

Karakafesotu (*Symphytum officinale* L.) Bitkisinin Geleneksel Kullanım Alanları

Fatma Gül DELİMUSTAFAOĞLU¹, Ayşe BALDEMİR KILIÇ^{2*}

¹Öğr. Gör., Kapadokya Üniversitesi, Kapadokya M.Y.O., Eczane Hizmetleri Bölümü, Ürgüp/Nevşehir; ORCID: 0000-0002-9954-6534

²Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniv., Gülhane Eczacılık Fak., Eczacılık Meslek Bil. Böl., Etlik/Ankara; ORCID: 0000-0003-2473-4837

Gönderilme Tarihi: 17 Temmuz 2023

Kabul Tarihi: 3 Mayıs 2024

ÖZ

Boraginaceae familyasına ait *Symphytum officinale* L. (Karakafesotu) türü Avrupa ve Asya'ya özgü, nehirler ve akarsular boyunca nemli alanlarda yetişen, yüksekliği 1-2 metreye kadar ulaşabilen dik, çok yıllık bir bitkidir. Yunanca "birlikte büyüme" anlamına gelen ve "Symphuo" kelimesinden türeyen *S.officinale*, 2000 yılı aşkın süredir kemik kırıkları, eklem iltihapları, yaralar, hematomlar ve tromboflebit gibi çeşitli hastalıklar için geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde kök, yaprak gibi kısımlarının kabızlık ve basura karşı kullanıldığı bilinmektedir. Avrupa'da ise künt yaralanmalar, kırıklar, şişmiş çürükler, çiban, karbonkül, varis ülserleri ve yanıklar gibi lokal enflamasyonlarda haricen lapa olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Emziren kadınlarda göğüs ağrısını hafifletmek için bitki çayı olarak; ayrıca ülser, fitik, kolit ve iç kanamayı durdurmak için de kullanıldığı bildirilmiştir. Bitki çayının ayrıca burun tıkanıklığı ve iltihabı, ishal ve öksürüğü kesmek için kullanıldığı da kayıtlara geçmiştir. Ağız yaraları ve diş eti kanamalarında ise gargara halinde kullanılmaktadır. Ayrıca baharat olarak da kullanılan Karakafesotu'nun salatalara ilave edildiği, bazı yörelerde diğer yeşilliklerle birlikte kızartılıp köfte yapımında kullanıldığı bilgisine de ulaşılmıştır. Karakafesotu'nun terapötik etkileri yaygın olarak bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda toksik etkileri de gösterilmiş olup bundan dolayı birçok ülkede kullanımı sınırlandırılmıştır. Bu çalışmada *S.officinale* türünün geleneksel kullanım alanları ile ilgili bazı bilgiler derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Symphytum officinale*, Geleneksel kullanım, *Boraginaceae*, karakafesotu

Traditional Uses of Comfrey (*Symphytum officinale* L.)

ABSTRACT

Symphytum officinale L. (Comfrey) species belonging to the *Boraginaceae* family is an upright, perennial herb native to Europe and Asia, growing in moist areas along rivers and streams, reaching 1-2 meters in height. *S.officinale*, which derives from the Greek word "Symphuo" meaning "to grow together" has been used traditionally for over 2000 years in the treatment of various diseases such as bone fractures, joint inflammations, wounds, hematomas, and thrombophlebitis. In our country, it is known that the root and leaves are used in constipation and internally against hemorrhoids. In Europe, it has been reported to be used externally as a poultice in local inflammations such as blunt injuries, fractures, swollen bruises, boils, carbuncles, varicose ulcers, and burns. It has also been reported to be used as an herbal tea to relieve breast pain in lactating women, and also to stop ulcers, hernias, colitis, and internal bleeding. Herbal tea has also been used to treat nasal congestion, inflammation, diarrhoea, and cough. It is used as a mouthwash for mouth sores and gingival bleeding. It is also recorded that comfrey, also used as a spice, is added to salads, fried with other greens, and made meatballs. Although the therapeutic effects of comfrey are widely known, studies have shown that it can be hepatotoxic and carcinogenic in humans and animals, therefore its use has been limited in many countries. In this study, some information about the traditional uses of *S.officinale* has been compiled.

