



RUOKAVIRASTO
Livsmedelsverket • Finnish Food Authority

Ruokaviraston
tutkimuksia
1/2019

Kasviravintolisien riskiprofiili



Kuvailulehti

| | |
|--------------------------------------|---|
| Julkaisija | Ruokavirasto, riskinarvioinnin yksikkö |
| Tekijät | Tero Hirvonen, Emma Kynkäänniemi, Maija Salmenhaara, Liisa Uusitalo, Merja Isoniemi, Johanna Suomi, Pirkko Tuominen |
| Julkaisun nimi | Kasviravintolisien riskiprofiili |
| Julkaisusarjan nimi ja numero | Ruokaviraston tutkimuksia 1/2019 |
| Julkaisuaika | Helmikuu 2019 |
| ISBN PDF | 978-952-358-000-8 |
| ISSN PDF | 2490-1180 |
| Sivuja | 67 |
| Kieli | Suomi |
| Asiasanat | Kasviravintolisät, riskiprofiili |
| Kustantaja | Ruokavirasto |
| Taitto | Ruokavirasto, käyttäjäpalvelujen yksikkö |
| Julkaisun jakaja | Sähköinen versio: ruokavirasto.fi |

Tiivistelmä

Riskiprofiili perustuu EU-rahoitteisessa PlantLibra-projektissa kerättyyn kyselyaineiston Suomea koskevaan osuuteen sekä kirjallisuudesta saatuun tietoon kasviravintolisien koostumuksesta ja niiden sisältämien yhdisteiden toksisuudesta sekä ominaisiin aineisiin mahdollisesti liittyvistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista lääkkeaineiden kanssa.

Tarkasteltuihin ominaisiin aineisiin ei liittynyt merkittävää suoraa toksisuutta käytetyillä annoksilla. Sen sijaan moniin ominaisiin aineisiin (erityisesti inkivääri, peltokorte) liittyy merkittävä yhteisvaikutusten potentiaali, etenkin CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeaineisiin. Koska CYP3A4:n kautta metaboloituvia lääkkeitä käytetään paljon, yhteisvaikutusten riski korostuu. Erityistä huolta liittyy varfariiniin (metaboloituu CYP2C9 ja osittain CYP3A4:n kautta), sillä sen terapeuttinen ikkuna on kapea (pitoisuudet veressä voivat helposti olla liian pieniä tai suuria). On kuitenkin huomattava, että vahvaa näyttöä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on vähän, sillä käytettävissä on lähinnä *in vitro* -tutkimuksia kasviravintolisien sisältämien ominaisten aineiden ja lääkkeaineiden välillä. Lisäksi on huomattava, että useat kasviravintolisät sisälsivät useasta kasvista peräisin olevia ominaisia aineita ja että kasviravintolisien käyttäjät käyttivät usein useita valmisteita yhdessä lääkkeiden kanssa.

Beskrivning

| | |
|--|---|
| Utgivare | Livsmedelsverket, enheten för riskvärdering |
| Författare | Tero Hirvonen, Emma Kynkäänniemi, Maija Salmenhaara, Liisa Uusitalo, Merja Isoniemi, Johanna Suomi, Pirkko Tuominen |
| Publikationens titel | Vegetabiliska kosttillskottens riskprofil |
| Publikationsseriens namn och nummer | Livsmedelsverkets undersökningar 1/2019 |
| Utgivningsdatum | Februari 2019 |
| ISBN PDF | 978-952-358-000-8 |
| ISSN PDF | 2490-1180 |
| Sidantal | 67 |
| Språk | Finska |
| Nyckelord | Vegetabiliska kosttillskott, riskprofil |
| Förläggare | Livsmedelsverket |
| Layout | Livsmedelsverket, enheten för interna stödtjänster |
| Distribution | Elektronisk version: livsmedelsverket.fi |

Referat

Riskprofilen bygger på den del som gäller Finland av det enkätmaterial som samlats in inom det av EU finansierade projektet PlantLibra och på ur litteraturen erhållen information om de vegetabiliska kosttillskottens sammansättning och toxiciteten hos föreningarna som de innehåller och de farmakokinetiska samverkningarna med läkemedel som eventuellt hänför sig till de kännetecknande ämnena.

