

## Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum L. / St. John's wort*) Kanser Hastaları İçin Güvenilir mi?\*

### Is St. John's wort Safe for Cancer Patients?

Dilek Doğan<sup>i</sup>, S. Mine Yurttagül<sup>ii</sup>

<sup>i</sup>Uzm. Diyetisyen, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü  
<https://orcid.org/0000-0003-1800-4635>

<sup>ii</sup>Prof. Dr., Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
<https://orcid.org/0000-0001-5170-0523>

#### ÖZET

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı kuruluş olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 15 Aralık 2020 küresel kanser yükü raporu "2020 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 19,3 milyon bireyin yeni kanser tanısı aldığı bu sayının, 2040 yılı itibarı ile tahmini 28,4 milyona ulaşabileceğini" öngörmektedir. Kanser, hastalığın hem kendisi, hem de tedavi yöntemlerinin (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi vb.) getirdiği fiziksel, ruhsal ve sosyoekonomik sorunlar ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Kanser hastaları son yıllarda geleneksel tedavi yöntemlerine ek olarak sağlığın iyileştirilmesi, kanser tekrarlama riskinin en aza indirilmesi, tedavilerinin yan etkilerinin azaltılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi kısacası yaşam kalitelerini iyileştirmek gibi nedenlere dayanarak alternatif tedavi seçeneklerine yönelmekte, bitkileri kurutarak, yağ, drog veya çay olarak kullanılmaktadır. Sarı kantaron da kanser hastaları arasında harici olarak veya tüketilerek kullanılan bitkilerden birisidir. Bu tür bitkiler her ne kadar, doğal, zararsız gibi düşünülerek, hastalığa fayda sağlaması sebebiyle tüketimde yer alsada biyolojik olarak aktif bileşikler içermektedirler. Aynı zamanda kanser hastalarında kemoterapi ilaçları da dahil olmak üzere reçete edilen diğer ilaçlarla da potansiyel olarak etkileşime girebilmekte, tedaviyle çakışabilmektedir. Bu derleme yazıda Sarı kantaron (*Hypericum perforatum L.*) bitkisinin tanımlaması, olumlu yönleri, etkileşimlerin oluşabileceği mekanizmalar, olası yan etkiler ve güvenilir olup olmadığı yönünde kanser hastaları ve sağlık profesyonellerini bilgilendirmek amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum L./ St. John's Wort*), Bitki-İlaç Etkileşimi, Kanser, Alternatif Tedaviler

#### ABSTRACT

International Agency for Research on Cancer (IARC), an affiliate of the World Health Organization (WHO), 15 December 2020 global cancer burden report "In 2020, approximately 19.3 million individuals worldwide were diagnosed with new cancer, and this number is estimated to be 28.4 million by 2040". Cancer significantly reduces the quality of life of patients, both with the disease itself and with the physical, mental and socioeconomic problems brought about by treatment methods (chemotherapy, radiotherapy, surgery, etc.). In recent years, in addition to traditional treatment methods, cancer patients have been turning to alternative treatment options based on reasons such as improving health, minimizing the risk of cancer recurrence, reducing the side effects of their treatments, strengthening the immune system, in short, improving their quality of life, and using them as oil, drug or tea by drying herbs. St. John's wort is one of the plants used externally or by consumption among cancer patients. Although such plants are considered to be natural and harmless, they contain biologically active compounds, even though they are used for consumption because they benefit the disease. It can also potentially interact with other drugs prescribed in cancer patients, including chemotherapy drugs, and conflict with treatment. In this review article, it is aimed to inform cancer patients and health professionals about the definition of St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*) plant, its positive aspects, mechanisms where interactions can occur, possible side effects and whether it is safe.

**Key Words:** St. John's Wort, Herb-Drug Interaction, Cancer, Alternative Treatments

\*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2023;13(2):275-282

DOI: 10.31020/mutfd.1200383

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi - Received: 07 Kasım 2022; Kabul Tarihi - Accepted: 11 Nisan 2023

İletişim - Correspondence Author: Dilek Doğan <dilek.dogan2701@gmail.com>

## Giriş

Sarı kantaron (*Hypericum Perforatum L./ St. John's wort*) bitkisi, 2400 yıldan uzun bir geçmişe sahip olmakla birlikte, MÖ beşinci yüzyıldan beri bir yara iyileştirici olarak ün kazanmıştır. Ünlü İngiliz bitki uzmanı Gerard (1597), bitkiyi kullanarak formüle ettiği sarı kantaron merhemini mevcut en iyi ve doğal yara iyileştirme tedavisi olarak nitelendirmiştir. XVI. yüzyıldan sonra Avrupa'da cerrahlar tarafından yaraları temizlemek için kullanılmış aynı zamanda Londra'nın ilk resmi farmakopesine Oleum Hyperici olarak dahil edilmiştir. Geçen yüzyılda Duke (1985), yumurtalık karsinomu, rahim kanserleri, mide kanserleri ve lenf tümörlerinin tedavisinde kullanımını anlatmıştır. Son 30 yılda, bitki klinik ve laboratuvar çalışmalarında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır.<sup>1-3</sup> Günümüzde ise, Avrupa ülkeleri ve dünyada fitoterapi uygulamalarının yanısıra fotodinamik, antidepresan, antiviral, antibakteriyel ve antitümör gibi çeşitli etki mekanizmaları nedenleriyle de kullanılmaktadır.<sup>2-5</sup>