Keywords: *Symphytum officinale*, Traditional use, *Boraginaceae*, comfrey

GİRİŞ

İlk çağlardan beri, insanoğlu beslenmek için doğada mevcut olan besin maddelerinden faydalanma ve daha sonra planlı bir şekilde üretme yolunu seçerken, hastalık etmenlerine karşı da kendini korumak için çeşitli yöntemler geliştirmiştir. Bu koruma bilinci, insanların başlangıçta içgüdülerine

dayanan bir usul halinde belirmiş, aradan geçen yıllarda, çevresinde bulunan bazı canlı ve cansız maddeleri kendi tedavileri için kullanma yoluna gitmişlerdir. İlk başlarda deneme yanılma yoluyla elde edilen bu bilgiler daha sonra kullanım alanlarında meydana gelen değişiklik ve gelişmelerle günümüze kadar taşınmış ve etnobotanik çalışmaların önem kazanmasına neden olmuştur. Günümüzde ise,

*Sorumlu yazar / Corresponding author: aysebaldemir.kilic@sbu.edu.tr

bu içgüdüsel bir yaklaşım değil, bilinçli bir şekilde yararlanma durumu haline gelmiştir [1, 2]. Görüldüğü gibi binlerce yıl önce insan, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış ve sağlıklı yaşayabilmek için onlardan yararlanmıştır. Bitkilerden yararlanma isteğinin giderek artış göstermesi ile tıbbi ve aromatik bitkilerin halk arasında tedavi amaçlı, gıda, çay, baharat, boya, insektisit, hayvan hastalıklarının tedavisi, reçine, zamk, uçucu ve sabit yağlarından faydalanma, ilaç, meşrubat ve kozmetik sanayinde kullanımı uzun yıllardan beri süregelen geleneksel kültürel zenginliğimizin bir parçası olmuştur [3, 4]. Bu türlerden bir tanesi olan ve dünyada en yaygın adı “Comfrey” olan *Symphytum officinale* L. türü farklı ülkelerde “Black Wort” ve “Boneset” isimleri ile de bilinmektedir [5]. “Symphis” kemiklerin büyümesi ve güçlenmesi, “fiton” ise eski dönemlerdeki kullanımına atıf yapılarak yaraların iyileşmesine yardımcı olduğuna inanılan bitkiler anlamına gelmektedir [6]. Bitkinin kök kısımlarının kimyasal bileşenlerinde yüksek miktarda polisakkaritler, fenolik asitler, fitosteroller, triterpen saponinler, glikozitler ve pirokatekol tipi tanenler ile pirolizidin alkaloidlerinin (likopsamin, intermedin, simfitin) yanı sıra allantoin, kafeik asit, karoten, klorojenik asit, kolin, litospermik asit, rosmarinik asit, A, C ve E vitaminleri, kalsiyum, potasyum, fosfor ve selenyum bulunmaktadır [7-10]. Bitki sahip olduğu bu aktif bileşenler sayesinde birçok farmakolojik aktiviteye sahiptir. Örneğin antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, analjezik, antioksidan, antinosiseptif, antiöksüdatif, vazoprotektif, hepatoprotektif, astrenjan, sikatrizan etkilerinin yanı sıra iskelet kas hastalıkları üzerinde de etkili olduğuna dair umut vadeci sonuçlar elde edilmiştir [9-17]. Bu çalışmada ise Türkçe adı “Karakafesotu” olarak bilinen *S.officinale* türünün ülkemizde ve dünyadaki farklı geleneksel kullanımları hakkında bazı bilgiler derlenmiştir.

