

# 18. BÖLÜM

## BITKİSEL ÜRÜN VE GIDA TAKVİYELERİNDE RİSK VE GÜVENLİLİK

İlkay Erdoğan Orhan |

*Ana hedef, vücudunuza kendi kendini tedavi edebilme yeteneğini tekrar kazandırmak olmalıdır.  
Hipokrat*

Bitkilerle tedaviye özellikle son yıllarda dünya çapında gözlenen müthiş talepten dolayı, piyasada bulunan doğal kaynaklı ürün adedi son derece fazladır. Tekli veya kombine şekildeki bitkisel tıbbi ürünlerin kimyasal ilaç etken maddeleriyle etkileşimlerine dair özellikle 1980’lerden itibaren pek çok veri yayınlanmaktadır. Tıbbi Terim Başlıklarına da (*Medical Subject Headings*, MeSH) 2004 yılında giderek, “bitkilerin veya bitki ekstraktlarının ilaçların aktiviteleri, metabolizmaları ve toksisitesine etkileri” şeklinde tanımlanmıştır. Bir bitkinin farklı kimyasal gruplardan yüzlerce hatta daha fazla bileşikten oluştuğu düşünülürse, etkileşme riskinin artacağı da aşîkârdır. Ancak genelde yaygın olan “doğal ise zararsızdır” algısı nedeniyle, bitkisel ürünler çoğu zaman hekim veya eczacıya sorulmadan bilinçsiz bir şekilde kullanılmaktadır.

Bitkisel bileşiklerle ilaç etken maddelerinin etkileşimleri, farmakokinetik veya farmakodinamik düzeyde gerçekleşebilmektedir. Etkileşmelerde rol oynayan en kritik enzimler ise ksenobiyotiklerin metabolizasyonundan sorumlu olan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesinin yanı sıra daha az düzeyde olmak üzere karboksilesteraz-1 ve 2 (CES) enzimleri olarak bilinmektedir, ör. bitkilerde bulunan bazı fenolikler, triterpenler ve tanşinon tipi diterpenlerin oseltamivir, irinotekan ve klopidogrel gibi ilaçlarla CES-1 ve 2 üzerinden etkileştiği gösterilmiştir, ör. greyfurtta bulunan furanokumarinlerin CYP3A4 izoenzimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak simvastatinin bağirsaktan emilimini 7 kat artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, p-glikoprotein gibi ilaç taşıyıcı proteinler üzerinden de bitki bileşenleri ile etkileşme bildirilmiştir. Bitki-ilaç etkileşimlerinin en fazla görüldüğü gruplar arasında merkezi sinir sistemi (%19.6) ile kardiyovasküler sistem (%17.7) ilaçları ile antineoplastikler (%9) olarak belirtildiğinden, bu bölümde bahsi geçen ilaçlara dair temel bitki-ilaç etkileşimlerine örnekler verilecektir.

## SONUÇ

Bitki-ilaç etkileşimleri son yıllarda fitoterapinin de popülerliği göz önüne alındığında, üzerinde en çok durulan konularından biridir. Birçok tıbbi bitkinin güvenlik sınırları hakkındaki bilgimiz halen yeterli seviyede değildir. Bitkilerin karmaşık fitokimyasal bileşimi de konvansiyonel ilaçlarla etkileşim riskini yükseltmektedir. Özellikle terapötik indeksi dar ilaçlarla etkileşim ciddi sonuçlara yol açabilir. Yaşlı nüfusta çoklu ilaç kullanımının yaygın olması nedeniyle, yaşlı bireylerin bitkisel tıbbi ürün kullanmadan önce mutlaka hekimlerine veya eczacılarına danışmaları elzemdir. Bitki-ilaç etkileşimlerinin genelde negatif sonuçlarından bahsedilmekle birlikte, sentetik ilaçlarla kombine edilerek adjuvan etkilerinden yararlanılması da tedavide kullanılan bir diğer yaklaşımdır. Ancak hekimin fitoterapiye çok hâkim olması ve bitkisel ekstre ile ilacı birlikte kullanacak ise tedavi dozunu etkileşim dozunun altında ayarlaması gerekmektedir. Yine de bitki-ilaç etkileşimleri konusunda mekanistik ve klinik düzeyde daha çok çalışma yapılarak bu konudaki verilerin artması bitkilerin tedavide güvenli ve akılcı kullanımı açısından büyük bir önem arz etmektedir.

