https://doi.org/10.1002/ptr.3589>
- Durusoy, Ç., ve Ulusal, B. (2007). Dermatolojide Bitkisel Tedavi-Fitoterapi. *Türk Dermatoloji Dergisi*, (1), 47–50.
- Efe, A. (1991). Botanikte İsimlendirme (Nomenklatür). *İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi*

*Dergisi*, 41(3–4), 61–68.

- Ehsani, M., Amin Marashi, M., Zabihi, E., Issazadeh, M., ve Khafri, S. (2013). A Comparison between Antibacterial Activity of Propolis and Aloe vera on *Enterococcus faecalis* (an In Vitro Study). *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2(3), 110–117. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24551800><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3920536>
- El-Shemy, H., Aboul-Soud, M., Aboul-Enein, K., Nassr-Allah, A., Kabash, A., ve Yagi, A. (2010). Antitumor Properties and Modulation of Antioxidant Enzymes Activity by Aloe vera Leaf Active Principles Isolated via Supercritical Carbon Dioxide Extraction. *Current Medicinal Chemistry*, 17(2), 129–138. <https://doi.org/10.2174/092986710790112620>
- EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2016). *Assessment report on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus*. London.
- EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2017). *European Union herbal monograph on Aloe barbadensis Mill . and on Aloe ( various species , mainly Aloe ferox Mill . and its hybrids ), folii succus siccatus*. London.
- ESCOP Monographs. (2014). *Aloe barbadensis (Barbados Aloes)*. (Simon Mills ve R. Hutchins, Eds.), *ESCOP Monographs (Online series)*. Exeter, UK: ESCOP. Erişim: [www.escop.com](http://www.escop.com)
- Eshghi, F., Hosseinimehr, S. J., Rahmani, N., Khademloo, M., Norozi, M. S., ve Hojati, O. (2010). Effects of Aloe vera Cream on Posthemorrhoidectomy Pain and Wound Healing: Results of a Randomized, Blind, Placebo-Control Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(6), 647–650. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0428>
- Eshun, K., ve He, Q. (2004). Aloe Vera: A Valuable Ingredient for the Food, Pharmaceutical and Cosmetic Industries - A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(2), 91–96. <https://doi.org/10.1080/10408690490424694>
- Esua, M. F., ve Rauwald, J. W. (2006). Novel bioactive maloyl glucans from Aloe vera gel: Isolation, structure elucidation and in vitro bioassays. *Carbohydrate Research*, 341, 355–364. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.11.022>

- European Food Safety Authority (EFSA). (2009). *EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic , addictive , psychotropic or other substances of concern. EFSA Journal* (Vol. 7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.281>.
- European Food Safety Authority (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* (Vol. 10). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2663>
- European Medicines Agency. (2017). *Herbal medicine: summary for the public (Aloes)*. London.
- European Pharmacopoeia Commission. (2008). *European Pharmacopoeia 7.0*. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines ve HealthCare.
- Fani, M., ve Kohanteb, J. (2012). Inhibitory activity of Aloe vera gel on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria. *Journal of Oral Science*, *54*(1), 15–21. <https://doi.org/10.2334/josnurd.54.15>
- Farahnik, B., Sharma, D., Alban, J., ve Sivamani, R. K. (2017). Topical Botanical Agents for the Treatment of Psoriasis: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, *18*, 451–468. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0266-0>
- Farrugia, C.-J. E., Burke, E. S., Haley, M. E., Bedi, K. T., ve Gandhi, M. A. (2019). The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, *35*(January), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.01.013>
- Femenia, A., Sanchez, E. S., Simal, S., ve Rossello, C. (1999). Compositional features of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) plant tissues. *Carbohydrate Polymers*, *39*, 109–117.
- Ferreira, E. B., Vasques, C. I., Gadia, R., Chan, R. J., Guerra, E. N. S., Mezzomo, L. A., ... dos Reis, P. E. D. (2017). Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, *25*, 1001–1011. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3521-7>
- Ferreira, M., Teixeira, M., Silva, E., ve Selores, M. (2007). Allergic contact dermatitis to Aloe vera. *Contact Dermatitis*, *57*, 278–279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01118.x>

- Ferro, V. A., Bradbury, F., Cameron, P., Shakir, E., Rahman, S. R., ve Stimson, W. H. (2003). In Vitro Susceptibilities of *Shigella flexneri* and *Streptococcus pyogenes* to Inner Gel of *Aloe barbadensis* Miller. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 1137–1139. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.3.1137>
- Finberg, M. J., Muntingh, G. L., ve Rensburg, C. E. J. (2015). A comparison of the leaf gel extracts of *Aloe ferox* and *Aloe vera* in the topical treatment of atopic dermatitis in Balb/c mice. *Inflammopharmacology*, 23, 337–341. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0251-2>
- Flores-López, M. L., Romaní, A., Cerqueira, M. A., Rodríguez-García, R., Jasso de Rodríguez, D., ve Vicente, A. A. (2016). Compositional features and bioactive properties of whole fraction from *Aloe vera* processing. *Industrial Crops and Products*, 91, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.07.011>
- Foster, M., Hunter, D., ve Samman, S. (2011). Evaluation of the Nutritional and Metabolic Effects of *Aloe vera*. In I. F. F. Benzie ve S. Wachtel-Galor (Eds.), *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects (e-Book)* (2. baskı, s. 37–54). CRC Press. Erişim: <http://file.zums.ac.ir/ebook>
- Fox, L. T., Mazumder, A., Dwivedi, A., Gerber, M., du Plessis, J., ve Hamman, J. H. (2017). In vitro wound healing and cytotoxic activity of the gel and whole-leaf materials from selected aloe species. *Journal of Ethnopharmacology*, 200(January), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.017>
- Furkan, M., Alam, M. T., Rizvi, A., Khan, K., Ali, A., Shamsuzzaman, ve Naeem, A. (2017). Aloe emodin, an anthroquinone from *Aloe vera* acts as an anti aggregatory agent to the thermally aggregated hemoglobin. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 179, 188–193. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.02.014>
- Gabriel, N. N., Qiang, J., He, J., Ma, X. Y., Kpundeh, M. D., ve Xu, P. (2015). Dietary *Aloe vera* supplementation on growth performance, some haemato-biochemical parameters and disease resistance against *Streptococcus iniae* in tilapia (GIFT). *Fish and Shellfish Immunology*, 44(2), 504–514. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.03.002>
- Gao, Y., Kuok, K. I., Jin, Y., ve Wang, R. (2018). Biomedical applications of *Aloe vera*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–13.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1496320>

- Garcia-Orue, I., Gainza, G., Gutierrez, F. B., Aguirre, J. J., Evora, C., Pedraz, J. L., ... Igartua, M. (2017). Novel nanofibrous dressings containing rhEGF and Aloe vera for wound healing applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 523(2), 556–566. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.006>
- Gautam, S., ve Awasthi, P. (2007). Nutrient composition and physico-chemical characteristics of Aloe vera (*Aloe barbadensis*) powder. *Food Sci Technol*, 44(2), 224 – 228.
- Georgescu, M., Marinas, O., Popa, M., Stan, T., Lazar, V., Bertesteanu, S. V., ve Chifiriuc, M. C. (2016). Natural Compounds for Wound Healing. In *Worldwide Wound Healing - Innovation in Natural and Conventional Methods* (s. 61–89). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/711>
- Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy). (2018). Erişim: 8 Nisan 2018, <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?2518>
- Ghayempour, S., Montazer, M., ve Mahmoudi Rad, M. (2016). Encapsulation of Aloe Vera extract into natural Tragacanth Gum as a novel green wound healing product. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.08.076>
- Ghosh, A. K., Banerjee, M., Mandal, T. K., Mishra, A., ve Bhowmik, M. K. (2011). A Study on Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Aloe in Wistar Rats. *Pharmacologyonline*, 1, 1098–1108.
- Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü. (2018). *Aloe vera (L.) Burm. f.'nin Yapraklarından Elde Edilen Aloe Vera Jel ve Renksizleştirilmiş Yaprak Usaresi'nin Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş*.
- Gopinathan, S., ve Rameela, N. (2014). Anti-ulcer activity of aloe vera juice and aloe vera and amla fruit combined juice in ethanol induced ulcerated rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6), 190–197.
- Goudarzi, M., Fazeli, M., Azad, M., Seyedjavadi, S. S., ve Mousavi, R. (2015). Aloe vera Gel: Effective Therapeutic Agent against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Recovered from Burn Wound Infections. *Chemotherapy Research and Practice*, 2015, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2015/639806>