Karakafesotu'nun Dünyada ve Ülkemizde Yayılışı

Symphytum L. (Karakafesotu) cinsi Avrupa'da oldukça yaygın, Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde de yetişen tıbbi bir bitkidir [17]. Türkiye'de Akdeniz Bölgesi dağlık kesimlerinde, Karadeniz kıyılarında ve dağlık kesimlerinde, Marmara Bölgesi'nde genellikle orman altında, rutubetli ve genellikle gölgeli yerlerde yetişir. Dünya'da yaklaşık 40 tür içeren bu bitki cinsi Türkiye'de 18 tür ile temsil edilmektedir ve 7'si endemiktir. Aynı zamanda Türkiye, Dünya üzerinde en fazla *Symphytum* türüne sahip ülkedir ve %39 endemizm oranıyla ilk sırada yer alır. Çalışma

konumuz olan *S.officinale* L. türünün Türkçe adı ise “karakafesotu” dur [18, 19].

Geçmişte ve Günümüzde Karakafesotu'nun Geleneksel Kullanımı

Symphytum cinsine ait bitkiler, antik çağlardan beri, öncelikle antiinflamatuvar ve analjezik özellikleri nedeniyle geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, cinsin tarımsal ve fitofarmasötik kullanımı ağırlıklı olarak birkaç türle sınırlı kalmaktadır; *S.officinale* bu türlerin önemli bir örneğidir [10]. *Boraginaceae* familyasına dahil olan *S.officinale* türü Avrupa ve Asya ülkelerinde özellikle nemli topraklarda yaygın olarak kullanılmakta ve yetiştirilmektedir. Tıbbi açıdan değerli olan *Symphytum* cinsinde “*officinale*” tür epiteti ile bilinen *S.officinale* türünün tedavi amaçlı kullanılması sonucu, bazı kaynaklarda şifalı bitki listelerinin ilk sıralarına dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir [20]. MS 23-79 yılları arasında yazılan Plinius'un en eski ve önemli “*Naturalis historia*” isimli eserinde morlukların ve burkulmaların tedavisi için ilk kez “karakafesotu” bitkisinden bahsedilmektedir. “*Naturalis historia*” adlı eser ile aynı zamanlarda fakat ondan bağımsız olarak oluşturulmuş, fitoterapiyi şekillendiren Dioscorides'in “*De Materia Medica*” adlı eserinde karakafesotu'nun kök kısımlarının kan kusanlar ve apseleri olanlar için faydalı olduğu ve yara iyi edici özelliği bulunduğu bahsedilmektedir. Orta Çağ'da karakafes otunun kullanım alanlarına romatizma ve gut tedavisi eklenmiş, 1616-1654 yıllarında “*The English Physician*” adlı eserde karakafesotunun birleştirici etkisinden de bahsedilmiştir [21]. 20. yüzyılda karakafesotu periosteum problemlerinde, kemik kırıklarında, kallus oluşumunun desteklenmesinde, kırık sonrası nevraljide, kemik mineralizasyonunun hızlandırılmasında [21-23], kontüzyonlarda, tenosinovit ve kas iltihabında, hematomda, trombozda, artrit, kötü iyileşen yaralarda, cilt lekelerinde, flebit, periodontozda, gastrit, peptik ülser, öksürük, balgam söktürücü, romatizma, plörezi, bronşit, ishal ve tümör gibi rahatsızlıklarda kullanılmıştır [24-30]. Tıbbi kullanımının yanı sıra yemeklerde kullanılmış ve çiftlik hayvanlarını beslemek için yem olarak yetiştirilmiş, 1840'lı yıllarda İrlanda'daki patates kıtlığı sırasında gıda olarak da kullanılmıştır [21]. Almanya'da *S.officinale*, 1920'den beri kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarına karşı uygulanmaktadır [15,31]. Bazı kaynaklarda kemik kırıklarının sağlamaştırılması ve kemik mineralizasyonunun hızlandırılması için *S.officinale* önerilmektedir [22]. Ayrıca *S.officinale*'den türetilen bazı homöopatik