Till de granskade kännetecknande ämnena hänförde sig inte någon betydande direkt toxicitet med de doser som användes. Till många kännetecknande ämnen (särskilt ingefära, åkerfräken) hänför sig däremot en betydande potential av samverkningar, i synnerhet med läkemedel som metaboliseras via CYP3A4. Eftersom det används en hel del läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, understryks risken för samverkningar. Särskild oro väcker varfarinet (metaboliseras via CYP2C9 och delvis via CYP3A4) eftersom dess terapeutiska fönster är smalt (halterna i blodet kan lätt bli för låga eller höga). Det är ändå skäl att beakta att det endast finns blygsamma bevis på de farmakokinetiska samverkningarna, eftersom vi främst har tillgång till *in vitro*-undersökningar av samverkningarna mellan de kännetecknande ämnena som vegetabiliska läkemedel innehåller och läkemedlen. Det är också skäl att beakta att flera vegetabiliska kosttillskott innehöll kännetecknande ämnen som härstammar från flera växter och att de personer som använde vegetabiliska kosttillskott ofta använde flera preparat tillsammans med läkemedel.

Description

| | |
|--------------------------------------|---|
| Publisher | Finnish Food Authority, Risk Assessment Unit |
| Authors | Tero Hirvonen, Emma Kynkäänniemi, Maija Salmenhaara, Liisa Uusitalo, Merja Isoniemi, Johanna Suomi, Pirkko Tuominen |
| Title of publication | Risk profile of plant food supplements |
| Series and publication number | Finnish Food Authority Research Reports 1/2019 |
| Publications date | February 2019 |
| ISBN PDF | 978-952-358-000-8 |
| ISSN PDF | 2490-1180 |
| Pages | 67 |
| Language | Finnish |
| Keywords | Plant food supplements, risk profile |
| Publisher | Finnish Food Authority, Finnish Food Authority |
| Layout | Finnish Food Authority, In-house Services Unit |
| Distributed by | Online version: foodauthority.fi |

Abstract

Risk profile is based on survey data collected in an EU funded PlantLibra project concerning Finland and information from scientific literature on composition of plant food supplements (PFSs), toxicity of the compounds they contain and possible pharmacokinetic interactions of these compounds or substances in PFS with medication.

There were no significant direct toxicological risks related to substances in PFS. However, many substances in PFSs (especially ginger and *Equisetum arvense*) were related to potential interactions with medications, especially with medications which are metabolised through CYP3A4. Since medications which are metabolised through CYP3A4 are used frequently among PFS user, the risk of interactions may be significant – especially warfarin with narrow therapeutic window. However, there is no strong evidence of interactions between these PFSs and medications, since there from literature there is mainly *in vitro* studies available. It should also be noted that many used PFSs contained several plant substances and that PFSs were used with several medications simultaneously.

Sisällys

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Johdanto | 5 |
| 2 | Tavoitteet | 6 |
| 3 | Aineisto ja menetelmät | 7 |
| 4 | Kasvikohtainen tarkastelu | 12 |
| | 4.1 Auringonhattu (<i>Echinaceae</i> spp.)..... | 12 |
| | 4.2 Fenkoli (<i>Foeniculum vulgare</i>)..... | 20 |
| | 4.3 Inkivääri (<i>Zingiber officinale</i>)..... | 25 |
| | 4.4 Peltokorte (<i>Equisetum arvense</i>)..... | 31 |
| | 4.5 Punariisi (<i>Monascus purpureus</i>)..... | 37 |
| | 4.6 Salvia (<i>Salvia officinalis</i>)..... | 42 |
| | 4.7 Soija (<i>Soya max</i>)..... | 48 |
| | 4.8 Teepensas (<i>Camellia sinensis</i>)..... | 57 |
| | 4.9 Timjami (<i>Thymus vulgaris</i>)..... | 60 |
| 5 | Yhteenvedo | 67 |