- Government of Canada. (2008a). Monograph: Aloe - Oral (Health Canada). Erişim: 18 Kasım 2018, <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=31velang=eng>
- Government of Canada. (2008b). Monograph: Aloe (Health Canada). Erişim: 18 Kasım 2018, <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=32velang=eng>
- Grace, O. M., Buerki, S., Symonds, M. R. E., Forest, F., Van Wyk, A. E., Smith, G. F., ... Rønsted, N. (2015). Evolutionary history and leaf succulence as explanations for medicinal use in aloes and the global popularity of Aloe vera. *BMC Evolutionary Biology*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0291-7>
- Groom, Q. J., ve Reynolds, T. (1986). Barbaloin in Aloe Species. *Planta Medica*, 53(4), 345–348.
- Gruenwald, J., Brendler, T., ve Jaenicke, C. (2000). *Physician's Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines: Herbal Monographs*. (T. Fleming, Ed.), Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(99\)80323-2](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(99)80323-2)
- Güler, R. (2010). *Aloe vera Jel'in Genotoksik Etkisinin Araştırılması*. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji ABD Yüksek Lisans Tezi.
- Gullón, B., Gullón, P., Tavaría, F., Alonso, J. L., ve Pintado, M. (2015). In vitro assessment of the prebiotic potential of Aloe vera mucilage and its impact on the human microbiota. *Food and Function*, 6(2), 525–531. <https://doi.org/10.1039/c4fo00857j>
- Guo, X., ve Mei, N. (2016). Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 34(2), 77–96. <https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., ve Roufogalis, B. D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: An overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0254-9>
- Gupta, V. K., Siddiqi, N. J., Ojha, A. K., ve Sharma, B. (2019). Hepatoprotective effect of Aloe vera against cartap- and malathion-induced toxicity in Wistar rats. *Journal of Cellular Physiology*, (February), jcp.28466. <https://doi.org/10.1002/jcp.28466>

- Gushiken, L. F., Beserra, F. P., Rozza, A. L., Bérnago, P. L., Bérnago, D. A., ve Pellizzon, C. H. (2016). Chemical and biological aspects of extracts from medicinal plants with antidiabetic effects. *Review of Diabetic Studies*, 13(2–3), 96–112. <https://doi.org/10.1900/RDS.2016.13.96>
- Gutterman, Y., ve Chauser-Volfson, E. (2000a). Peripheral defence strategy: Variation of barbaloin content in the succulent leaf parts of *Aloe arborescens* Miller (Liliaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 132, 385–395. <https://doi.org/10.1006/bojl.1999.0276>
- Gutterman, Y., ve Chauser-Volfson, E. (2000b). The distribution of the phenolic metabolites barbaloin, aloeresin and aloenin as a peripheral defense strategy in the succulent leaf parts of *Aloe arborescens*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 28, 825–838. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(99\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(99)00129-5)
- Habtemariam, S. (2017). Could We Really Use *Aloe vera* Food Supplements to Treat Diabetes? Quality Control Issues. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/4856412>
- Haddad, P., Amouzgar-Hashemi, F., Samsami, S., Chinichian, S., ve Oghabian, M. A. (2013). *Aloe vera* for prevention of radiation-induced dermatitis: A self-controlled clinical trial. *Current Oncology*, 20, 345–348. <https://doi.org/10.3747/co.20.1356>
- Hajheydari, Z., Saeedi, M., Morteza-Semnani, K., ve Soltani, A. (2014). Effect of *Aloe vera* topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 25(2), 123–129. <https://doi.org/10.3109/09546634.2013.768328>
- Halder, S., Mehta, A. K., ve Mediratta, P. K. (2013). *Aloe vera* improves memory and reduces depression in mice. *Nutritional Neuroscience*, 16(6), 250–254. <https://doi.org/10.1179/1476830512y.0000000050>
- Hamman, J. H. (2008). Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules*, 13(8), 1599–1616. <https://doi.org/10.3390/molecules13081599>
- Haque, M. Z., Islam, M. B., Jalil, M. A., ve Shafique, M. Z. (2014). Proximate Analysis of *Aloe vera* Leaves. *IOSR Journal of Applied Chemistry Ver. 1*, 7(6), 36–40. Erişim: [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org)
- Hashemi, S. A., Madani, S. A., ve Abediankenari, S. (2015). The review on properties of *aloe*

vera in healing of cutaneous wounds. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/714216>

Hassani, L., Nafis, A., Kasrati, A., Azmani, A., ve Ouhdouch, Y. (2018). Endophytic actinobacteria of medicinal plant Aloe vera: Isolation, antimicrobial, antioxidant, cytotoxicity assays and taxonomic study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(10), 513–518. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.244160>

Hattori, M., Kanda, T., Shu, Y., Akao, T., Kobashi, K., ve Namba, T. (1988). Metabolism of Barbaloin by Intestinal Bacteria. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 36(11), 4462–4466.

Hegggers, J. P., Kucukcelebi, A., Listengarten, D., Stabenau, J., Ko, F., Broemeling, L. D., ... Winters, W. D. (1996). Beneficial Effect of Aloe on Wound Healing in an Excisional Wound Model. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2(2), 271–277. <https://doi.org/10.1089/acm.1996.2.271>

Heggie, S. B., Bryant, G. P., Tripcony, L., Keller, J., Rose, P. M., Glendenning, M., ve Heath, J. (2002). A Phase III Study on the Efficacy of Topical Aloe Vera Gel on Irradiated Breast Tissue. *Cancer Nursing*, 25(6), 442–451.

Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., ve Williamson, E. (2012a). Chapter 2: Pharmacognosy and its history: people, plants and natural products. In *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy (e-Book)* (2. baskı, s. 10–22). Elsevier.

Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., ve Williamson, E. (2012b). Chapter 4: Families yielding important phytopharmaceuticals. In *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy (e-Book)* (s. 35–59). Elsevier.

Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Kobra, R., ve Aminiyan, A. (2019). The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound : A Systematic Review. *Iran J Med Sci*, 44(1), 1–9.

Heng, H. C., Zulfakar, M. H., ve Ng, P. Y. (2018). Pharmaceutical Applications of Aloe vera. *Indonesian J. Pharm.*, 29(3), 101–116. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss3pp101>

Henry, R. (1979). An updated review of Aloe vera. *Cosmetics ve Toiletries*, 94(6), 42–46.

Herlihy, J. T., Bertrand, H. A., Kim, J. D., Ikeno, Y., ve Yu, B. P. (1998). Effects of Aloe vera ingestion in the rat. I. growth, food and fluid intake and serum chemistry. *Phytotherapy Research*, 12, 183–188. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-)

1573(199805)12:3<183::AID-PTR219>3.0.CO;2-Q

- Hong, S. W., Chun, J., Park, S., Lee, H. J., Im, J. P., ve Kim, J. S. (2018). Aloe vera Is Effective and Safe in Short-term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(4), 528–535. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.044>
- Hoopfer, D., Holloway, C., Gabos, Z., Alidrisi, M., Chafe, S., Krause, B., ... Severin, D. (2015). Three-arm randomized phase III trial: Quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy. *Clinical Breast Cancer*, 15(3), 181-190.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.12.006>
- Hormozi, M., Assaei, R., ve Boroujeni, M. B. (2017). The effect of aloe vera on the expression of wound healing factors (TGFβ1 and bFGF) in mouse embryonic fibroblast cell: In vitro study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 88, 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.095>
- Hu, Y., Xu, J., ve Hu, Q. (2003). Evaluation of Antioxidant Potential of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(26), 7788–7791. <https://doi.org/10.1021/jf034255i>
- Huseini, H. F., Kianbakht, S., Hajiaghaee, R., ve Dabaghian, F. H. (2012). Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Medica*, 78, 311–316. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280474>
- IARC Monographs*. (2015) ((Online), Vol. 108). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). Erişim: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol108/mono108-01.pdf>
- Ikeno, Y., Hubbard, G. B., Lee, S., Yu, B. P., ve Herlihy, J. T. (2002). The Influence of Long-term Aloe vera Ingestion on Age-related Disease in Male Fischer 344 Rats. *Phytotherapy Research*, 16, 712–718. <https://doi.org/10.1002/ptr.1022>
- Integrated Taxonomic Information System (ITIS) on-line database. (2018). Erişim: 29 Nisan 2018 [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSNvesearch\\_value=182653#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSNvesearch_value=182653#null)
- International Aloe Science Council (IASC). (2008). Aloe Scientific Primer. Erişim: 3 Nisan

- 2018, [www.iasc.org](http://www.iasc.org)
- International Aloe Science Council (IASC). (2009). IASC Labeling Guidance. Erişim: 3 Nisan 2018, [www.iasc.org](http://www.iasc.org)
- International Aloe Science Council (IASC). (2011). *Comments of the International Aloe Science Council (IASC) On the National Toxicology Program's Draft Report*. Silver Spring, MD. Erişim: [www.iasc.org](http://www.iasc.org)
- International Aloe Science Council (IASC). (2013). Aloe vera Quality Standard. Erişim: 3 Nisan 2018, <http://www.iasc.org>
- International Aloe Science Council (IASC). (2016). Processing methods for Aloe vera leaf. Erişim: 3 Nisan 2018, [www.iasc.org](http://www.iasc.org)
- International Aloe Science Council (IASC). (2018). The Taxonomy of Aloe vera. Erişim: 8 Nisan 2018, [http://www.iasc.org/Portals/19/Documents/OldSite/Aloe\\_Taxonomy.pdf?ver=2015-12-17-155236-340](http://www.iasc.org/Portals/19/Documents/OldSite/Aloe_Taxonomy.pdf?ver=2015-12-17-155236-340)
- Irani, P. S., ve Varaie, S. (2016). Comparison of the Effect of Aloe Vera Gel and Nitrofurazone 2% on Epithelialization and Granulation Tissue Formation Regarding Superficial Second-Degree Burns. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41(3), S3. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516662><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4955314>
- Ishii, Y., Hisayuki, T., ve Takino, Y. (1993). Rat selection test with respect to laxative activity induced by barbaloin. *Biol Pharm Bull*, 16(10), 1040–1046.
- Ishii, Y., Hisayuki, T., ve Takino, Y. (1994). Studies of Aloe v. mechanism of cathartic effect. *Biol. Pharm. Bull.*, 17(5), 651–653.
- Jain, S., Rathod, N., Nagi, R., Sur, J., Laheji, A., Gupta, N., ... Prasad, S. (2016). Antibacterial effect of Aloe vera gel against oral pathogens: An in-vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(11), ZC41–ZC44. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21450.8890>
- Jettanacheawchankit, S., Sasithanasate, S., Sangvanich, P., ve Banlunara, W. (2009). Full Paper Acemannan Stimulates Gingival Fibroblast Proliferation ; Expressions of Keratinocyte Growth Factor-1 , Vascular Endothelial Growth Factor , and Type I

Collagen ; and Wound Healing. *Journal of Pharmacological Sciences*, 109, 525–531.