ilaçların kemik kırıklarının iyileşmesinde faydalı olduğuna dair çalışmalar da literatürde mevcuttur [23, 32-34]. Karakafesotu bitkisinin burkulma, artrit, kırık, morluk ve hematoma tedavisinde kökünde aktif olduğu belirlenen bileşikler arasında allantoin, rosmarinik asit ve diğer hidrokisisinnamik asit türevlerinin yanı sıra muko-polisakkaritler, A, B ve C vitaminleri, triterpenoid saponinler, tanenler, kalsiyum, potasyum, selenyum ve minerallerin etkisinin olduğu düşünülmüştür. Bu bileşiklerden allantoin otoimmün güçlendirici bir ajan olarak bilinir ve deri altı dokudaki metabolik süreçleri aktive eder ve epitelizasyonla sonuçlanan hücre büyümesini uyarır. Ayrıca kemiklerde ve bağ dokusunda hücre büyümesini güçlü bir şekilde destekler [7, 13]. Halk hekimliğinde travma, yatak yarası, burkulma ve katagma için uzun süredir kullanılmaktadır ve anti-inflamatuar, asesodin, granülasyonu teşvik edici ve sızıntıyı önleyici güçlü farmakolojik etkilere sahiptir [22, 35, 36]. Kronik yaralar, yanıklar, egzama ve kırışıklıklar gibi çeşitli cilt komplikasyonlarında da faydalı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu bitkinin köklerinin soğuk algınlığı, astım, bronşit, tüberküloz, hemoroit, böbrek hastalıkları, kanser ve anemide de geleneksel olarak halk arasında kullanıldığına dair bilgiler literatürde mevcuttur [37].

Ülkemizin kuzeybatısında doğal olarak yetişen *S.officinale* bitkisinin kökünden yapılan merhem, ağrı dindirici olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Yaraların ve yanıkların çabuk kabuk bağlamasını sağlamanın yansı varise, kırıklara ve kemik iltihabına iyi geldiği, bitki kökünün bronşit ve romatizma için halk arasında kullanıldığı da belirtilmiştir [18, 38].

Binlerce yıldır geleneksel tıpta oldukça popüler olan *S.officinale* bitkisinin dünyada da çeşitli kullanımları mevcuttur. Örneğin İspanya'nın Kuzey Navara Bölgesi'nde kemik kırılmaları, burkulmalar ve romatizma için haricen; Brezilya'da karaciğer sorunları, gastrit ve ülser için çay şeklinde; Meksika'da romatizma için dahilen, Amerika'da cilt sorunları için lapa şeklinde; Litvanya'da kemik, eklem ağrıları ve ezikler için çay şeklinde veya merhem olarak; Jamaika'da ise bitki köklerinden elde edilen usarenin tonik şeklinde kullanımları bilinmektedir [39]. *Symphytum* köklerinin analjezik ve antienflamatuar etkilerinde özellikle rosmarinik asit ve allantoin maddelerinin büyük rol oynadığı düşünülmektedir [25, 40, 41]. Merhemleri veya kompres macunları harici olarak uygulanırken, yaprak veya kökleri iskelet kas sistemi bozuklukları, yaralar, gut, hematoma ve tromboflebit tedavisinde umut vadedicidir [17, 39]. Etkileyici bir tıbbi kullanım geçmişine sahip bir bitki olan karakafesotunun Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da