Bitkiler ve otlar, yakın bir zamandan bu yana, Diyet Takviyesi Sağlık ve Eğitim Yasası (DSHEA) tarafından "diyet takviyeleri" olarak sınıflandırılmakta ve Amerika Birleşik Devletlerinde birçok kişi tarafından tamamlayıcı sağlık yaklaşımının bir parçası olarak kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Yapılan çalışmalar sağlıklı bireylere göre kanser hastalarının bitkisel ürünleri daha çok tercih ettiklerini ortaya koymaktadır.<sup>7-9</sup> Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı kuruluş olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 15 Aralık 2020 küresel kanser yükü raporu "2020 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 19,3 milyon bireyin yeni kanser tanısı aldığını bu sayının, 2040 yılı itibarı ile tahmini 28,4 milyon vakaya ulaşabileceğini" öngörmektedir.<sup>10</sup> Kanser, hastalığın hem kendisi, hem de tedavi yöntemlerinin (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi vb.) getirdiği fiziksel, ruhsal ve sosyoekonomik sorunlar ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır.<sup>11</sup> Kanser hastaları genellikle, semptomları hafifletmek, kanserin başka bir organda ortaya çıkmasını önlemek, bağışıklık sistemlerini güçlendirmek gibi bir veya birkaç sebeple kemoterapi veya diğer kanser tedavilerine ek olarak bitkisel ürünleri kullanmaktadırlar. Nitekim hastalığı yenerek sağlığına kavuşan bireylerin üçte biri şifa bulmak niyetiyle çeşitli bitkisel ürünleri kullandıklarını belirtmişlerdir.<sup>12</sup> Hastalar, bitkisel ürünleri, geleneksel tedavilere kıyasla, yaşam kalitelerini iyileştireceği, kanser tedavilerini güçlendireceği, hekim tarafından reçete edilen ilaçların yan etkilerini azaltacağı, fiziksel ve psikolojik destek sağlayacağı umuduyla doğal ve güvenli olarak kabul etmekte, kurutarak, çay, drog veya harici olarak kullanmaktadırlar.<sup>13</sup>

Fakat, bitkiler/otlarla ilgili yetersiz üretim uygulamaları, standardizasyon eksikliği, birden fazla aktif bileşenler, ürün kontaminasyonu gibi ciddi bitki ilaç etkileşimleri bildirildiğinden, bu ürünlere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ilaç olarak izin vermemiştir. FDA tarafından onay alınabilmesi için, ilacın faydalarının yan etkilerinden çok daha fazla olması gerekmektedir.<sup>14,15</sup> Bitki-ilaç etkileşimleri, 1980'lerde, sarı kantaron ve greyfurt suyunun çeşitli reçeteli ilaçlarla etkileşimlerini anlatan raporlarla ortaya çıkmaya başlamıştır.<sup>16,17</sup> Çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip birçok biyolojik olarak aktif bileşik içeren çok sayıda bitkisel ürünlere marketlerde, e-ticaret sitelerinde, aktarlarda dahi ulaşılabilir. Bu derleme çalışmada Sarı kantaron 'un ayrıntılı tanımı, biyokimyasal içeriği, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, kanser hastalığı ile olumlu/olumsuz ilişkisi, bitki-ilaç etkileşimi ayrıntılı olarak tanımlanarak, güvenilir olup olmadığı yönünde kanser hastaları ve sağlık profesyonellerini bilgilendirmek amaçlanmaktadır.

## Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Clusiaceae familyası ve Hypericaceae alt familyası

Bilimsel (Latince) adı: *Hypericum Perforatum L.*

Türkçe adı: Binbirdelikotu, Sarı Kantaron

İngilizce adı: St John's wort

Kullanılan kısımları ve/veya preparatları: Toprak Üstü.<sup>18</sup>

Sarı kantaron doğal olarak Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinde yetişmektedir. 96 sarı kantaron türünden 46'sı belirli coğrafi bölgelerde özgü olan, Mayıs, Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında sarı renkli çiçekler açan 30-80 cm yüksekliğinde otsu bir bitkidir. 5 adet taç yaprağı olup, kenarlarında siyah noktalar taşıyan türlerde hipericin aktif bileşeni bulunmaktadır. Bu siyah noktalar elle ovulduğunda kan renginde sıvı olduğu için, bitkiye vatanımızın bazı bölgelerinde "kan otu" da denilmektedir.<sup>19</sup>

### **Biyolojik Aktif Bileşikleri**

Sarı kantaron, antidepresan ve analjezi benzeri aktiviteye sahip, flavonol türevleri, biflavonlar, proantosyanidinler, ksantonlar, floroglusinoller ve naftodiantronlar gibi bileşenler içeren bitkisel bitkilerden biridir.<sup>20</sup>

Naftodiantron grubunda yer alan bileşikler, bitkinin kırmızı rengi ve fototoksik özelliklerini ortaya çıkarmaktadır. Bu grubun en önemli bileşiklerden olan hiperisin ve psödohiperisin birkaç farmakolojik etkiden sorumludur.<sup>1</sup> Hiperisin ve psödohiperisinin, antiretroviral (retro virüsleri durdurucu, çoğalmasını önleyici) aktivite gösterdiği çalışmada, her iki bileşiğin de sırasıyla 1.7 µg/ml ve 15 µg/ml yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyon (IC50) değerleri ile protein kinaz C'yi spesifik olarak inhibe ederek, memeli hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Ayrıca, hiperisin, sarı kantaronun ışığa duyarlı güçlü bileşiklerinden biridir ve fotodinamik kanser terapisi için bir fotosensitizer olarak tavsiye edilmektedir.<sup>22</sup> Floroglusinol grubunda yer alan bileşenler, grubun % 2.0-4.5' ini oluşturan hiperforin ve % 0.2-1.9 oranındaki adhiperforindir. Hiperforin bileşeninin, serotonin, noradrenalin ve dopamin nörotransmitterlerinin geri alımını engelleyerek antidepresan aktivitesini uyguladığı öne sürülmüştür.<sup>23</sup> Yapılan başka bir çalışmada hiperforinin Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etki ve özelliği tesbit edilmiştir.<sup>24</sup>

Bitkide flavonoidler grubunda en önemli bileşik kersetin (quercetin) olarak bildirilmekte olup, quercetin-3-O-β-D-galactopyranoside, sarı kantaronun elde edilen, anti-kanser, anti-inflamatuar ve anti-oksidan aktiviteleri olan bir hiperosid flavonol glikozittir.<sup>25</sup>

Biflavonlar grubunda yer alan, amentoflavon, ginkgo biloba ve sarı kantaron dahil olmak üzere tıbbi özelliklere sahip birçok bitkide bulunmaktadır. Biflavon amentoflavon, hafif ila orta dereceli depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir bitki olan sarı kantaronun bir bileşenidir. Amentoflavon, flumazenilin GABA A-reseptörünün benzodiazepin bağlanma bölgesine bağlanmasını inhibe etmektedir.<sup>26</sup>

Amentoflavonun anti-inflamatuar, anti-oksidasyon, anti-depresan, anti-viral, anti-bakteriyel ve metabolizma düzenleme gibi özellikleri olduğu, iskemik inme, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda da nöronları koruma etkisi saptanmıştır.<sup>27,28</sup> Ayrıca kolojen sentezini arttırdığından kas-iskelet sistemi üzerine ve çeşitli kanser türlerine karşı önemli bir bileşendir. Amentoflavonun anti-SARS-CoV-2 etkisi tartışılmaktadır.<sup>29</sup>

Proantosyanidinler bileşeninin (yoğunlaşmış taninler) antiviral ve antimikrobiyal etkilerinin olduğu yapılan çalışma ile tespit edilmiştir.<sup>30</sup>

### **Kullanım Alanları ve Ülkelere Göre Durumu**

Ülkelere göre farklı şekilde kullanılmakta olsa da genellikle, toz edilmiş drog veya ekstre, kapsül, tablet, damla veya tentür; haricen kullanılmak üzere ise yağ, jel veya merhem şeklinde sarı kantaron preparatları bulunmaktadır. Türkiye'de T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 26.03.2019 tarihinde Tıbbi Bitki Listesine dahil edilmiştir.<sup>31</sup> T.C Tarım ve Orman Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü Risk Değerlendirme Dairesi Başkanlığı tarafından Pozitif Bitki Listesi, Zehirli Bitki Listesi yayımlanmaktadır. Sarı kantaron pozitif bitki listesinde yer almaktadır.<sup>32</sup> 27.06.2016 yayım tarihli Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi Ve Piyasaya Arzına İlişki Tarım Bakanlığınca belirlenen "Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Kısıtlı Maddeler listesinde, 300 mg (%0.3 hiperisin) ekstre günde maksimum üç kez,

günlük maksimum hiperisin dozu 3 mg. olarak belirtilmiştir.<sup>33</sup> Türk Farmakope Dergisi 2016 yılında yayın hayatına başlamıştır.<sup>31</sup> Türk Farmakope Dergisi'nin 2019 yılındaki bilgilerine bakıldığında; Sarı Kantaron bitkisinin toprak üstü kısım, çiçek ve yaprak kısımlarını kullanılış şekli olarak önermektedir.<sup>34</sup>