Jithendra, P., Rajam, A. M., Kalaivani, T., Mandal, A. B., ve Rose, C. (2013). Preparation and characterization of Aloe vera blended Collagen-Chitosan composite scaffold for tissue engineering applications. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 5, 7291–7298. <https://doi.org/10.1021/am401637c>

Joseph, B., ve Raj, S. J. (2010). Pharmacognostic and phytochemical properties of Aloe vera linn - An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(2), 106–110.

Kahya, E. (2014). *İbn-i Sina: El-Kanun fi't-Tib (İkinci Kitap)* (3. baskı). Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Yayını.

Kaithwas, G., Singh, P., ve Bhatia, D. (2014). Evaluation of in vitro and in vivo antioxidant potential of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Drug and Chemical Toxicology*, 37(2), 135–143. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.834350>

Kammoun, M., Miladi, S., Ali, Y. Ben, Damak, M., Gargouri, Y., ve Bezzine, S. (2011). In vitro study of the PLA2 inhibition and antioxidant activities of Aloe vera leaf skin extracts. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 30. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-30>

Kanat, O., Ozet, A., ve Ataergin, S. (2006). Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur J Intern Med*, 17, 589.

Kang, M. C., Kim, S. Y., Kim, Y. T., Kim, E. A., Lee, S. H., Ko, S. C., ... Jeon, Y. J. (2014). In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from Aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel. *Carbohydrate Polymers*, 99, 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.091>

Kar, A., Panda, S., ve Bharti, S. (2002a). Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(2), 281–285. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00048-X)

Kar, A., Panda, S., ve Bharti, S. (2002b). Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *Journal of*

*Ethnopharmacology*, 81(2), 281–285. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00048-X)

Karamanoğlu, K. (1977). *Farmasötik Botanik* (2. Baskı). Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Kaur, M., Singh, J., Kamboj, S. S., ve Saxena, a K. (2011). Purification and characterization of a lectin from leaf pulp of Aloe vera ( L . ) BURM . F . *Journal of Pharmacy Research*, 4(7), 2441–2446.

Keshavarzi, Z., Rezapour, T. M., Vatanchian, M., Hesari, M. Z., Haghghi, H. N., Izanlu, M., ... Shahveisi, K. (2014). The effects of aqueous extract of Aloe vera leaves on the gastric acid secretion and brain and intestinal water content following acetic acid-induced gastric ulcer in male rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(2), 137–143.

Erişim:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050311><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4103709><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103709/>

Keyhanian, S., ve Stahl-Biskup, E. (2007). Phenolic constituents in dried flowers of Aloe vera (Aloe barbadensis) and their in vitro antioxidative capacity. *Planta Medica*, 73, 599–602. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967202>

Khorasani, G., Hosseinimehr, S. J., Azadbakht, M., Zamani, A., ve Mahdavi, M. R. (2009). Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: A randomized controlled study. *Surgery Today*, 39, 587–591. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-3944-y>

Kim, J., Lee, I. seok, Park, S., ve Choue, R. (2010). Effects of Scutellariae radix and Aloe vera gel extracts on immunoglobulin E and cytokine levels in atopic dermatitis NC/Nga mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 132, 529–532. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.049>

Kim, K., Kim, H., Kwon, J., Lee, S., Kong, H., Im, S. A., ... Kim, K. (2009). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine*, 16(9), 856–863. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.02.014>

Kıvçak, B. (Ed.). (2014). *Fitoterapi Droguları ve İlaçları*. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları.

- Klopper, R. R., van Wyk, A. E., ve Smith, G. F. (2010). Phylogenetic relationships in the family Asphodelaceae (Asparagales). *Biodiversity ve Ecology*, 3(6), 9–36. <https://doi.org/10.3354/dao02023>
- Koca, N., ve Karadeniz, F. (2003). Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32–37.
- Koch, A. (1996). Metabolism of aloin - The influence of nutrition. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14, 1335–1338.
- Koga, A. Y., Pereira, A. V., Lipinski, L. C., ve Oliveira, M. R. P. (2018). Evaluation of wound healing effect of alginate films containing Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Journal of Biomaterials Applications*, 32(9), 1212–1221. <https://doi.org/10.1177/0885328218754615>
- Krishnaveni, V., ve Aparna, B. (2014). Microencapsulation of copper enriched Aloe gel curative garment for atopic dermatitis. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13(4), 795–803.
- Kumar, S., Yadav, A., Yadav, M., ve Yadav, J. P. (2017). Effect of climate change on phytochemical diversity, total phenolic content and in vitro antioxidant activity of Aloe vera (L.) Burm.f. *BMC Research Notes*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2385-3>
- Kumar, S., ve Yadav, J. P. (2014). Ethnobotanical and pharmacological properties of Aloe vera: a review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(48), 1387–1398. <https://doi.org/10.5897/JMPR2014.5336x>
- Kuzuya, H., Shimpo, K., ve Beppu, H. (2004). Aloe lectins and their activities. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 103–125). CRC Press.
- Lalla, J. K., Nandedkar, S. Y., Paranjape, M. H., ve Talreja, N. B. (2001). Clinical trials of ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Ethnopharmacology*, 78, 99–102. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00323-3)
- Langmead, L. (2004a). Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19(5), 521–527. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x>
- Langmead, L. (2004b). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera



gel for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *19*(7), 739–747. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01902.x>

Lawrence, R., Tripathi, P., ve Jeyakumar, E. (2009). Isolation, purification and evaluation of antibacterial agents from Aloe vera. *Brazilian Journal of Microbiology*, *40*, 906–915.

Lee, J., Lee, M. S., ve Nam, K. W. (2014). Acute Toxic Hepatitis Caused by an Aloe Vera Preparation in a Young Patient: A Case Report with a Literature Review. *The Korean Journal of Gastroenterology*, *64*(1), 54. <https://doi.org/10.4166/kjg.2014.64.1.54>

Lee, M. C., Liao, J. Der, Huang, W. L., Jiang, F. Y., Jheng, Y. Z., Jin, Y. Y., ve Tseng, Y. S. (2014). Aloin-induced cell growth arrest, cell apoptosis, and autophagy in human non-small cell lung cancer cells. *Biomarkers and Genomic Medicine*, *6*, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.08.005>

Lee, S., Do, S.-G., Kim, S. Y., Kim, J., Jin, Y., ve Lee, C. H. (2012). Mass Spectrometry-Based Metabolite Profiling and Antioxidant Activity of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) in Different Growth Stages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*, 11222–11228. <https://doi.org/10.1021/jf3026309>

Lee, W., Yang, S., Lee, C., Park, E. K., Kim, K. M., Ku, S. K., ve Bae, J. S. (2019). Aloin reduces inflammatory gene iNOS via inhibition activity and p-STAT-1 and NF-κB. *Food and Chemical Toxicology*, *126*(January), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.025>

Li, Q., Wen, J., Yu, K., Shu, Y., He, W., Chu, H., ... Ge, C. (2018). Aloe-emodin induces apoptosis in human oral squamous cell carcinoma SCC15 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *18*(296), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2353-z>

Liu, R. H. (2004). Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *American Society for Nutritional Sciences*, *134*, 3479–3485. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3479S>

López, A., De Tangil, M. S., Vega-Orellana, O., Ramírez, A. S., ve Rico, M. (2013). Phenolic constituents, antioxidant and preliminary antimycoplasmic activities of leaf skin and flowers of Aloe vera (*L.*) *Burm. f.* (syn. *A. barbadensis* Mill.) from the Canary Islands (Spain). *Molecules*, *18*, 4942–4954.