1 Johdanto

Ravintolisät ovat elintarvikkeita, jotka ulkomuotonsa (esim. tabletti) tai käyttötapansa vuoksi poikkeavat tavanomaisista elintarvikkeista. Niiden tarkoitus täydentää ruokavaliota. Ravintolisistä ei ole tarkoitus saada merkittäviä määriä energiaa. Kasviravintolisille on tyypillistä, että raaka-aineiden eräkohtainen vaihtelu on suurta. Ravintolisiä säädellään EU-direktiivillä (2002/46/EY) ja Maa- ja metsätalousministeriön asetuksella ravintolisistä (78/2010). Ns. ominainen aine (esim. fenkolin siemenuute) on ilmaistava pakkausmerkinnöissä numeroin (esim. %). Ominaisen aineen määrä vuorokausiannoksessa on ilmaistava. Ravintolisistä ei saa esittää sairauksien hoitamiseen, ennaltaehkäisemiseen tai parantamiseen liittyviä väitteitä. Niiden turvallisuus on elintarviketoimijan vastuulla. Terveysväitteitä (esim. ”raaka-aine x piristää”) saa esittää vain jos ne ovat EU:n hyväksymiä. Kasviravintolisien lisäksi on saatavana myös kasvirohdosvalmisteita. Ne ovat lääkkeitä, joille myyntiluvan myöntää Fimea.

Tämä riskiprofiili perustuu yhteiseurooppalaisessa PlantLibra-projektissa kerättyyn aineistoon. Projektin johtopäätöksenä todettiin, että Suomelle ovat tyypillisiä seuraavat seikat (Garcia-Alvarez ym. 2014):

- Kasviravintolisien käyttö on jaksottaista
- Käytetään useita kasviravintolisiä yhtä aikaa
- Kasviravintolisiä käytetään muiden ravintolisien ohella
- Käytetään ravintolisiä, joissa on kaksi tai useampia ominaisia aineita
- Käytöstä ei kerrota lääkärille tai farmasistille

Viite

Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, Ribas-Barba L, Raats MM, Meissner EM, Badea M, Bruno F, Salmenhaara M, Milà-Villaruel R, Knaze V, Hodgkins C, Marculescu A, Uusitalo L, Restani P, Serra-Majem L. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. PLoS One. 2014;9:e92265.

2 Tavoitteet

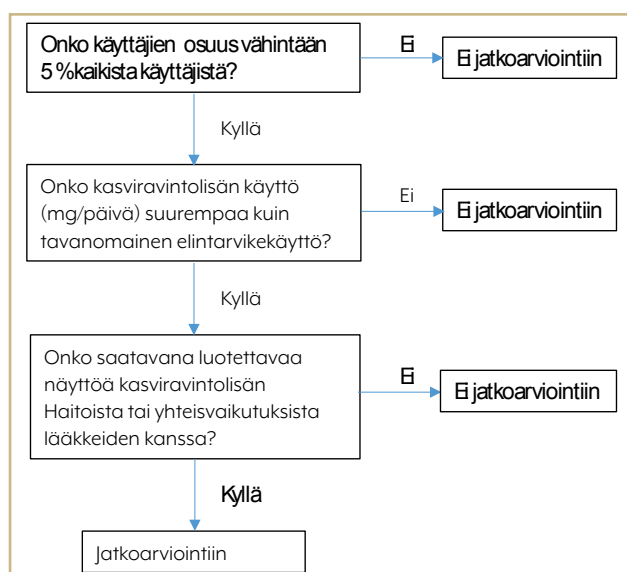
- Liittykö Suomessa yleisimmin käytettävien kasviravintolisen kasviraaka-aineisiin tai niiden sisältämiin yhdisteisiin mahdollisia terveyshaittoja
- Todennäköisyys, että terveyshaittoja ilmenee ottaen huomioon altistuksen
- Selvittää farmakokineettiset yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa
- Selvittää kasviravintolisen käyttö sairauksien hoidossa
- Riskiprofiili on luonteeltaan kvalitatiivinen
- Kasviravintolisen mahdollisia hyötyjä ei selvitetä
- Katsausartikkeleita käytetään mahdollisimman paljon