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2012/2021 yılında yayımlanan "Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu" başlıklı bilimsel görüşte, Avrupa Birliği ülkelerinde besin uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler raporlanmıştır. Söz konusu kompendiyumda yer alan aynı adlı listede "*Hypericum Perforatum L.*" olarak bitkinin "bitkinin hava alan kısımları"(aerial parts of plant )yer almaktadır. Cins içerisindeki türün içerdiği hyperforin, hypericin, pseudohypericin, xantone kullanım açısından dikkat edilmesi gereken kimyasal maddeler olmadığı bilgisine yer verilmiştir.<sup>35</sup>

Hollanda Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü (RIVM) kendi Sağlık Bakanlığına sunmak üzere bitki ile ilgili 152 sayfalık rapor hazırlamışlardır. Sarı kantaron içeren iki tıbbi ürün Hollanda'da kayıtlıdır. Bu ürünler için önerilen dozlar (yetişkinler için) 174–975 mg sarı kantaron özü/gün arasında değişmektedir. Belirtilen hiperisin içeriğine sahip ekstratlar, ürün bilgilerine göre %0.3 hiperisin içermektedir. Ayrıca, Hollanda pazarında sarı kantaron içeren birkaç bitki çayı da satılmaktadır.<sup>36</sup>

Almanya'da *Hypericum Perforatum L.* "Gıdalarda kısıtlı kullanımı tavsiye edilen maddeler" listesinde yer almaktadır. Bunun nedeni, bitkinin hem gıda hem de (geleneksel) tıbbi ürün olarak bilinmesidir ve klinik veriler temelinde farmakolojik etkisi gösterilmiştir. Etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğunun yapıldığı Almanya'da antidepresan olarak ruhsat almıştır. Klinik kullanımda 600-900 mg günlük dozu etkin bulunmuştur. Alman monograflarında bitkinin drog hâli olan Hyperici herba kullanımında deride oluşabilecek fototoksikite reaksiyonlarına karşı dikkatli olunması gerektiğine dair önemli bir uyarı yer almaktadır.<sup>37</sup>

### **Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum L.*/ St. John's wort) ve Kanseri**

Bilim adamları tarafından tümör patogenezi ve tedavisinin araştırılmasında sarf edilen üstün gayret ve çabalara rağmen kanser dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.<sup>38</sup> Son elli yılda onaylanan çok sayıda antitümör ilaçların büyük bir yüzdesi doğal bitkisel ürünler veya bunların türevlerini içermektedir. Aslında, doğal antitümör ajanlar, malign hücrelerin proliferasyon hızının azaltılması, apoptozun indüklenmesi, invazivliğin bloke edilmesi ve neo-angiogenez yoluyla kanser gelişimini inhibe etmek için geniş bir mekanizmaya sahiptir. En önemlisi, genellikle diğer antitümör ilaçlardan daha düşük yan etkiler göstermektedirler.<sup>39</sup> Sarı kantaron bitki ekstraktının antidepresan etkisinden başlıca sorumlu olduğu gösterilen ana aktif bileşeni olan hiperforin, anti-inflamatuar, anti-angiogenik ve antitümör aktiviteleri dahil olmak üzere kansere karşı faydalı etkileri de gözlenmiştir. Birçok farklı hücre içi hedefler üzerinde hareket ederek neoplastik hastalıkların hem önlenmesi hem de tedavisi ile ilgili olarak birçok antitümör etki göstermektedir.<sup>40</sup> Sarı Kantaronun düzenli kullanımı, kanserojenlerin genotoksik etkisini önleyerek kanser riskini azaltmaktadır. Bu koruyucu etki, temel olarak, hiperforinin enflamatuar aracılığıyla yavaşlatma ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini ve/veya pH dengesizliğini düzenleme yeteneğine dayandırılmaktadır.<sup>41</sup>