<https://doi.org/10.3390/molecules18054942>

- López, Z., Femenia, A., Núñez-Jinez, G., Salazar Zúñiga, M. N., Cano, M. E., Espino, T., ve Knauth, P. (2019). In Vitro Immunomodulatory Effect of Food Supplement from Aloe vera . *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/5961742>
- López, Z., Núñez-Jinez, G., Avalos-Navarro, G., Rivera, G., Salazar-Flores, J., Ramírez, J. A., ... Knauth, P. (2017). Antioxidant and cytotoxicological effects of Aloe vera food supplements. *Journal of Food Quality*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7636237>
- Luta, G., ve McAnalley, B. (2005). Aloe vera: chemical composition and methods used to determine its presence in commercial products. *Glyco Sci Nutr*, 6(4), 1–12.
- Ma, J. Y., Sun, Y. N., Kim, Y. H., Kang, J. S., Yang, S. Y., ve Li, W. (2015). Isolation and identification of chromone and pyrone constituents from Aloe and their anti-inflammatory activities. *Journal of Functional Foods*, 21, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.12.026>
- Maan, A. A., Nazir, A., Khan, M. K. I., Ahmad, T., Zia, R., Murid, M., ve Abrar, M. (2018). The therapeutic properties and applications of Aloe vera: A review. *Journal of Herbal Medicine*, 12, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.01.002>
- Maenthaisong, R., Chaiyakunapruk, N., Niruntraporn, S., ve Kongkaew, C. (2007). The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: A systematic review. *Burns*, 33, 713–718. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.10.384>
- Mahor, G., ve Ali, S. A. (2016). Recent update on the medicinal properties and use of Aloe vera in the treatment of various ailments. *Biosci. Biotech. Res. Comm.*, 9(2), 273–288. <https://doi.org/2321-4007>
- Malekhosseini, A., Ghaffar zadegan, R., Alizadeh, S. A., Ghaffar zadegan, R., Agaei, R. H., ve Ahmadlou, M. (2013). Effect of aloe vera gel, compared to 1% silver sulfadiazine cream on second-degree burn wound healing. *Complementary Medicine Journal of Faculty of Nursing ve Midwifery*, 3(1), 418–428.
- Manna, S., ve H. McAnalley, B. (1993). Determination of the position of the O-acetyl group in a  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  4)-mannan (acemannan) from Aloe barbardensis Miller. *Carbohydrate Research*, 241, 317–319. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0008->

- Mansour, G., Ouda, S., Shaker, A., ve Abdallah, H. M. (2014). Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 43(6), 405–409. <https://doi.org/10.1111/jop.12130>
- Mansouri, P., Haghighi, M., Beheshtipour, N., ve Ramzi, M. (2016). Aloe vera improves chemotherapy-induced stomatitis The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *IJCBNM*, 4(2), 119–126.
- Manvitha, K., ve Bidya, B. (2014). Aloe vera: A valuable wonder plant for food, medicine and cosmetic use - a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(5), 85–88.
- Mascolo, N., Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Carlo, G. Di, Sautebin, L., ve Capasso, F. (2004). Healing Powers of Aloes. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 222–251). CRC Press.
- Mazzarello, V., Donadu, M., Ferrari, M., Piga, G., Usai, D., Zanetti, S., ve Sotgiu, M. A. (2018). Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 10, 175–181. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S180474>
- Mehta, I. (2017). History of Aloe vera (A Magical Plant). *IOSR Journal Of Humanities And Social Science (IOSR-JHSS)*, 22(8), 21–24. <https://doi.org/10.9790/0837-2208162124>
- Mentreddy, S., Mohamed, A., ve Rimando, A. (2005). Medicinal plants with hypoglycemic/anti-hyperglycemic properties: A review. In *Association for the Advancement of Industrial Crops Conference* (s. 341–353). Erişim: <http://naldc.nal.usda.gov/download/45708/PDF>
- Merchant, T. E., Bosley, C., Smith, J., Baratti, P., Pritchard, D., Davis, T., ... Xiong, X. (2007). A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and aloe vera-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients. *Radiation Oncology*, 2(45), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-2-45>

- Minjares-Fuentes, R., Femenia, A., Comas-Serra, F., ve Rodríguez-González, V. M. (2018). Compositional and structural features of the main bioactive polysaccharides present in the Aloe vera plant. *Journal of AOAC International*, 101(6), 1711–1719. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0119>
- Miranda, M., Maureira, H., Rodríguez, K., ve Vega-Gálvez, A. (2009). Influence of temperature on the drying kinetics, physicochemical properties, and antioxidant capacity of Aloe Vera (*Aloe Barbadensis* Miller) gel. *Journal of Food Engineering*, 91(2), 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.09.007>
- Miroddi, M., Navarra, M., Calapai, F., Mancari, F., Giofrè, S. V., Gangemi, S., ve Calapai, G. (2015). Review of clinical pharmacology of Aloe vera L. in the treatment of psoriasis. *Phytotherapy Research*, 29, 648–655. <https://doi.org/10.1002/ptr.5316>
- Misawa, E., Tanaka, M., Nabeshima, K., Nomaguchi, K., Yamada, M., Toida, T., ve Iwatsuki, K. (2012). Administration of Dried Aloe vera Gel Powder Reduced Body Fat Mass in Diet-Induced Obesity (DIO) Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 58, 195–201. <https://doi.org/10.3177/jnsv.58.195>
- Misawa, E., Tanaka, M., Nomaguchi, K., Yamada, M., Toida, T., Takase, M., ... Kawada, T. (2008). Administration of phytosterols isolated from Aloe vera gel reduce visceral fat mass and improve hyperglycemia in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. *Obesity Research and Clinical Practice*, 2(4), 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2008.06.002>
- Moghbel, A., Ghalambor, A., ve Allipanah, S. (2007). Wound healing and toxicity evaluation of Aloe Vera cream on outpatients with second degree burns. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.05.586>
- Molazem, Z., Mohseni, F., Younesi, M., ve Keshavarzi, S. (2014). Aloe Vera Gel and Cesarean Wound Healing; A Randomized Controlled Clinical Trial. *Global Journal of Health Science*, 7(1), 203–209. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p203>
- Moniruzzaman, M., Rokeya, B., Ahmed, S., Bhowmik, A., Khalil, I., ve Gan, S. H. (2012). In Vitro Antioxidant Effects of Aloe barbadensis Miller Extracts and the Potential Role of These Extracts as Antidiabetic and Antilipidemic Agents on Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Model Rats. *Molecules*, 17, 12851–12867. <https://doi.org/10.3390/molecules171112851>

- Moon, E. J., Lee, Y. M., Lee, O. H., Lee, M. J., Lee, S. K., Chung, M. H., ... Kim, K. W. (1999). A novel angiogenic factor derived from Aloe vera gel:  $\beta$ -sitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis*, 3, 117–123. <https://doi.org/10.1023/A:1009058232389>
- Morgan, M., Bone, K., Mills, S., ve McMillan, J. (2005). Aloe. Safety monograph. In S. Mills ve K. Bone (Eds.), *The essential guide to herbal safety* (s. 233–240). St. Louis (MO), USA: Elsevier Churchill Livingstone.
- Moriyama, M., Moriyama, H., Uda, J., Kubo, H., Nakajima, Y., Goto, A., ... Hayakawa, T. (2016). Beneficial Effects of the Genus Aloe on Wound Healing, Cell Proliferation, and Differentiation of Epidermal Keratinocytes. *PLoS ONE*, 11(10), 1–15.
- Motykie, G. D., Obeng, M. K., ve Heggors, J. P. (2004). Aloe vera in wound healing. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 252–263). CRC Press.
- Mulu, T., Teshale, F., Gameda, S., ve Sahu, O. (2015). Medicated Evaluation of Aloe Vera: Overview on Characteristics and Application. *World Journal of Nutrition and Health*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.12691/jnh-3-1-1>
- Nair, G. R. (2016). Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(8), ZE01–ZE07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18142.8222>
- Najafian, Y., Khorasani, Z. M., Najaf najafi, M., Hamed, S., Mahjour, M., ve Feyzabadi, Z. (2018). Efficacy of Aloe vera/ Plantago major gel in Diabetic Foot Ulcer: a randomized double-blind clinical trial. *Current Drug Discovery Technologies*, 15, 2018–2019. <https://doi.org/10.2174/1570163815666180115093007>
- Nandal, U., ve Bhardwaj, R. L. (2012). Aloe vera for human nutrition, health and cosmetic use -A review. *International Research Journal of Plant Science*, 3(3), 38–46. Erişim: <http://www.interestjournals.org/IRJPS>
- Nartop, P. (2017). Use of biosynthetic silver nanoparticles in the surface sterilization of *Pyraecanthus coccineus* stem explants. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 23(6), 759–761. <https://doi.org/10.5505/pajes.2016.04809>
- National Toxicology Program. (2010). *NTP Technical Report on the Photocarcinogenesis Study of in SKH-1 Mice ( Simulated Solar Light and Topical Application Study )*. U.S. North Carolina.
- National Toxicology Program. (2013). *NTP Technical Report on the toxicology and*

*carcinogenesis studies of a noncolorized whole leaf extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). National Institutes of Health Publication. U.S. North Carolina. <https://doi.org/24042237>*

National Toxicology Program. (2016). *Aloe vera Fact Sheet*. Erişim: [https://www.niehs.nih.gov/health/materials/aloe\\_vera\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/health/materials/aloe_vera_508.pdf)

NCCIH. (2016). Aloe Vera. Erişim: 16 Nisan 2019, <https://nccih.nih.gov/health/aloevera>

Nejatzadeh-Barandozi, F. (2013). Antibacterial activities and antioxidant capacity of Aloe vera. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 3(5), 1–8. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-3-5>

Newton, L. E. (2004). Aloes in habitat. In T. Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 19–30). CRC Press.

Ni, Y., Turner, D., Yates, K. M., ve Tizard, I. (2004). Isolation and characterization of structural components of Aloe vera L. leaf pulp. *International Immunopharmacology*, 4(14 SPEC.ISS.), 1745–1755. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.006>

Ni, Yawei, ve Tizard, I. R. (2004). Analytical methodology: the gel-analysis of aloe pulp and its derivatives. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 126–141). CRC Press.

Ni, Yawei, Yates, K. M., ve Tizard, I. R. (2004). Aloe polysaccharides. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 90–102). CRC Press.

Norwegian Food Safety Authority. (2013). *Risk Profile Aloe vera*.

Obeng, M. K., Motykie, G. D., Dastgir, A., McCauley, R. L., ve Heggors, J. P. (2004). Aloe vera in thermal and frostbite injuries. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 264–277). CRC Press.