yara iyileşmesini desteklemek, iltihaplanmayı azaltmak, kırık kemikler, tendon hasarları, ağrılı eklem ve kasların tedavisinde de haricen uygulandığı bilinmektedir [25, 42]. *S.officinale*'nin dahili kullanımı şu anda tartışmalıdır. İçeriğinde bulunan pirolizidin alkaloidlerinin (PA) varlığı nedeniyle uzun süreli kullanım önerilmez. Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'na göre çay gibi demlenen karakafesotu gibi bitkisel bazı ürünlerin PA kaynakları olduğunu belirtmektedir [8, 43]. Ek olarak, karakafesotu içeren bazı topikal preparatlar ezilmeler, burkulmalar, morluklar, artrit, gonartroz (diz kireçlenmesi) veya sırt ağrısıyla ilişkili ağrı ve iltihaplanmayı gidermek için halk arasında kullanılmaktadır [22, 35, 44-46]. PA'lar güçlü bir mutajenite, kanserojen ve hepatotoksositeye neden olabileceğinden dolayı karakafesotu ürünleri (topikal kullanıma yönelik olanlar dahil) ciddi klinik güvenlik sorunlarına yol açabilmektedir [20, 41, 47]. Bu nedenle, Avrupa Birliği'nde pazarlanan karakafesotu tıbbi ürünleri çoğunlukla pirolizidin alkaloidlerini biyosentezlemeyen veya pirolizidin tükenme aşamasına tabi tutulmayan genetiği değiştirilmiş mahsullerden elde edilmektedir. Bununla birlikte, tüketilmemiş bitki özütü preparatlarının yanı sıra dekoksiyon ile kullanımı tavsiye edilen kurutulmuş köklerin hala ticari olarak satışı devam etmektedir [41, 48]. Bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan krem preparatlarının güvenli olup olmadığına yönelik yapılan bir çalışmada maruziyet limiti ve cilt tipi ile direkt ilişkili olduğu belirtilmiş ve burada model madde olarak kullanılan karakafesotunun içerdiği PA'ların zayıf bir deri altı emiliminin olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan edinilen bulgular doğrultusunda PA için tanımlanan düzenleyici maruziyet limitinin karakafesotu krem preparatları için büyük ölçüde varsayımsal olduğu sonucuna ulaşılmıştır [49]. 1980'lerden bu yana *S.officinale*'nin toksik etkilerine ilişkin birçok rapor bulunmaktadır [13, 20-23]. Karakafesotu hepatik toksisite, pnömotoksosite, genotoksosite ve karsinojenite ile ilişkili olan bazı moleküller (örn., simfitin, pirolizidin alkaloidleri, ekimidin) içerir [17, 24-28]. *S.officinale* bitkisinin toksik etkilerine dair farklı çalışmalar da rapor edilmiştir. Bitkinin hepatik toksisite, pnömotoksosite, genotoksosite ve karsinojenite ile ilişkili moleküller (simfitin, pirolizidin alkaloidleri, ekimidin) içerdiği ve bu etkinin yüksek dozda PA'ların varlığı neticesinde görüldüğü belirtilmiştir [50-55]. Yapılan bir diğer çalışmada ise *S.officinale* bitkisinin kökünden elde edilen özütün cilt mikrobiyotası ile arasındaki ilişki incelenmiş olup, bitki özütünün *ex vivo* kültürlerde insan derisi mikrobiyotasının bileşiminde herhangi bir olumsuz değişikliğe neden olmadığı ve cilt

problemleri için alternatif bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir [56].