Sarı kantaron bileşiklerindeki hiperforinler geniş biyoyararlanımları, koruyucu faydalarının kalıcılığı ve yan etkilerin önemli ölçüde yokluğu nedeniyle, tümör önleme ve tedavisi için biyolojik açıdan önemi olan doğal ürünlerdir. Kanseri tedavisi çok faktörlü bir strateji gerektirdiğinden, hiperforin tedavisi, tümör büyümesi ve ilerlemesi için çok önemli olan sinyal yolları boyunca birçok farklı moleküler hedefe karşı pleiotropik etkileri nedeniyle bu gereksinimi karşılayabileceği düşünülmektedir.<sup>40</sup> Bir çalışmada, sarı kantaron etanol ekstraktının, siroz ve hepatoselüler karsinom oluşumuna neden olabilen kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonunun ve virüslerin büyümesini inhibe edebileceği ve HBV transkripsiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir.<sup>42</sup> ABD'de 2009 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmaya 77000 kişi dahil edilmiş ve bu kişiler beş yıl boyunca

izlenmiştir. Çalışmada çeşitli bitkisel takviyelerin düzenli olarak kullanılmasının akciğer veya kolorektal kanser riskini azaltıp azaltamayacağı araştırılmış, sarı kantaron bitkisinin sürekli kullanımının kolorektal kanser riskinde %65'lik bir azalma gösterdiği bulunmuş, ancak akciğer kanseri ile ilgili koruyucu bir etki gözlemlenmemiştir.<sup>43</sup> Başka bir çalışmada sarı kantaronun *Helikobakter pylori* karşı antimikrobiyal aktivitesi ve düşük konsantrasyonlarda bitki ekstraktının bakterinin çoğu suşunun yüksek bir yüzdesini hızla öldürebildiği gözlemlenmiştir.<sup>44</sup> Meme kanseri üzerine yapılan çalışmaya göre, MT-450 meme kanseri hücrelerine deri altından enjekte edilen ve hücre transfer bölgesinde günlük olarak hiperforin uygulanan farelerde, herhangi bir yan etki görülmeden *in vivo* tümör büyümesi inhibe edilmiştir.<sup>45</sup>

Sarı kantaron, menopozdan etkilenen sistemlerde östrojen agonisti olarak kullanılmıştır. Ayrıca biyoaktif bir bileşiği olan hiperisin, fotodinamik terapide bir ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılmıştır. Bu verilere göre yapılan çalışmada, insan meme kanseri hücrelerinde kemo-önleyici etkiyi göstermek için sarı kantaronun anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkileri araştırılmıştır. Sarı kantaronun AMPK/mTOR inhibisyonu ve bir mitokondriyal yolun aktivasyonu yoluyla anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkiler gösterdiğine dair kanıt bulunmuştur.<sup>46</sup>

Antidepresan tedavide güvenli bir şekilde kullanılan sarı kantaron özütü ve bileşeni olan hiperforinin, anti-tümör fitokimyasalları olarak da faydalı olabileceği üzerine bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu doğal bileşiklerin kanser hastaları ve hastalığı üzerine en büyük endişesi ve sorunu; Pregnan X- Reseptör (PXR) 'e yüksek afiniteli bağlanması nedeniyle ilaç-ilaç etkileşiminin olası oluşumu, dolayısıyla sitokrom P450 izoenzimlerinin ekspresyon seviyelerinin artmasına neden olmasıdır. Hiperforin CYP3A4'ü aktive ederek, ilaç metabolizmasını ve atılımını artırabildiğinden, kemoterapötik ajanın etkinliğini azaltacaktır. Bu nedenle, bitkinin bir kemoterapötik ilaçla ilişkisine dikkatle karar verilmeli ve ilaç etkinliğinin korunmasını sağlamak için izlenmelidir.<sup>47</sup>

### **Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum L./ St. John's wort*) ve İlaç Etkileşiminin Genel Mekanizması**

Anti-depresan etkileri olan, diğer ilaçlarla etkileşime giren, biyoyararlanımlarını ve etkinliklerini değiştiren bir bitkisel ilaç olan sarı kantaron preparatlarının klinik olarak ilgili ilk raporları yaklaşık 20 yıl önce yayınlanmıştır. 2000 yılında, sarı kantaron ve siklosporin arasındaki bir farmakokinetik etkileşim, iki kalp nakli hastasında akut rejeksiyona neden olmuştur.<sup>48</sup> Bitkisel ürünler ilaçların karaciğer, böbrek ve barsakta lümenine atılmasından sorumlu olan P-glikoproteinleri (P-gp) etkileyerek ilaçların emilim, dağılım, atılım ve metabolizmasını etkileyebileceklerinden, bitkisel ürün/ilaç-ilaç etkileşimleri sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ve P-gp düzeyinde olabilmektedir. Bitkisel ürünler CYP450 enzimlerini ve P-gp'ni inhibe ederek veya indükleyerek bunların substratı olan ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atımlarını değiştirebilmektedirler.<sup>49</sup> Sarı kantaron hem CYP enzimleri hem de P-gp'leri uyararak bazı ilaçların farmakokinetik etkileşimini etkileyebilir nitekim araştırmalar sarı kantaronun digoksin, takrolimus, indinavir, varfarin, alprazolam, simvastatin, oral kontraseptifler gibi ilaçların farmakokinetik etkileşimini değiştirdiğini göstermiştir.<sup>48,50,51</sup> Bu etkileşimlere PXR aktivasyonu neden olmuştur. Sarı kantaron preparatları, PXR'nin güçlü aktivatörleridir ve dolayısıyla sitokrom P450 enzimlerinin (en önemlisi CYP3A4) ve P-glikoprotein indükleyicileridir. Klinik olarak ilgili farmakokinetik etkileşimlerin meydana geldiği tüm vakalarda, hiperforin açısından zengin sarı kantaron preparatları kullanılmıştır. Fakat düşük hiperforin içeriği içeren ürünler için klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Bu nedenle, farmakokinetik etkileşimlerle ilgili olarak, bitkinin ürünleri günlük hiperforin dozunun ışığında değerlendirilmelidir, düşük hiperforinli sarı kantaron özleri için, günde maksimum 1 mg hiperforin dozuna kadar klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.<sup>52</sup>