Odes, H. S., ve Madar, Z. (1991). A double-blind trial of a celandin, aloe vera and psyllium laxative preparation in adult patients with constipation. *Digestion*, 49, 65–71. Erişim: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/505/CN-00082505/frame.html>

Okyar, A., Can, A., Akev, N., Baktir, G., ve Sutlupinar, N. (2001). Effect of Aloe vera leaves on blood glucose level in type I and type II diabetic rat models. *Phytotherapy Research*, 15(2), 157–161. <https://doi.org/10.1002/ptr.719>

- Olsen, D. L., Raub, W., Bradley, C., Johnson, M., Macias, J. L., Love, V., ve Markoe, A. (2001). The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncology Nursing Forum*, 28(3), 543-547 5p. <https://doi.org/10.1002/mmnd.19810280107>
- Ozsoy, N., Candoken, E., ve Akev, N. (2009). Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid,  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol in Aloe vera. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(2), 99–106.
- Paez, A., Michael Gebre, G., Gonzalez, M. E., ve Tschaplinski, T. J. (2000). Growth, soluble carbohydrates, and aloin concentration of Aloe vera plants exposed to three irradiance levels. *Environmental and Experimental Botany*, 44(2), 133–139. [https://doi.org/10.1016/S0098-8472\(00\)00062-9](https://doi.org/10.1016/S0098-8472(00)00062-9)
- Pan, Q., Pan, H., Lou, H., Xu, Y., ve Tian, L. (2013). Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell International*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-69>
- Panahi, Y. (2015a). Comparative trial of Aloe vera / olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. *Journal of Wound Care*, 24(10), 62–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.10.459>
- Panahi, Y. (2015b). Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 35(6), 632–636. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(15\)30151-5](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(15)30151-5)
- Panahi, Yunes, Sharif, M. R., Sharif, A., Beiraghdar, F., Zahiri, Z., Amirchoopani, G., ... Sahebkar, A. (2012). A Randomized Comparative Trial on the Therapeutic Efficacy of Topical Aloe vera and Calendula officinalis on Diaper Dermatitis in Children. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1100/2012/810234>
- Pandey, A., ve Singh, S. (2016). Aloe Vera: A Systematic Review of its Industrial and Ethno-Medicinal Efficacy. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 5(1), 21–33.
- Pandey, D. K., Malik, T., ve Banik, R. M. (2012). Quantitative estimation of barbaloin in Aloe vera and its commercial formulations by using HPTLC. *Int. J. Med. Arom. Plants*, 2(3), 2249–4340. Erişim: <http://www.openaccessscience.com>

- Pandey, R., ve Mishra, A. (2010). Antibacterial activities of crude extract of Aloe barbadensis to clinically isolated bacterial pathogens. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 160, 1356–1361. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8577-0>
- Pandiri, A. R., Sills, R. C., Hoenerhoff, M. J., Peddada, S. D., Ton, T.-V. T., Boudreau, M. D., ... Walker, N. J. (2011). Aloe vera Non-Decolorized Whole Leaf Extract-Induced Large Intestinal Tumors in F344 Rats Share Similar Molecular Pathways with Human Sporadic Colorectal Tumors. *Toxicologic Pathology*, 39, 1065–1074. <https://doi.org/10.1177/0192623311422081>
- Pandit, A., Vaidya, D., ve Chauhan, N. (2016). Biochemical Activity , Functional Properties and Texture Profiling of Non-bitter and Bitter Type Aloe vera Gel. *Intl. J. Food. Ferment. Technol.*, 6(1), 121–127. <https://doi.org/10.5958/2277-9396.2016.00034.9>
- Park, C. H., Son, H. U., Yoo, C. Y., ve Lee, S. H. (2017). Low molecular-weight gel fraction of aloe vera exhibits gastroprotection by inducing matrix metalloproteinase-9 inhibitory activity in alcohol-induced acute gastric lesion tissues. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 2110–2115. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1371770>
- Park, J. H., ve Kwon, S. W. (2006). Chemical Components of Aloe and Its Analysis. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe (e-Book)* (s. 19–20). Springer.
- Park, M. K., Park, J. H., Kim, N. Y., Shin, Y. G., Choi, Y. S., Gyun, J., ... Lee, S. K. (1998). Analysis of 13 phenolic compounds in Aloe species by high performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*, 9, 186–191.
- Park, Y. I. (2006). Skin whitening effect. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe (e-Book)* (s. 127–135). Springer. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000129356.81281.0c>
- Park, Y. I., ve Lee, S. K. (Eds.). (2006). *New Perspectives on Aloe (e-Book)*. Springer.
- Park, Y., ve Son, B. (2006). Proteins in Aloe. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe (e-Book)* (s. 35–36). Springer. Erişim: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Aloe\\_vera#cite\\_note-brun-1](https://fr.wikipedia.org/wiki/Aloe_vera#cite_note-brun-1)
- Parlati, L., Voican, C. S., Perlemuter, K., ve Perlemuter, G. (2017). Aloe vera-induced acute liver injury: A case report and literature review. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 41(4), e39–e42.



<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.10.002>

- Paulsen, E., Korsholm, L., ve Brandrup, F. (2005). A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19, 326–331. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.01186.x>
- Peng, S. Y., Norman, J., Curtin, G., Corrier, D., McDaniel, H. R., ve Busbee, D. (1991). Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, Acemannan. *Molecular Biotherapy*, 3(2), 79–87.
- Pereira, G. G., Guterres, S. S., Balducci, A. G., Colombo, P., ve Sonvico, F. (2014). Polymeric Films Loaded with Vitamin E and Aloe vera for Topical Application in the Treatment of Burn Wounds . *BioMed Research International*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/641590>
- Pothuraju, R., Sharma, R., Rather, S., ve Singh, S. (2016). Comparative evaluation of anti-obesity effect of Aloe vera and *Gymnema sylvestre* supplementation in high-fat diet fed C57BL/6J mice. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4), 403–407. <https://doi.org/10.5455/jice.20160623122710>
- Pradeep, A. R., Garg, V., Raju, A., ve Singh, P. (2015). Adjunctive Local Delivery of Aloe Vera Gel in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 87(3), 268–274. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150161>
- Prakoso, Y. A., ve Kurniasih. (2018). The effects of aloe vera cream on the expression of CD4+ and CD8+ lymphocytes in skin wound healing. *Journal of Tropical Medicine*, 2018, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2018/6218303>
- Prueksrisakul, T., Chantarangsu, S., ve Thunyakitpisal, P. (2015). Effect of daily drinking of Aloe vera gel extract on plasma total antioxidant capacity and oral pathogenic bacteria in healthy volunteer: a short-term study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 12(2), 159–164.
- Puataweepong, P., Dhanachai, M., Dangprasert, S., ve Sawangsilp, T. (2009). The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients : a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomedicine*, 3(4), 375–382.

- Pugh, N., Ross, S. A., ElSohly, M. A., ve Pasco, D. S. (2001). Characterization of aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(2), 1030–1034. <https://doi.org/10.1021/jf001036d>
- Qiu, Z., Jones, K., Wylie, M., Jia, Q., ve Orndorff, S. (2000). Modified Aloe barbadensis Polysaccharide with Immunoregulatory Activity. *Planta Medica*, 66, 152–156.
- Radha, M. H., ve Laxmipriya, N. P. (2015). Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(1), 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.006>
- Rahman, S., Carter, P., ve Bhattarai, N. (2017). Aloe Vera for Tissue Engineering Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 8(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jfb8010006>
- Rahmani, N., Khademloo, M., Vosoughi, K., ve Assadpour, S. (2014). Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: A prospective double blind clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, 1078–1084.
- Rajasekaran, S., Sivagnanam, K., ve Subramanian, S. (2005). Mineral contents of Aloe vera leaf gel and their role on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 108(1–3), 185–195. <https://doi.org/10.1385/BTER:108:1-3:185>
- Rajeswari, R., Umadevi, M., Rahale, C. S., Selvavenkadesh, S., Kumar, K. P. S., ve Bhowmik, D. (2012). Aloe vera: The Miracle Plant Its Medicinal and Traditional Uses in India. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(4), 118–124. Erişim: [http://www.phytojournal.com/vol1Issue4/Issue\\_nov\\_2012/17.1.pdf](http://www.phytojournal.com/vol1Issue4/Issue_nov_2012/17.1.pdf)
- Raksha, B., Pooja, S., ve Babu, S. (2014). Bioactive Compounds and Medicinal Properties of Aloe Vera L.: An Update. *Journal of Plant Sciences (Science Publishing Group)*, 2(3), 102–107. <https://doi.org/10.11648/j.jps.20140203.11>
- Ramachandra, C. T., ve Srinivasa Rao, P. (2008). Processing of Aloe vera leaf gel: A review. *American Journal of Agricultural and Biological Science*, 3(2), 502–510. <https://doi.org/10.3844/ajabssp.2008.502.510>
- Rastogi, S., Iqbal, M. S., ve Ohri, D. (2018). In Vitro Study of Anti-Inflammatory and