3 Aineisto ja menetelmät

Tämän raportin aineiston muodostaa EU-rahoitteen PlantLibra projektin kyselyaineiston Suomen osuus, jossa tutkittiin kasviravintolisien käyttöä sekä terveyshyötyjä ja -haittoja (Garcia-Alvarez ym. 2014).

Evira osallistui kasviravintolisien käyttöä selvittävän poikkileikkauskyselyn toteuttamiseen. HUS:in eettiseltä toimikunnalta saatiin puoltava lausunto kyselyn tekemiseen. Kysely tehtiin 18–80-vuotiaille. Ennen varsinaista kyselyä 2 784 henkilöltä kysyttiin käyttivätkö he ylipäänsä kasviravintolisiä. Tämä seulonta tehtiin Helsingissä, Turussa, Kuopiossa ja Oulussa. Mikäli henkilö sanoi käyttävänsä kasviravintolisää/-lisiä, häntä pyydyttiin osallistumaan haastatteluun vastaajan kotona tai työpaikalla. Haastattelu tehtiin 402 henkilölle. Haastattelussa tiedusteltiin kasviravintolisien käyttöä edeltävän 12 kuukauden aikana. Haastattelussa tiedusteltiin mitä kasviravintolisää (nimi ja kasvi) vastaaja käytti, käytön useus ja määrä sekä syyt kasviravintolisän käyttöön, havaitut haittavaikutukset sekä lukuisia taustakysymyksiä (mm. ikä, pituus, paino, koulutus, terveydentila, lääkkeiden käyttö, elintavat). Haastattelussa oli mahdollista raportoida korkeintaan viisi kasviravintolisää. Aineiston keräsi European Fieldwork Group toukokuusta 2011 syyskuuhun 2012. Kysely on kuvattu tarkemmin Garcia-Alvarez ym:n (2014) julkaisussa.

Mukaanotettavat kasviperäiset ominaiset aineet valittiin kuvan 1. vuokaavio mukaisesti. Ravintolisälle ominaisella aineella tarkoitetaan ravintoainetta tai muuta ainetta, jolla on ravitsemuksellinen tai fysiologinen vaikutus. Taulukoissa 1. ja 2. on kuvattu kunkin kasvin mukaanoton tai poisjättämisen perusteet. Tietoa ominaisten aineiden haittavaikutuksista ja lääkeaineiyhteisvaikutuksista haettiin PubMedistä. Tulokseksi saatujen tieteellisten artikkeleiden laatua ei arvioitu syvällisesti. Katsausartikkeleja ja meta-analyysyjä käytettiin, jos niitä oli saatavana.



Viite

Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, Ribas-Barba L, Raats MM, Meissner EM, Badea M, Bruno F, Salmenhaara M, Milà-Villarroel R, Knaze V, Hodgkins C, Marculescu A, Uusitalo L, Restani P, Serra-Majem L. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. PLoS One. 2014;9:e92265.

Kuva 1. Vuokaavio riskiprofiiliin mukaan otettavista kasveista.