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde geleneksel ilaçlarla birleştirildiğinde ciddi ve hatta ölümcül yan etkilere neden olabilen reçetesiz ilaçların tüketimi giderek artmaktadır. Bu çalışmada *Symphytum* türlerinin dünyadaki yaygın kullanımları ve yoğun araştırma alanlarına konu olması göz önüne alınarak, bu türün bazı geleneksel kullanım alanlarına yönelik mevcut literatürler derlenmiştir. Bitkinin etnofarmakoloji alanında geleneksel kullanımına dayalı olarak edinilen sonuçlar çeşitli cilt problemlerini tedavi etmek için umut vadeci görünmektedir. Ancak bitkinin haricen ve dahilen uygulamalarında etkinliği ve güvenliği hakkındaki bilgileri artırmak için prelinik ve klinik çalışmalara daha fazla odaklanması gerekmektedir. *S.officinale*'nin toprak üstü ve kök kısımlarının özütlерinde bulunan aktif molekülleri hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak karakterize etmek amacıyla daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tulukcu, E., Sağdıç O., 2011. Konya'da Aktarlarda satılan tıbbi bitkiler ve kullanılan kısımları. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 27(4):304-308.
2. Öztürk, F., Dölerslan, M., Ebru, G., 2016. Etnobotanik ve tarihsel gelişimi. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi (2):11-13.
3. Yıldız, G., Yüksel T., Şekeroğlu, N., 2010. Rize ili florasında bulunan tıbbi ve aromatik bitkiler ve kullanım alanları. 3. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi, pp:1100-1114.
4. Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M.S., 2011. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. Kastamonu University Journal of Forestry Faculty 11(1):52-67.
5. Çitoğlu, G., 1994. Fitoterapi Bitkiler Sözlüğü İngilizce-Latince/Latince-İngilizce. Ankara, 136s.
6. Mahmoudzadeh, E., Nazemiyeh, H., Hamedeyazdan, S., 2022. Anti-inflammatory properties of the genus *Symphytum* L.: a review. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 21(1).
7. Nastic, N., Borrás-Linares, I., Lozano-Sanchez, J., a Svarc-Gajic, J., Segura-Carretero, A. 2020. Comparative assessment of phytochemical profiles of comfrey (*Symphytum officinale* L.) root extracts obtained by different extraction techniques. Molecules 25:837.
8. Le, V., Dolganyuk, V., Sukhikh, A., Babich, O., Ivanova, S., Prosekov, A., Dyshlyuk, L. 2021. Phytochemical analysis of *Symphytum officinale* root culture extract. Applied Sciences 11:447.
9. Vostinaru, O., Conea, S., Mogosan, C., Toma, C.C., Borza, C.C., Vlase, L. 2018. Anti-inflammatory and antinociceptive effect of *Symphytum officinale* root. Romanian Biotechnological Letters 23(6):14160-14167.
10. Luca, S.V., Zengin, G., Kulinowski, L., Sinan, K.I., Skalicka-Woźniak, K., Trifan, A. 2024. Phytochemical profiling and bioactivity assessment of underutilized *Symphytum* species in comparison with *Symphytum officinale*. Journal of the Science of Food and Agriculture.
11. Avancini, C., Wiest, J.M., Dall'Agnol, R., Haas, J.S., von Poser, G.L. 2008. Antimicrobial activity of plants used in the prevention and control of bovine mastitis in Southern Brazil. Latin American Journal of Pharmacy 27:894-899.
12. Savic, V., Nikolic, V., Stanojevic, L., Ilic, D., Stankovic, B. 2012. Extraction kinetics and antioxidant activity of an aqueous extract from comfrey root (*Symphytum officinale* L.). Advanced Technologies 1:41-47.
13. Salehi, B. et al., 2019. *Symphytum* species: a comprehensive review on chemical composition, food applications and phytopharmacology. Molecules 24:2272.
14. Araújo, L.U., Reis, P.G., Barbos, L.C., Saúde-Gumarães, D.A., Grabe-Gumarães, A., Mosqueira, V.C., Carneiro, C.M., Silva-Barcellos, N.M., 2012. *In vivo* wound healing effects of *Symphytum officinale* L. leaves extract in different topical formulations. Pharmazie 67(4):355-360.
15. Koll, R., Buhr, M., Dieter, R., Pabst, H., Predel, H.-G., Petrowicz, O., Giannetti, B., Klingenburg, S., Staiger, C., 2004. Efficacy and tolerance of a comfrey root extract (Extr. Rad. Symphyti) in the treatment of ankle distortions: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Phytomedicine 11:470-477.
16. Talhouk, R.S., Karam, C., Fostok, S., El-Jouni, W., Barbour, E.K., 2007. Anti-inflammatory bioactivities in plant extracts. Journal of Medicinal Food 10(1):1-10.
17. Vanithaa, A., Kavinprashantha, R., Mugendhirana, S., Shashikanth, J., 2022. Conservation of *Symphytum officinale* L. at Cmp rh garden, emerald. Journal of University of Shanghai for Science and Technology 21(1):261-272.

18. Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. 2012. Türkiye bitkileri listesi (damarlı bitkiler). Nezahat Gökyiğit Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği, İstanbul, s:244-245.
19. Tarıkahya, A.B. 2009. Türkiye *Symphytum* L. (Boraginaceae) cinsinin revizyonu. Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara.
20. HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products, 2005. European union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. EMA/HMPC/572846/2009. London: European Medicines Agency.
21. Staiger, C. 2007. Comfrey: ancient and modern uses- News- Pharmaceutical Journal. The Pharmaceutical Journal. 277, 732 pp.
22. Grube, B., Grünwald, J., Krug, L., Staiger, C. 2007. Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. Phytomedicine 14:2-10.
23. Dey, D., Jingar, P., Agrawal, S., Shrivastava, V., Bhattacharya, A., Manhas, J., ... & Sen, S. 2020. *Symphytum officinale* augments osteogenesis in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro as they differentiate into osteoblasts. Journal of Ethnopharmacology 248:112329.
24. Antonio Pereira, I., Judah Cury, B., Kaio Silva Nunes, R., & Mota da Silva, L. 2023. Traditional plants used in southern Brazil as a source to wound healing therapies. Chemistry & Biodiversity 20(2):e202201021.
25. Seigner, J., Junker-Samek, M., Plaza, A., D'Urso, G., Masullo, M., Holper-Schichl, Y.M., & de Martin, R. 2019. A *Symphytum officinale* root extract exerts anti-inflammatory properties by affecting two distinct steps of NF-κB signaling. Frontiers in Pharmacology 10:442212
26. Mahmoudzadeh, E., Nazemiyeh, H., & Hamedeyazdan, S. 2022. Anti-inflammatory properties of the genus *Symphytum* L.: a review. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR 21(1).
27. Fumanowa, M., Guzewska, J., Beldowska, B. 1983. Mutagenic effects of aqueous extracts of *Symphytum officinale* L. and of its alkaloidal fractions. Journal of Applied Toxicology 3(3):127-130.
28. Melnyk, N., Popowski, D., Strawa, J.W., Przygodzińska, K., Tomczyk, M., Piwowarski, J.P., & Granica, S. 2024. Skin microbiota metabolism of natural products from comfrey root (*Symphytum officinale* L.). Journal of Ethnopharmacology, 318:116968.
29. Roman, G.P., Neagu, E., Moroeanu, V., Radu, G.L. 2008. Concentration of *Symphytum officinale* extracts with cytostatic activity by tangential flow ultrafiltration. Rumanian Biotechnological Letters 13:4008-4013.
30. Papp, N., Bencsik, T., Németh, K., Gyergyák, K., Sulc, A., Farkas, Á. 2011. Histological study of some *Echium vulgare*, *Pulmonaria officinalis* and *Symphytum officinale* populations. Natural Product Communications 6(10):1934578X1100 601017.
31. Alkan, F.U., Anlas, C., Ustuner, O., Bakirel, T., Sari, A.B. 2014. Antioxidant and proliferative effects of aqueous and ethanolic extracts of *Symphytum officinale* on 3T3 Swiss albino mouse fibroblast cell line. Asian J. Plant Sci. Res. 4(4):62-8.
32. Tsintzas, D., Vithoulkas, G. 2016. Fracture treatment with the aid of the homeopathic remedy *Symphytum officinale*. A report of four cases. Clin. Case Rep. Rev 2:422-424.
33. Sakakura, C.E., Neto, R.S., Bellucci, M., Wenzel, A., Scaf, G., Marcantonio, E., 2008. Influence of homoeopathic treatment with comfrey on bone density around titanium implants. A digital subtraction radiography study in rats. Clin. Oral Implant. Res. 19:624-628.
34. Spin-Neto, R., Belluci, M.M., Sakakura, C.E., Scaf, G., Pepato, M.T., Marcantonio, E., 2010. Homeopathic *Symphytum officinale* increases removal torque and radiographic bone density around titanium implants in rats. Homeopathy 99:249-254.
35. Smith, D.B., Jacobson, B.H., 2011. Effect of a blend of comfrey root extract (*Symphytum officinale* L.) and tannic acid creams in the treatment of osteoarthritis of the knee: randomized, placebo-controlled, double-blind, multi clinical trials. J. Chir. Med 10:147-156.
36. Chen, L., Mulder, P.P., Peijnenburg, A., Rietjens, I.M. 2019. Risk assessment of intake of pyrrolizidine alkaloids from herbal teas and medicines following realistic exposure scenarios. Food and Chemical Toxicology 130:142-153.
37. Aftab, K., Shaheen, F., Mohammad, F.V., Noorwala, M., Ahmad, V.U. 1996. Phytopharmacology of saponins from *Symphytum officinale* L. Saponins Used in Traditional and Modern Medicine, pp:429-442.
38. Gürbüz, A., 1980. Şifalı Nematlar. Bayrak Yayıncılık, İstanbul, 98s.
39. Frost, R., MacPherson, H., O'Meara, S. 2013. A critical scoping review of external uses of comfrey (*Symphytum* spp.). Complementary Therapies in Medicine 21:724-745.

40. Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 2007. Herbal Medicines. 3. Ed. Pharmaceutical Press, London.
41. Trifan, A., Skalicka-Woźniak, K., Granica, S., Czerwińska, M. E., Kruk, A., Marcourt, L., ... & Luca, S.V. 2020. *Symphytum officinale* L.: liquid-liquid chromatography isolation of caffeic acid oligomers and evaluation of their influence on pro-inflammatory cytokine release in LPS-stimulated neutrophils. *Journal of Ethnopharmacology* 262:113169.
42. Sowa, I., Paduch, R., Strzemski, M., Zielinska, S., Rydzik-Strzemska, E., Sawicki, J., Kocjan, R., Polkowski, J., Matkowski, A., Latalski, M., Wojciak-Kosior, M., 2018. Proliferative and antioxidant activity of *Symphytum officinale* root extract. *Natural Product Research* 32(5):605-609.
43. Avila, C., Breakspear, I., Hawrelak, J., Salmond, S., Evans, S. 2020. A systematic review and quality assessment of case reports of adverse events for borage (*Borago officinalis*), coltsfoot (*Tussilago farfara*) and comfrey (*Symphytum officinale*). *Fitoterapia* 142:104519.
44. Barna, M., Kucera, A., Hladicova, M., Kucera, M. 2007. Wound healing effects of a *Symphytum* herb extract cream (*Symphytum* × *uplandicum* Nyman.): results of a randomized, controlled double-blind study. *Wien Med. Wochenschr.* 157:569-574.
45. Staiger, C. 2012. Comfrey: a clinical overview. *Phytother Res.* 26:1441-1448.
46. Trifan, A., Czerwińska, M. E., Zengin, G., Esslinger, N., Grubelnik, A., Wolfram, E., ... & Luca, S.V. 2023. Influence of pyrrolizidine alkaloids depletion upon the biological activity of *Symphytum officinale* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 303:116010.
47. Wiedenfeld, H., Edgar, J. 2011. Toxicity of pyrrolizidine alkaloids to humans and ruminants. *Phytochemistry Reviews* 10:137-151.
48. Staiger, C. 2012. Comfrey: a clinical overview. *Phytotherapy Research* 26(10):1441-1448.
49. Kuchta, K., Schmidt, M. 2020. Safety of medicinal comfrey cream preparations (*Symphytum officinale* s.l.): the pyrrolizidine alkaloid lycopsamine is poorly absorbed through human skin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 118:104784.
50. Nan Mei et al. 2006. Analysis of gene expression changes in relation to toxicity and tumorigenesis in the livers of big blue transgenic rats fed comfrey (*Symphytum officinale*). *BMC Bioinformatics* 7(2):1-15.
51. Roman, G.P. et al. 2008. Concentration of *Symphytum officinale* extracts with cytostatic activity by tangential flow ultrafiltration. *Roumanian Biotechnological Letters* 13(6):4008-4013.
52. Trifan, A. et al. 2017. Is comfrey root more than toxic pyrrolizidine alkaloids? Salvianolic acids among antioxidant polyphenols in comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots. *Food and Chemical Toxicology* 112:178-187.
53. Zakaria, M.M. 2021. CRISPR/Cas9-mediated genome editing in comfrey (*Symphytum officinale*) hairy roots results in the complete eradication of pyrrolizidine alkaloids. *Molecules* 26:1498.
54. Trifan, A. et al. 2021. Influence of the post-harvest storage time on the multi-biological potential, phenolic and pyrrolizidine alkaloid content of comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots collected from different European regions. *Plants* 10:1825.
55. Vaezi, S., Haghighi, H.M., Farzad, S.A., Arabzadeh, S., Kalalinia, F. 2021. Bone regeneration by homeopathic *Symphytum officinale*. *Regenerative Engineering and Translational Medicine* 7:548-555.
56. Melnyk, N. et. al. 2024. Skin microbiota metabolism of natural products from comfrey root (*Symphytum officinale* L.). *Journal of Ethnopharmacology* 318.