Antikanser ilaç etkileşimleri farmasötik, farmakodinamik veya farmakokinetik düzeyinde ortaya çıkabilmektedir.<sup>53</sup> Farmakokinetik seviyesindeki etkileşimler, meydana gelmesi en muhtemel etkileşimlerdir

ve kemoterapötik ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılımındaki değişiklikleri içermektedir. Kemoterapötik ilaçların metabolizması düzeyindeki hemen hemen tüm farmakokinetik etkileşimleri, sitokrom P450 (CYP) metabolize eden enzimleri veya faz II enzimlerini, özellikle üridin difosfoglukuronosil transferazı (UGT) içerir. CYP enzimlerinden CYP3A4, antikanser ilaçların metabolizmasında en önemli enzimdir.<sup>54</sup>

P-glikoprotein substratı olan antikanser ilaçları arasında tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib), taksanlar(dosetaksel, paklitaksel), vinka alkaloidleri (vinblastin, vinkristin), topoizomeraz inhibitörleri (doksorubisin, irinotekan, etoposid, teniposid, topotekan) yer almaktadır. CYP3A4 için substrat olan antikanser ilaçlar arasında hormonlar (anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen), tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib, gefitinib, imatinib), taxanlar (dosetaksel, paklitaksel), vinka alkaloidleri (vinblastin, vinkristin, vinorelbin), topoizomeraz inhibitörleri (doksorubisin, irinotekan, etoposid, teniposid), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid) bulunmaktadır.<sup>55,56</sup>

Kanser hastalarında yapılan bir klinik çalışma, 18 gün boyunca ağızdan 900 mg/gün sarı kantaron tedavisinin, irinotekanın aktif metaboliti SN-38'in plazma seviyelerini %42 oranında azalttığını bildirmiştir. Sağlıklı deneklerde, sarı kantaron ile iki hafta tedavi, imatinib'in sistemik maruziyetini %32 oranında önemli ölçüde azaltmıştır.<sup>57</sup> Sarı kantaron hemen hemen tüm kemoterapi ajanlarıyla etkileşmekte olup, allerjik dermal reaksiyonlar, konstipasyon, ağız kuruluğu, gastro-intestinal rahatsızlık, baş dönmesi, halsizlik ve uyku bozukluğu gibi toksisite göstermektedir. CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, ve P-glikoprotein indikasyonu, irinotekanın aktif metabolitinin düzeyini ve siklofosfamid plazma konsantrasyonunu azaltıp kanser ilaçları ile de etkileşime girdiği için kemoterapi alan hastalar bu ürünü kesinlikle kullanmamalıdır.<sup>58</sup>

Nitekim T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Bitki Monograflarında *Hypericum Perforatum* L. bitkisini güvenle ilgili "Bitkisel ürünlerle tedavi konusunda eğitim görmüş hekim ve eczacı denetiminde kullanılmalıdır" ilaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler olarak" CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ile metabolize olan ve P-glikoprotein substratları, oral kontraseptifler, genel ve lokal anestezipler, antidepresanlar ve teofilin ile etkileşebilir" diye uyarılmaktadır.<sup>59</sup>

## Sonuç ve Öneriler

Ülkemizde dahil olmak üzere tüm ülkelerde kanser hastaları hastalıklarının tedavisine ek olarak, tedavilerinin yan etkilerinin azaltılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, doğala dönüş, doğanın mucizevi iyileştirici gücüne inanma gibi çeşitli sebeplerle bitkisel ilaç/ürün kullanılmaktadır. Ruhsatları Tarım Bakanlığında alınan ve gıda maddesi olarak mevcut pazara sunulan bu ürünler eczaneler dışında aktarlar, marketler, alışveriş sitelerinden dahi temin edilebilmektedir. Sarı kantaron da bu bitkilerden biridir.