- Antioxidant Activity of Some Medicinal Plants and Their Interrelationship. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(4), 195. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i4.23583>
- Ray, A., Dutta Gupta, S., ve Ghosh, S. (2013). Isolation and characterization of potent bioactive fraction with antioxidant and UV absorbing activity from Aloe barbadensis Miller gel. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*, 22(4), 483–487. <https://doi.org/10.1007/s13562-012-0178-2>
- Reider, N., Issa, A., Hawranek, T., Schuster, C., Aberer, W., Kofler, H., ... Hausen, B. M. (2005). Absence of contact sensitization to Aloe vera (L.) Burm. f. *Contact Dermatitis*, 53, 332–334. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00713.x>
- Reynolds, T. (1985a). Observations on the phytochemistry of the Aloë leaf-exudate compounds. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 90, 179–199. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.1985.tb00378.x>
- Reynolds, T. (1985b). The compounds in Aloe leaf exudates: a review. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 90, 157–177.
- Reynolds, T., ve Dweck, A. C. (1999). Aloe vera leaf gel: A review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1–3), 3–37. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00085-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00085-9)
- Reynolds, Tom. (2004a). Aloe chemistry. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 37–72). CRC Press.
- Reynolds, Tom. (2004b). Analytical methodology: the exudate. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 142–153). CRC Press.
- Richardson, J., Smith, J. E., McIntyre, M., Thomas, R., ve Pikington, K. (2005). Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: A systematic literature review. *Clinical Oncology*, 17, 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.04.013>
- Rodrigues, L. Lucy O., de Oliveira, A. C. L., Tabrez, S., Shakil, S., Khan, M. I., Asghar, M. N., ... Melo-Cavalcante, A. A. de C. (2018). Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of Aloe vera. *Journal of Ethnopharmacology*, 227(April), 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.034>
- Rodríguez, E. R., Martín, J. D., ve Romero, C. D. (2010). Aloe vera as a Functional Ingredient in Foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50, 305–326.

<https://doi.org/10.1080/10408390802544454>

- Ross, I. A. (2001). *Medicinal Plants of the World: Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses Vol. 2 (e-Book)*. Humana Press (Vol. 2).  
<https://doi.org/10.1007/978-1-59259-887-8>
- Ross, I. A. (2003). *Medicinal Plants of the World: Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses Vol. 1 (e-Book)* (2. edition). Humana Press.
- Rowe, T., ve Parks, L. (1941). Phytochemical study of Aloe vera leaf. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 30(10), 262–266.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.3030301003>
- Saccù, D., Bogoni, P., ve Procida, G. (2001). Aloe exudate: Characterization by reversed phase HPLC and headspace GC-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(10), 4526–4530. <https://doi.org/10.1021/jf010179c>
- Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., ... Pandey, K. D. (2013). Therapeutic and Medicinal Uses of Aloe vera: A Review. *Pharmacology ve Pharmacy*, 4, 599–610. <https://doi.org/10.4236/s.2013.48086>
- Saito, M., Tanaka, M., Misawa, E., Yamada, M., Yamuchi, K., ve Iwatsuki, K. (2012). Aloe vera Gel Extract Attenuates Ethanol-Induced Hepatic Lipid Accumulation by Suppressing the Expression of Lipogenic Genes in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 76(11), 2049–2054. <https://doi.org/10.1271/bbb.120393>
- Sajjad, A., ve Sajjad, S. S. (2014). Aloe vera: An Ancient Herb for Modern Dentistry - A Literature Review. *Journal of Dental Surgery*, 2014, 1–6.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2014/210463>
- Saleem, R., Faizi, S., Deebe, F., Siddiqui, B. S., ve Qazi, M. H. (1997). Anthrones from Aloe barbadensis. *Phytochemistry*, 45(6), 1279–1282. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00107-6)
- Salehi, B., Albayrak, S., Antolak, H., Kręgiel, D., Pawlikowska, E., Sharifi-Rad, M., ... Sharifi-Rad, J. (2018). Aloe genus plants: From farm to food applications and phytopharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1–49.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19092843>
- Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., Sendón, R., ve Sanches-Silva, A. (2017). Aloe vera: Ancient knowledge with new frontiers. *Trends in Food Science and*

*Technology*, 61, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.12.005>

- Sanders, B., Ray, A. M., Goldberg, S., Clark, T., Mcdaniel, H. R., Atlas, S. E., ... Lewis, J. E. (2017). Anti-cancer effects of aloe-emodin : a systematic review. *Journal of Clinical and Translational Research*, 3(3), 283–296. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18053/jctres.03.201703.001>
- Sarışen, Ö., ve Çalışkan, D. (2005). Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat. *Sted*, 14(8), 182–187.
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L., ve Leblebici, E. (2011). *Tohumlu Bitkiler Sistematiği* (9. Baskı). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- Seraj, S., ve Haque, E. (2017). Aloe vera ( L . ) Burm . f . ( Liliaceae ) - a plant with multipurpose uses by a Bangladeshi folk medicinal practitioner, 1(1), 15–16.
- Seyger, M. M. B., Van De Kerkhof, P. C. M., Van Vlijmen-Willems, I. M. J. J., De Bakker, E. S. M., Zwiers, F., ve De Jong, E. M. G. J. (1998). The efficacy of a new topical treatment for psoriasis: Mirak. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 11, 13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1998.tb00947.x>
- Shah, S. A., DiTullio, P., Azadi, M., Shapiro, R. J., Eid, T. J., ve Snyder, J. A. (2010). Effects of oral Aloe vera on electrocardiographic and blood pressure measurements. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(22), 1942–1946. <https://doi.org/10.2146/ajhp100041>
- Shahbandeh, M., ve Eghdami, A. (2017). Investigation of the Anti-proliferative and Apoptotic Effects of Aloe vera Extracts on HL60 Human Acute Myeloid Leukemia and MCF-7 Breast Cancer Cell Lines. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 4(4), 701–707.
- Shahzad, M. N., ve Ahmed, N. (2013). Effectiveness of Aloe Vera Gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc*, 63(2), 225–230.
- Sharon, N., ve Lis, H. (1972). Lectins: Cell-Agglutinating and Sugar-Specific Proteins. *Science*, 177(4053), 949–959. Erişim: <https://www.jstor.org/stable/1734124>
- Shende, V., ve Telrandhe, R. (2017). Formulation and Evaluation of Tooth Gel from Aloe Vera Leaves Extract. *International Journal of Pharmaceutics ve Drug Analysis*, 5(10), 394–398.

- Shi, X. D., Nie, S. P., Yin, J. Y., Que, Z. Q., Zhang, L. J., ve Huang, X. J. (2017). Polysaccharide from leaf skin of *Aloe barbadensis* Miller: Part I. Extraction, fractionation, physicochemical properties and structural characterization. *Food Hydrocolloids*, *73*, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.06.039>
- Shi, X. D., Yin, J. Y., Zhang, L. J., Li, O. Y., Huang, X. J., ve Nie, S. P. (2019). Studies on polysaccharides from leaf skin of *Aloe barbadensis* Miller: Part II. Structural characteristics and molecular properties of two lower molecular weight fractions. *Food Hydrocolloids*, *86*, 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.01.038>
- Shida, T., Yagi, A., Nishimura, H., ve Nishioka, I. (1985). Effect of Aloe Extract on Peripheral Phagocytosis in Adult Bronchial Asthma. *Planta Medica*, *51*(3), 273–275. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969480>
- Shimpo, K., Chihara, T., Kaneko, T., Beppu, H., Wakamatsu, K., Shinzato, M., ... Sonoda, S. (2014). Inhibitory effects of low-dose aloe-emodin on the development of colorectal tumors in Min mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *15*(14), 5587–5592. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.14.5587>
- Shin, E., Shim, K.-S., Kong, H., Lee, S., Shin, S., Kwon, J., ... Park, Y.-I. (2011). Dietary Aloe Improves Insulin Sensitivity via the Suppression of Obesity-induced Inflammation in Obese Mice. *Immune Network*, *11*(1), 59–67. <https://doi.org/10.4110/in.2011.11.1.59>
- Sidgwick, G. P., McGeorge, D., ve Bayat, A. (2015). A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Archives of Dermatological Research*, *307*(6), 461–477. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1572-0>
- Singh, S., Kumar, A., ve Shalini, R. (2012). Effect of packaging materials and temperatures on vitamin A and C of flavored aloe vera juice. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, *5*(2), 113–117. <https://doi.org/10.1007/s12349-011-0081-8>
- Smith, G. F. ve Steyn, E. M. A. (2004). Taxonomy of Aloaceae. In T. Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 31-52). CRC Press.
- Stahl, P. D. (1990). The Macrophage Mannose Receptor: Current Status. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *2*(4), 317–318.
- Steenkamp, V., ve Stewart, M. J. (2007). Medicinal applications and toxicological activities

- of Aloe products. *Pharmaceutical Biology*, 45(5), 411–420.  
<https://doi.org/10.1080/13880200701215307>
- Stevens, P. F. (2018). Angiosperm Phylogeny Group (APG) Website. Erişim: 8 Nisan 2018,  
<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.
- Størsrud, S., Pontén, I., ve Simrén, M. (2015). A Pilot Study of the Effect of Aloe barbadensis Mill. Extract (AVH200®) in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Gastrointestin Liver Dis*, 24(3), 275–280.  
<https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.243.sst>
- Su, C. K., Mehta, V., Ravikumar, L., Shah, R., Pinto, H., Halpern, J., ... Le, Q. T. (2004). Phase II double-blind randomized study comparing oral Aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(1), 171–177.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.012>
- Subramanian, S., Sathish Kumar, D., ve Arulselvan, P. (2006). Wound Healing Potential of Aloe vera Leaf Gel Studied in Experimental Rabbits. *Asian Journal of Biochemistry*, 1(2), 178–185. <https://doi.org/10.3923/ajb.2006.178.185>
- Suksomboon, N., Poolsup, N., ve Punthanitisarn, S. (2016). Effect of Aloe vera on glycaemic control in prediabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(2), 180–188.  
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12382>
- Sung, C. K. (2006). The history of Aloe. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe (e-Book)* (s. 7–17). Springer.
- Surjushe, A., Vasani, R., ve Saple, D. (2008). Aloe vera: A short review. *Indian Journal of Dermatology*, 53(4), 163–166. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
- Suivitayavat, W., Sumrongkit, C., Thirawarapan, S. S., ve Bunyaphatsara, N. (2004). Effects of Aloe preparation on the histamine-induced gastric secretion in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 90, 239–247.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.044>
- Syed, T. A. (1996a). Aloe vera extract 0.5% in hydrophilic cream versus Aloe vera gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, (7), 294–295.