### Gözden Geçirme

1. Antikoagülan ilaçlarla bitkilerin etkileşimleri hakkında bilgi veriniz.
2. Kanser hastalarında bitkisel tıbbi destek kullanımında nelere dikkat edilmelidir?
3. Bitkisel antidepressanlarla ilgili ilaç etkileşimleri hakkında bilgi veriniz.

### KAYNAKLAR

1. Abebe W. Herbal Medication: Potential For Adverse Interactions With Analgesic Drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 27(6):391-401, 2002.
2. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of Garlic and Its Active Constituent, S-allyl Cysteine, as Antihypertensive and Cardioprotective in Presence of Captopril. *Phytomedicine*, 17(13):1016-10126, 2010.
3. Asdaq SM, Inamdar MN. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol With Garlic (*Allium sativum*) in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011:824042, 2011.
4. Batista C, Jesus NR, Silva CM, Silva TP, Campos MG. Herb-Drug Interactions: An Insight Into Cardiovascular Diseases Based on Case Reports. *Cardiovascular&Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 14(3):142-149, 2017.
5. Borrelli F, Izzo AA. Herb-Drug Interactions With St John's Wort (*Hypericum perforatum*): An Update on Clinical Observations. *American Association of Pharmacy Students Journal*, 11(4):710-727, 2009.
6. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Aliment Pharmacology and Therapeutics*, 37(1):3-17, 2013.

7. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding Drug Interactions With St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): Impact of Hyperforin Content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(1):129-138, 2019.
8. Chua HC, Christensen ET, Hoestgaard-Jensen K, Hartiadi LY, Ramzan I, Jensen AA, Absalom NL, Chebib M. Kavain, The Major Constituent Of The Anxiolytic Kava Extract, Potentiates GABA<sub>A</sub> Receptors: Functional Characteristics and Molecular Mechanism. *PLoS One*, 11(6):e0157700, 2016.
9. D'Andrea GM. Use of Antioxidants During Chemotherapy and Radiotherapy Should Be Avoided. *CA: Cancer Journal of Clinicians*, 55:319-321, 2005.
10. Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. Interference of Hawthorn on Serum Digoxin Measurements By Immunoassays and Pharmacodynamics Interaction With Digoxin. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(8):1188-119, 2010.
11. Du M, Yang X, Hartman JA, Cooke PS, Doerge DR, Ju YH, Helferich WG. Low-Dose Dietary Genistein Negates The Therapeutic Effect of Tamoxifen In Athymic Nude Mice. *Carcinogenesis*, 33(4):895-901, 2012.
12. Dunkoksung W, Vardhanabhuti N, Siripong P, Jianmongkol S. Rhinacanthin-C Mediated Herb-Drug Interactions With Drug Transporters and Phase I Drug-Metabolizing Enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(10):1040-1049, 2019.
13. Feltrin C, Oliveira Simões CM. Reviewing the Mechanisms of Natural Product-Drug Interactions Involving Efflux Transporters And Metabolic Enzymes. *Chemico-Biological Interactions*, 314:108825, 2019.
14. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MV, Egorin MJ. Effect of St John's Wort On Imatinib Mesylate Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 76:323-329, 2004.
15. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and Dietary Supplement-Drug Interactions In Patients With Chronic Illnesses. *American Family Physician*, 77(1):73-78, 2008.
16. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, Petasis NA, Chen TC, Schönthal AH. Green Tea Polyphenols Block The Anticancer Effects Of Bortezomib And Other Boronic Acid-Based Proteasome Inhibitors. *Blood*, 113:5927-5937, 2009.
17. Granger AS. Ginkgo biloba Precipitating Epileptic Seizures. *Age Ageing*, 30(6):523-525, 2001.
18. He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of P53 Expression in Patients With Colorectal Cancer By Administration of Curcumin. *Cancer Investigation*, 29:208-213, 2011.
19. Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 18(1):25-36, 2018.
20. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular Pharmacotherapy And Herbal Medicines: The Risk of Drug Interaction. *International Journal of Cardiology*, 98(1):1-14, 2005.
21. Izzo AA, Ernst E. Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: A Systematic Review. *Drugs*, 61(15):2163-75, 2001.
22. Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): A Review Of The Clinical Evidence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 42(3):139-148, 2004.
23. Ju YH, Doerge DR, Allred KE, Allred CD, Helferich WG. Dietary Genistein Negates The Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in Athymic Mice. *Cancer Research*, 62(9):2474-2477, 2002.
24. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: No Evidence For Clinically Relevant Interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014:879396, 2014.
25. Kupiec T, Raj V. Fatal Seizures Due To Potential Herb-Drug Interactions With Ginkgo biloba. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(7):755-758, 2005.
26. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit Juice-Simvastatin Interaction: Effect On Serum Concentrations Of Simvastatin, Simvastatin Acid, and HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 64:477-483, 1998.

27. Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. Danggui (*Angelica sinensis*) Affects The Pharmacodynamics But Not The Pharmacokinetics of Warfarin in Rabbits. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 20:55-60, 1995.
28. Mannel M. Drug Interactions With St John's Wort: Mechanisms and Clinical Implications. *Drug Safety*, 27(11):773-797, 2004.
29. Mathijssen RH, verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's Wort On Irinotecan Metabolism. *Journal of National Cancer Institute*, 94:1247-1249, 2002.
30. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al. St. John's Wort Induces Hepatic Drug Metabolism Through Activation of The Pregnane X Receptor. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 97:7500-7502, 2000.
31. Orhan İE. Akılcı Fitoterapinin Temelleri, Ankara Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2017.
32. Perloff MD, von Moltke LL, Störmer E, Shader RI, Greenblatt DJ. Saint John's Wort: An In Vitro Analysis of P-Glycoprotein Induction Due To Extended Exposure. *British Journal of Pharmacology*, 34:1601-1608, 2001.
33. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, Patanè M, Upton R, Pugliese M, Chimirri S, Mammi M, Palleria C, De Sarro G. *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions. *Phytotherapy Research*, 28(5):643-655, 2014.
34. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated With Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. *Pharmacotherapy*, 27:1237-1247, 2007.
35. Shin SC, Choi JS. Effects of Epigallocatechin Gallate on The Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Tamoxifen and Its Main Metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in Rats. *Anticancer Drugs*. 20:584-588, 2009.
36. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) Co-Administration. *Expert Opinion in Drug Metabolism and Toxicology*, 13(10):1047-1062, 2017.
37. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary Curcumin Inhibits Chemotherapy-Induced Apoptosis in Models of Human Breast Cancer. *Cancer Research*, 62:3868-3875, 2002.
38. Suroowan S, Mahomoodally MF. Herbal Medicine of The 21<sup>st</sup> Century: A Focus on The Chemistry, Pharmacokinetics And Toxicity of Five Widely Advocated Phytotherapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(29):2718-2738, 2019.
39. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, Aaronson KD, Bleske BE. Interaction Study Between Digoxin and A Preparation of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(6):637-642, 2003.
40. Tsai HH, Lin HW, Simon PA, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of Documented Drug Interactions and Contraindications Associated With Herbs and Dietary Supplements: A Systematic Literature Review. *International Journal of Clinical Practice*, 66(11):1056-1078, 2012.
41. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of Warfarin With Garlic, Ginger, Ginkgo, or Ginseng: Nature of The Evidence. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(12):1478-1482, 2000.
42. Wang X, Zhao X, Li D, Lou YQ, Lin ZB, Zhang GL. Effects of *Ganoderma lucidum* Polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A Activities in BCG-Immune Hepatic Injury in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30:1702-1706, 2007.
43. Werba JB, Misaka S, Giroli MG, Shimomura K, Amato M, Simonelli N, Vigo L, Tremoli E. Update of Green Tea Interactions With Cardiovascular Drugs and Putative Mechanisms. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2S):S72-S77, 2018.
44. White CM. The Pharmacology, Pharmacokinetics, Efficacy, and Adverse Events Associated With Kava. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(11):1396-1405, 2018.
45. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Influence of Dietary Substances on Intestinal Drug Metabolism and Transport. *Current Drug Metabolism*, 11:778-792, 2010.

46. Xu J, Qiu JC, Ji X, Guo HL, Wang X, Zhang B, Wang T, Chen F. Potential Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Have We Overlooked The Importance of Human Carboxylesterases 1 and 2? *Current Drug Metabolism*, 20(2):130-137, 2019.
47. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park)*, 32(10):516-520, 2018.
48. Yuan Y, Qiu X, Nikolić D, Chen SN, Huang K, Li G, Pauli GF, van Breemen RB. Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by Hops (*Humulus lupulus*) and Hop Prenylphenols. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53:55-61, 2014.
49. Ziemann J, Lendeckel A, Müller S, Horneber M, Ritter CA. Herb-Drug Interactions: A Novel Algorithm-Assisted Information System for Pharmacokinetic Drug Interactions With Herbal Supplements in Cancer Treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(9):1237-1248, 2019.