Taulukko 1. Kasviravintolisien suurimmat ominaisten aineiden määrät, käyttäjien lukumäärä ja vaaratiedon saatavuus. Mukana ovat ominaiset aineet, joilla on yli 20 käyttäjää (vähintään 5 % kaikista käyttäjistä). Bruttokäyttäjämäärät on julkaistu artikkelissa Garcia-Alvarez ym. 2014. Lopulliset käyttäjämäärät on ilmoitettu myöhemmin kunkin kasvin kohdalla. Lopullisista käyttäjämääristä on poistettu kasvista tehdyn tavanomaisen elintarvikkeiden raaka-aineen (esim. soijaöljy) tai lisäaineen/apuaineen (esim. soijalesitiini) käyttö ravintolisässä tai vähäisessä määrin aromiaineena (esim. piparminttuöljy).

| Kasvi (tieteellinen nimi) | Kasvin-osa | Ominainen aine | Suurin ominaisen aineen maksimimäärä päivänannoksessa | Käyttäjien lukumäärä ¹ (osuus kaikista käyttäjistä, %) | Tietoa ominaisen aineen vaaroista tai lääkeyhteisvaikutuksista saatavana |
|---|---------------|--|---|---|--|
| Anisruoho (<i>Pimpinella anisum</i>) | siemen | öljy | 27 mg | 36 (8,98) | ei |
| Auringonhattu/punahattu ² (<i>Echinacea</i> spp.) | lehti | auriongonhattu-uute | 5 g, vastaa 1 125 mg kuivattua lehteä | 55 (13,72) | kyllä |
| Auringonkukka (<i>Helianthus annuus</i>) | siemen | öljy | ei tarkkaa tietoa, apuaine | 23 (5,74) | ei |
| Barbadoksenakerola (<i>Maliphigia glabra</i>) | hedelmä/marja | mehutiiviste | 250 mg | 41 (10,22) | ei |
| Fenkoli (<i>Foeniculum vulgare</i>) | siemen | uute | 220 mg ³ | 21 (5,24) | kyllä |
| Helokki (<i>Oenothera</i>) | siemen | siemen | 2 g | 43 (10,72) | ei |
| Inkivääri (<i>Zingiber officinale</i>) | juuri | uute | 330 mg (vastaa 8 g tuoretta juurta) | 41 (10,22) | kyllä |
| Kaneli (<i>Cinnamomum</i>) | kuori | öljy | 3,2 mg | 38 (9,48) | kyllä |
| Mausteneilikka (<i>Syzygium aromaticum</i>) | nappu | öljy | 3,2 mg | 33 (8,23) | kyllä |
| Muskottipähkinä (<i>Myristica fragrans</i>) | siemen | öljy | 0,7 mg | 32 (7,98) | kyllä |
| Mustaherukka (<i>Ribes nigrum</i>) | siemen, marja | siemenöljy | 760 mg | 32 (7,98) | ei |
| Mustikka (<i>Vaccinium myrtillus</i>) | marja | uute | 208 mg (vastaa 20-40 g mustikkaa) | 30 (7,48) | ei |
| Nokkonen (<i>Urtica dioica</i>) | lehti/juuri | lehtijauhe | 9 g | 43 (10,72) | ei ⁴ |
| Oliivipuu (<i>Olea europaea</i>) | siemen, lehti | öljy, lehti-uute | 1 g, vastaa 1,2 g kuivaa lehteä | 22 (5,49) | ei ⁵ |
| Pellava (<i>Linum usitatissimum</i>) | siemen | öljy | 3 g | 28 (6,98) | ei |
| Peltokorte (<i>Equisetum arvense</i>) | lehti | uute | 3 tl, vastaa 3 g tuoretta lehteä | 26 (6,48) | kyllä |
| Porkkana (<i>Daucus carota</i>) | pääjuuri | mehusta tehty jauhe | 1,8 g | 26 (6,48) | ei |
| Piparminttu (<i>Mentha x piperita</i>) | lehti | piparminttuöljystä eristetty mentoli ⁶ piparminttunjauhe ⁶ | 8,5 mg 85 mg | 47 (11,72) | ei havaittu haittoja ⁶ |
| Punahiiva (<i>Monascus purpureus</i>) | - | punariisitiiviste | 2,4 g | 30 (7,48) | kyllä |
| Riisi (<i>Oryza sativa</i>) | | | | Arvioitu osana punariisivalmisteita (kts. alla punahiiva) | kyllä |