- Syed, T. A. (1996b). Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: A placebo-controlled, double-blind study. *Tropical Medicine and International Health*, 1(4), 505–509. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1996.d01-91.x>
- Syed, T. A., Afza, M., Ahmad, S. A., Holt, A., Ahmad, S. A., ve Ahmad, S. (1997). Management of genital herpes in men with 0.5% Aloe vera extract in a hydrophilic cream: A placebo-controlled double-blind study. *Journal of Dermatological Treatment*, (8), 99–102. Erişim: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/431/CN-00198431/frame.html>
- Tabolacci, C., Cordella, M., Turcano, L., Lentini, A., Facchiano, F., Piredda, L., ... Rossi, S. (2015). Aloe-emodin exerts a potent anticancer and immunomodulatory activity on BRAF-mutated human melanoma cells. *European Journal of Pharmacology*, 762, 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.057>
- Tai-Nin Chow, J., Williamson, D. A., Yates, K. M., ve Goux, W. J. (2005). Chemical characterization of the immunomodulating polysaccharide of Aloe vera L. *Carbohydrate Research*, 340, 1131–1142. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.02.016>
- Tanaka, M., Misawa, E., Ito, Y., Habara, N., Nomaguchi, K., Yamada, M., ... Higuchi, R. (2006). Identification of Five Phytosterols from Aloe Vera Gel as Anti-diabetic Compounds. *Biological ve Pharmaceutical Bulletin*, 29(7), 1418–1422. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1418>
- Tanaka, M., Misawa, E., Yamauchi, K., Abe, F., ve Ishizaki, C. (2015). Effects of plant sterols derived from Aloe vera gel on human dermal fibroblasts in vitro and on skin condition in Japanese women. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 95–104. <https://doi.org/10.2147/CCID.S75441>
- Tanaka, M., Yamamoto, Y., Misawa, E., Nabeshima, K., Saito, M., Yamauchi, K., ... Furukawa, F. (2016). Effects of Aloe Sterol Supplementation on Skin Elasticity, Hydration, and Collagen Score: A 12-Week Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Skin Pharmacology and Physiology*, 29, 309–317. <https://doi.org/10.1159/000454718>
- Tanker, N., Koyuncu, M., ve Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik* (3. Baskı). Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Taukoorah, U., ve Mahomoodally, M. F. (2016). Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant



- Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and Glucose Movement in Vitro. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3720850>
- TDK. (2019). Türk Dil Kurumu (TDK) Güncel Türkçe Sözlük. Erişim: 20 Nisan 2019, [http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com\\_gtsvekelime=USARE](http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gtsvekelime=USARE)
- Tea and Herbal Infusions Europe (THIE). (2016). *THIE Inventory List of Herbs Considered as Food*. Erişim: 18 Nisan 2019, [www.thie-online.eu](http://www.thie-online.eu)
- Tekin, F., Şahin, O. Z., Karasu, Z., Nart, D., Özütemiz, Ö., Ersöz, G., ... İltter, T. (2006). Aloe veraya bağlı ciddi toksik hepatit: Olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5(2), 134–136.
- Teplicki, E., Ma, Q., Castillo, D., Zarei, M., Hustad, A., Chem, J., ve Li, J. (2018). The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. *Wounds*, 30(9), 263–268. Erişim: <https://www.woundsresearch.com/article/effects-aloe-vera-wound-healing-cell-proliferation-migration-and-viability>
- The Angiosperm Phylogeny Group. (2016). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181, 1–20. <https://doi.org/10.1111/boj.12385>
- The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Part 1)*. (2008) (e-Book, Vol. 1). Government of India Ministry of Health and Family Welfare Department of Ayush.
- The European Community. (2008). *European Community Position Codex Committee On Food Additives*. Beijing, China. Erişim: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/codex\\_ccfa\\_40\\_agenda\\_it-em-5a\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/codex_ccfa_40_agenda_it-em-5a_en.pdf)
- The Indian Pharmacopoeia Commission. (2007). *Indian Pharmacopoeia Volume 2* ((Online), Vol. 2). Ghaziabad.
- The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition (JP XVII) (English version)*. (2016) (17th ed.). Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Erişim: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
- Tippayawat, P., Phromviyo, N., Boueroy, P., ve Chompoosor, A. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles in aloe vera plant extract prepared by a hydrothermal method

and their synergistic antibacterial activity. *PeerJ*, 4, e2589.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.2589>

TİTCK. (2016). *Türk Farmakopesi II Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

TİTCK. (2018). *Türk Farmakopesi 2017*. (TİTCK Yayın Komisyonu, Ed.). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

Tizard, I. R., ve Ramamoorthy, L. (2004). Aloe and the immun system. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 324–345). CRC Press.

Tomasin, R., ve Gomes-Marcondes, M. C. C. (2011). Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytotherapy Research*, 25, 619–623.  
<https://doi.org/10.1002/ptr.3293>

Topman, G., Lin, F. H., ve Gefen, A. (2013). The natural medications for wound healing - Curcumin, Aloe-Vera and Ginger - do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts. *Journal of Biomechanics*, 46, 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.09.015>

Treutlein, J., Smith, G. F., Wyk, B.-E. Van, ve Wink, M. (2003). , Phylogenetic relationships in Asphodelaceae (subfamily Alooideae) inferred from chloroplast DNA sequences (rbcL, matK) and from genomic fingerprinting (ISRR). *Taxon*, 52(May 2003), 193–207.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2019). Tıbbi Bitki Listesi. Erişim: 25 Nisan 2019, <https://www.titck.gov.tr/TibbiBitkiListesi?PageNo=10>

U.S. FDA. (2002). *U.S. Food and Drug Administration - Status of Certain Additional Over-the-Counter Drug Category II and III Active Ingredients* (Vol. 67). Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12001972>

U.S. FDA. (2018). U.S. Food and Drug Administration Code of Federal Regulations. Erişim: 10 Nisan 2019, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=172.510>

U.S. Pharmacopeia. (2006). USP29-NF24 (U. S. Pharmacopeia). Erişim: 18 Mart 2018, [http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_m1540.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m1540.html)

- Upton, R., Axentiev, P., ve Swisher, D. (2012). Aloe vera Leaf, Aloe vera Leaf Juice, Aloe vera Inner Leaf Juice. In R. Upton (Ed.), *American Herbal Pharmacopoeia*® (s. 1–52). California. Erişim: [www.herbal-ahp.org](http://www.herbal-ahp.org)
- Uyar, F. A. (2009). Doğal İmmun Sistem : Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. *Klinik Gelişim*, 26–30.
- Varaei, S., Ardabili, F. M., Irani, P. S., ve Ranjbar, H. (2017). The Effect of Aloe Vera Gel and Nitrofurazone on Dressing Related Pain of Superficial Burn Wounds (Letter to Editor). *World Journal of Plastic Surgery*, 6(2), 254–255.
- Vardy, D., Cohen, A., Tchetov, T., Medvedovsky, E., ve Biton, A. (1999). A double-blind, placebo-controlled trial of an Aloe vera ( *A . barbadensis* ) emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*, 10(1), 7–11.
- Vargas, N. R. C., Ceolin, T., De Souza, A. D. Z., Mendieta, M. da C., Ceolin, S., ve Heck, R. M. (2014). Medicinal plants used in the process of wound healing by growers in the south region of the RS state. *Journal of Research Fundamental Care Online*, 6(2), 550–560. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2014v6n2p550>
- Vashisth, I., Ahad, A., Aqil, M., ve Agarwal, S. P. (2014). Investigating the potential of essential oils as penetration enhancer for transdermal losartan delivery: Effectiveness and mechanism of action. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.06.007>
- Vijayalakshmi, D., Dhandapani, R., Jayaveni, S., Jithendra, P. S., Rose, C., ve Mandal, A. B. (2012). In vitro anti inflammatory activity of Aloe vera by down regulation of MMP-9 in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 542–546. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.040>
- Vinson, J. A., Al Kharrat, L., ve Andreoli, H. A. (2005). Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine*, 12(10), 760–765. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.12.013> Get
- Visuthikosol, V., Chowchuen, B., Sukwanarat, Y., Sriurairatana, S., ve Boonpucknavig, V. (1995). Effect of Aloe vera gel to healing of burn wound – a clinical and histologic study Effect of Aloe Vera Gel to Healing of Burn Wound a Clinical and Histologic Study. *J Med Assoc Thai*, 78(8), 403–409.