Kanser hastaları bitkisel ilaç veya ürünler ile ilgili yeterli bilgi sahibi değildir ve bu ürünleri kullanan hastaların önemli bir kısmı hekimine dahi haber vermemektedir.

Hekimler/ Tıbbi Onkologlar özellikle kemoterapi tedavisi gören kanser hastalarına ilaç reçete ederken, alternatif tedavi olarak bitkisel ürün ve sarı kantaron kullanıp kullanmadıklarını sorgulamalı ve oluşabilecek bitkisel ürün-ilac etkileşimleri konusunda hastalarına bilgi vermelidir. Tüm sağlık profesyonelleri de sarı kantaron ile ilgili güncel bilgileri takip etmeli ve uzmanlık alanları doğrultusunda hastaları bilgilendirmeli ve uyarmalıdır.

İlgili yasal otoriteler konu ile ilgili mevzuat geliştirmeli, etkileşime girebilecek ilaçların prospektüsüne uyarıcı notlar eklenmeli, tüm sağlık profesyonellerine gerekli tüm eğitimler verilerek oluşabilecek problemleri azaltmak hedeflenmelidir.

## Bilgi

Çıkar çatışması bulunmamaktadır. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik bölümü, doktora programı kapsamında Prof. Dr. Suphiye Mine Yurttagül danışmanlığında hazırlanan seminer dersi dönem projesinden yararlanılmıştır.

## Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı

Dilek Doğan: Fikir, tasarım, kaynak taraması, makale yazımı.

S.Mine Yurttagül: Danışmanlık, eleştirel inceleme.

## Kaynaklar

1. Saddiqa Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. J Ethnopharmacol 2010;131(3):511-21.
2. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's Wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol 2001;53:583-600.
3. Brenner R, et al. Comparison of an extract of hypericum (LI160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. Clin. Ther 2010;22:411-419.
4. Fiebich, B, et al. Anti-bacterial activity of St John's wort and hyperforin. Lancet 1999;354:777.
5. Chung PS, et al. Intratumoral hypericin and KTP laser therapy for transplanted squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2000;110:1312-1316.
6. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug interactions in cancer care. Oncology (Williston Park) 2018;32(10):516-20.
7. Berretta M, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. Oncotarget 2017;8(15):24401.
8. Luo Q, Asher GN. Complementary and alternative medicine use at a comprehensive cancer center. Integrative cancer therapies 2017;16(1):104-109.
9. Keene M, et al. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. Complementary therapies in clinical practice 2019;35:33-47.
10. Ferlay J, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int. J. Cancer 2021;149:778-789.
11. Turan Kavradım S, Canlı Özer Z. Kanser tanısı alan hastalarda umut. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2014;6(2):154-164.
12. Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. J Altern Complement Med 2012;18:235-41.
13. Viscuse PV, et al. Integrative medicine in cancer survivors. Current opinion in oncology 2017;29(4): 235.
14. Pilla Reddy V, Jo H, Neuhooff S. Food constituent- and herb-drug interactions in oncology: Influence of quantitative modelling on drug labelling. Br J Clin Pharmacol 2021;87(10):3988-4000.
15. US Food and Drug Administration. Dietary supplements 2013. <http://www.fda.gov/food/dietarysupplements>. Accessed 2018.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.
17. Bland SE. Drug-food interactions. Journal of the Pharmacy Society Wisconsin 1998;28- Anonim 2015f.
18. Çırak C, Kurt D. Önemli tıbbi bitkiler olarak Hypericum türleri ve kullanım alanları. Anadolu J. of AARI 2014; 24(1):38-52.
19. Sarı Kantaron Fizibilite Raporu ve Yatırımcı Rehberi T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Bitkisel Üretim Genel Müdürlüğü, Ankara, 2020.
20. Eatemadnia A, et al. The effect of Hypericum Perforatum on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. Complement Ther Med 2019;45:109-113.
21. Takahashi I, et al. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. Biochemical and Biophysical Research Communications 1989;165:207-12.
22. Vandenbogaerde AL, et al. Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. J Photochem Photobiol B 1998;45:87-94.
23. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. Pharm. Pharmacol 2001 53:583-600.
24. Maisenbacher P, Kovar KA. Adhyperforin: A Homologue of Hyperforin from Hypericum perforatum. Planta Med 1992;58:291-3.
25. Kong Y, Sun W, Wu P. Hyperoside exerts potent anticancer activity in skin cancer. Front Biosci (Landmark Ed) 2020;25(3):463-479.
26. Pan X, et al. Amentoflavone and its derivatives as novel natural inhibitors of human Cathepsin B. Bioorg Med Chem 2005;13(20):5819-25.
27. Sasaki H, et al. Beta-Secretase (BACE-1) Inhibitory Effect of Biflavonoids. Bioorg. Med. Chem. Lett 2010;20(15): 4558-4560.
28. Zhang Z, et al. Amentoflavone Inhibits Osteoclastogenesis and Wear Debris-Induced Osteolysis via Suppressing NF-Kb and MAPKs Signaling Pathways. Planta Med 2018;84(11):759-767.
29. Xiong X, et al. Insights Into Amentoflavone: A Natural Multifunctional Biflavonoid. Front Pharmacol 2021;12:768708.

30. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991;30:3875-83.
31. Titck.gov.tr [internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Tıbbi Bitki Listesi, Hypericum Perforatum L. [updated 2019; cited 2022 September 13]. Available from: <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/112>
32. Tarimorman.gov.tr [internet]. Ankara: T.C Tarım ve Orman Bakanlığı Risk Değerlendirme Başkanlığı Bitki Listesi [updated 2022 August 1; cited 2022 September 13]. Available from: <https://www.tarimorman.gov.tr/konu/957/bitki-listesi>
33. Tarimorman.gov.tr [internet]. Ankara: T.C Tarım ve Orman Bakanlığı Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Madde Listesi [updated 2022 September 29; cited 2022 October 4]. Available from: [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB\\_Gida\\_Isletmeleri/Takviye\\_Edici\\_Gidalar\\_Kisitli\\_Maddeler\\_Listesi.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf)
34. Titck.gov.tr [Internet] Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Başkanlığı. [cited 2022 October 4]. Available from: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/laboratuvar/farmakope>
35. Efsa.europa.eu.[Internet] London:European Food Safety Authority. Compendium of Botanicals.[updated 2020 February 3; cited 2022 September 13]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/compendium-botanicals>
36. Wit L.de, Jeurissen S, Chen W. Risk assessment of herbal preparations containing St John's wort RIVM report 2019-0115
37. Müller WE. St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety. 1st ed. Basel-Switzerland: Springer Science & Business Media; 2005.
38. World Health Organization. [Internet] .WHO Health Topics/Cancer. [updated 2022 February 2; cited 2022 September 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
39. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as new drugs sources of new drugs in 1981-2014. *J. Nat. Prod* 2016;79:629-661.
40. Deng LJ. Natural products and their derivatives: Promising modulators of tumor immunotherapy. *J. Leukoc. Biol* 2020;108(2):439-761.
41. Menegazzi M, Masiello P, Novelli M. Anti-Tumor Activity of Hypericum perforatum L. and hyperforin through modulation of inflammatory signaling, ROS generation and proton dynamics. *Antioxidants (Basel)* 2020;10(1):18.
42. Pang R, et al. In vitro anti-hepatitis B virus effect of Hypericum perforatum L. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol* 2010;30:98-102.
43. Satia J A, et al. Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the vitamins and lifestyle study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1419-1428.
44. Boyanova L. Comparative evaluation of the activity of plant infusions against Helicobacter pylori strains by three methods. *World J. Microbiol. Biotechnol* 2014;30:1633-1637.
45. Schempp CM, et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 2002;21:1242-1250.
46. You MK, et al. St. John's Wort regulates proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells by Inhibiting AMPK/mTOR and activating the mitochondrial pathway. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):966.
47. Kandel BA, et al. No activation of human pregnane X receptor by hyperforin-related phloroglucinols. *J. Pharm. Exp* 2014;348:393-400.
48. Nicolussi S, et al. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol* 2020;177(6):1212-1226.
49. Karadağ MG, Türközü D, Kapucu DT. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;8:164-170.
50. Di YM, et al. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des* 2008;14:1723-1742.
51. Hebert MF, et al. Effects of St. John's wort (Hypericum perforatum) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:89-94.
52. Europa.eu [Internet] London:European Medicine Agency. Assessment report on Hypericum perforatum L., herba Draft [updated 2018 January 30; cited 2022 September 13]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1_en.pdf)
53. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489-496.
54. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist*. 2006;11(7):742-52.
55. Perloff MD, et al. Saint John's wort: an in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *Br J Pharmacol* 2001;134:1601-1608.
56. Ando Y. Cytochrome P450. In: Rudek MA, et al, Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2nded. New York: Humana Press; 2014. p.273-88.
57. Alkış N, Durnalı Gök A. İlaç besin etkileşimi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2016;9(3):73-6.
58. Arslan D, Özdoğan M. Kanserde bitkisel tedavinin yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2012;5(1):39-56.
59. Titck.gov.tr [Internet] Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Bitki Monografıları Hypericum Perforatum L. [Updated 2017; cited 2022 September 3]. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/HypericumperforatumL.\\_870922ad-6d0b-4300-875f-de5f8d1c1828.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/HypericumperforatumL._870922ad-6d0b-4300-875f-de5f8d1c1828.pdf)