- Vogler, B. K., ve Ernst, E. (1999). Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *The British Journal of General Practice*, *49*, 823–828.
- Wahedi, H. M., Jeong, M., Chae, J. K., Do, S. G., Yoon, H., ve Kim, S. Y. (2017). Aloesin from Aloe vera accelerates skin wound healing by modulating MAPK/Rho and Smad signaling pathways in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, *28*, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.02.005>
- Walid, R., Hafida, M., Abdelhamid, E. H. I., Reda, B., Rachid, A., ve Mohamed, B. (2018). Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. *Journal of Functional Foods*, *48*, 525–532. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.07.050>
- Waller, G. R., Mangiafico, S., ve Ritchey, C. R. (1978). A Chemical Investigation of Aloe Barbadensis Miller. *Proc. Okla. Acad. Sci.*, *58*, 69–76.
- Waller, T. A., Pelley, R. P., ve Strickland, F. M. (2004). Industrial processing and quality control of Aloe barbadensis (Aloe vera) gel. In T. Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 154–220). CRC Press.
- Wang, Y.-T., ve Strong, K. (1995). A two-year study monitoring several physical and chemical properties of field-grown Aloe barbadensis Miller leaves. *Subtropical Plant Sci.*, *47*, 34–38.
- Wang, Y. R., Yang, S. Y., Chen, G. X., ve Wei, P. (2018). Barbaloin loaded polydopamine-poly(lactide-TPGS) (PLA-TPGS) nanoparticles against gastric cancer as a targeted drug delivery system: Studies in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *499*, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.069>
- Williams, M., Burk, M., Loprinzi, C. L., Hill, M., Schomberg, P. J., Nearhood, K., ... Engel, R. E. (1996). Phase III double-blind evaluation of an Aloe Vera Gel As a for Radiation-Induced Skin Toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *36*(2), 345–349. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892458>
- Wink, M. (2003). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry*, *64*, 3–19.
- World Health Organization (WHO). (1999). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (Vol. 1). In *WHO Monographs on Selected Medical Plants* (Vol. 1, s. 33–49). Geneva, Switzerland: World Health Organization.

- Xing, W., Guo, W., Zou, C., Fu, T., Li, X., Zhu, M., ... Dong, C. (2015). Acemannan accelerates cell proliferation and skin wound healing through AKT / mTOR signaling pathway. *Journal of Dermatological Science*, 79(2), 101–109.
- Yagi, A., Egusa, T., Arase, M., Tanabe, M., ve Tsuji, H. (1997). Isolation and characterization of the glycoprotein fraction with a proliferation-promoting activity on human and hamster cells in vitro from Aloe vera gel. *Planta Medica*, 63, 18–21.
- Yagi, Akira. (2004). Bioactivity of Aloe arborescens preparations. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 346–364). CRC Press.
- Yagi, Akira, Hegazy, S., Kabbash, A., ve Wahab, E. A. El. (2009). Possible hypoglycemic effect of Aloe vera L. high molecular weight fractions on type 2 diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17(3), 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.08.007>
- Yagi, T., ve Yamauchi, K. (1999). Synergistic Effects of Anthraquinones on the Purgative Activity of Rhein Anthrone in Mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 93–95.
- Yagi, T., Yamauchi, K., ve Kuwano, S. (1997). The Synergistic Purgative Action of Aloe-emodin Anthrone and Rhein Anthrone in Mice: Synergism in Large Intestinal Propulsion and Water Secretion. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49, 22–25.
- Yang, H. N., Kim, D. J., Kim, Y. M., Kim, B. H., Sohn, K. M., Choi, M. J., ve Choi, Y. H. (2010). Aloe-induced toxic hepatitis. *Journal of Korean Medical Science*, 25(3), 492–495. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.492>
- Yang, Q. Y., Yao, C. S., ve Fang, W. S. (2010). A new triglucosylated naphthalene glycoside from Aloe vera L. *Fitoterapia*, 81, 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.07.006>
- Yavuz, M., Albayrak, S., Suiçmez, S., ve Çalikoğlu, F. (2005). İbn-i Sina'nın "El Kanun fi't Tıbb" adlı Eserinde Aloe ve Urtica Türlerinin Kullanım Alanları. *Yeni Tıp Tarihi Araştırmaları*, 10/11, 95–121.
- Yee, C., Wang, K., Asthana, R., Drost, L., Lam, H., Lee, J., ... Chow, E. (2018). Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clinical Breast Cancer*, 18(5), 825–840. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.015>

- Yogi, V., Singh, O. P., Mandloi, V., ve Ahirwar, M. (2018). Role of topical aloe vera gel in the recovery of high-grade, radiation-induced dermatitis. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 7, 167–170. <https://doi.org/10.4103/ccij.ccij>
- Yun, J. M., Singh, S., Jialal, R., Rockwood, J., Jialal, I., ve Devaraj, S. (2010). A randomized placebo-controlled crossover trial of Aloe vera on bioavailability of Vitamins C and B 12, blood glucose, and lipid profile in healthy human subjects. *Journal of Dietary Supplements*, 7(2), 145–153. <https://doi.org/10.3109/19390211003781693>
- Yusuf, S., Agunu, A., ve Diana, M. (2004). The effect of Aloe vera A. Berger (Liliaceae) on gastric acid secretion and acute gastric mucosal injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.027>
- Zapata, P. J., Navarro, D., Guillén, F., Castillo, S., Martínez-Romero, D., Valero, D., ve Serrano, M. (2013). Characterisation of gels from different Aloe spp. as antifungal treatment: Potential crops for industrial applications. *Industrial Crops and Products*, 42, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.06.002>
- Zarrintan, A., Mobasser, M., Zarrintan, A., ve Ostadrahimi, A. (2015). Effects of Aloe Vera Supplements on Blood Glucose Level and Lipid Profile Markers in Type 2 Diabetic Patients – a Randomized Clinical Trial. *Pharmaceutical Sciences*, 21, 65–71. <https://doi.org/10.15171/ps.2015.19>
- Zeybek, U., ve Haksel, M. (2011). *Türkiye’de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları* (2. baskı). İzmir: ARGEFAR ve Helvacızade Sağlık Yayınları.
- Zhang, L., Lv, R., Qu, X., Chen, X., Lu, H., ve Wang, Y. (2017). Aloesin Suppresses Cell Growth and Metastasis in Ovarian Cancer SKOV3 Cells through the Inhibition of the MAPK Signaling Pathway. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, 2017, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/8158254>
- Zhang, X. F., Xie, L., Liu, Y., Xiang, J. F., ve Tang, Y. L. (2008). Binding of the bioactive component Aloe dihydroisocoumarin with human serum albumin. *Journal of Molecular Structure*, 891, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.03.005>
- Zhang, Y., Liu, W., Liu, D., Zhao, T., ve Tian, H. (2016). Efficacy of aloe vera supplementation on prediabetes and early non-treated diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 8, 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu8070388>

Zhang, Yuehong. (2018). Chemical Investigation of Major Constituents in Aloe vera Leaves and Several Commercial Aloe Juice Powders. *Journal of AOAC International*, 101, 1–11.



## Teşekkür

Bu yolda beni daima destekleyen, çalışmamı planlayan ve yol gösterici olan sayın hocam Prof. Dr. Gülen İrem KAYA'ya,

Fitoterapi Yüksek Lisans eğitimimiz boyunca yolumuzu bilgileri ile aydınlatan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nın tüm kıymetli öğretim üyeleri ve öğretim görevlilerine,

Hayatımın her alanında olduğu gibi, bu süreçte de bana sonsuz destek olan ve anlayışlarıyla bu süreci kolaylaştıran sevgili aileme; Hale Nur, Hasan Fatih ve Ahmet Sami'ye; bilhassa, tezimi baştan sona sabırla okuyarak anlam ve dil bilgisi hataları yönünden gözden geçiren babama,

Bu süreçte manevi desteklerini her zaman hissettiren dostlarıma,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca derslere katılma sürecimde ve ardından gelen tez yazım aşamasındaki rutin danışmanlık görüşmelerimiz boyunca, benim için her türlü kolaylığı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen Manisa İl Sağlık Müdürlüğü Personel Hizmetleri Başkanı Sn. Ebru TAŞIK'a, bu süreçte görev yapan birim sorumlularımız Sn. Şube Müdürü Serdar KARACA ve Sn. Dr. Suat ÖZÇEVİKEL'e ve iş arkadaşlarıma,

Henüz lisans öğrencisi iken tanıştığım ve üniversite yıllarım boyunca öğrencisi olma ayrıcalığını yaşadığım, daha o yıllardan itibaren kendimi geliştirerek yeni yollar keşfetmem için beni yüreklendiren, biz öğrencilerine ruhu sanatla güzelleştirip, çalışma ve sabır ile güçlendirmeyi öğreten sevgili tezhip sanatı hocam Müzehhibe Hümeysra AKAKUŞ YÜCEL'e,

Geçmişten bu yana üzerimde emeği olan, başta annem ve babam olmak üzere tüm öğretmenlerime ve benim için öğretici olan herkese,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Manisa, Mayıs 2019

Dyt. Hilal Ahsen TUNÇAY



## Özgeçmiş

1987 yılında Manisa'da doğmuşum. İlköğretim ve Lise eğitimimi Manisa'da tamamladıktan sonra, 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden mezun oldum. Mezuniyet sonrasında 2011-2013 yılları arasında Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ve 2013-2017 yılları arasında İzmir Torbalı Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 2016 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fitoterapi Yüksek Lisans eğitimine başladım. Hâlen Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'nde görev yapmaktayım.

**Elektronik posta adresi:** [ahsentuncay@gmail.com](mailto:ahsentuncay@gmail.com)