| | | | | | |
|---|-----------------|-------------------------------|---|------------|-----------------|
| Salvia (<i>Salvia officinalis</i>) | lehti | lehti-uute | 3 g, vastaa 678 mg tuoretta salviaa | 43 (10,72) | kyllä |
| Sitruuna (<i>Citrus limon</i>) | kuori | kuori-uute | 50 mg | 43 (10,72) | ei |
| Sitruunamelissa (<i>Melissa officinalis</i>) | lehti | uute | 900 mg | 39 (9,73) | ei |
| Sitruunaruoho (<i>Cymbopogon citratus</i>) | lehti | öljy | 0,2 mg | 30 (7,48) | ei |
| Soija (<i>Glycine max</i>) | siemen | soijapapu-uute | 400 mg | 73 (18,20) | kyllä |
| Teepensas (<i>Camellia sinensis</i>) | vihreä lehti | uutejauhe | 1 g | 23 (5,74) | kyllä |
| Timjami (<i>Thymus vulgaris</i>) | lehti | timjamiöljy kuivattu lehti | 5 mg 500 mg | 47 (10,72) | kyllä |
| Tähkälaventeli (<i>Lavandula angustifolia</i>) | lehti, kukka | uute | 120 mg | 34 (8,48) | ei |
| Valkosipuli (<i>Allium sativum</i>) | kyntsi | jauhe | 2 tl, vastaa 10 g tuoretta valkosipulia | 25 (6,23) | ei ⁷ |
| Vehnä (<i>Triticum aestivum</i>) | jyvä (alkio) | alkioöljy | n. 1 g | 42 (10,47) | ei |

¹ Tarkistamaton käyttäjien määrä: tässä vaiheessa ei ole suljettu pois käyttöä ravintolisän apuaineena tai muuna ei-ominaisena aineena (esim. soijaöljy). Lopullinen käyttäjämäärä lasketaan arvioinnin seuraavassa vaiheessa.

² Punahatun ja auringonhatun arviointi on yhdessä, sillä useissa valmisteissa oli molempia. Myös vaikutus ja koostumus olivat samankaltaisia.

³ Uusitalo L, Salmenhaara M, Isoniemi M, Garcia-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Finglas P, Plumb J, Tuominen P, Savela K; PlantLIBRA Project's Plant Food Supplement Consumer Survey; ePlantLIBRA Database - Intake of selected bioactive compounds from plant food supplements containing fennel (*Foeniculum vulgare*) among Finnish consumers. *Food Chem.* 2016;194:619-25.

⁴ Tuore nokkonen voi syötynä aiheuttaa kielen turpoamista. Ravintolisissä (sisältää kuivattua nokkosta) ei ole havaittu haittoja.

⁵ Clewell AE, Béres E, Vértesi A, Glávits R, Hirka G, Endres JR, Murbach TS, Szakonyiné IP. A Comprehensive Toxicological Safety Assessment of an Extract of *Olea Europaea* L. Leaves (Bonolive™). *Int J Toxicol.* 2016;35:208-21.

⁶ Suurimmassa osassa ravintolisiä piparminttuöljyn (käyttö lähinnä aromiaineena) tai piparminttu jauheen määrää ei ole ilmoitettu. Ilmoitettu piparminttu jauheen määrä ravintolisän päivittäisessä käyttöannoksessa on vähäinen (85 mg).

Mentolista löytyy vain seuraavaa tietoa vaaroista:

- National Toxicology Program. Bioassay of dl-menthol for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1979;98:1-131.
- Murthy PB, Ahmed MM, Regu K. Lack of genotoxicity of menthol in chromosome aberration and sister chromatid exchange assays using human lymphocytes in vitro. *Toxicol In Vitro.* 1991;5:337-40.
- Wada K, Fukuyama T, Nakashima N, Matsumoto K. Assessment of the in vivo genotoxicity of cadmium chloride, chloroform, and D,L-menthol as coded test chemicals using the alkaline comet assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ*
- *Mutagen.* 2015 Jul;786-788:114-9.
- <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je04.htm>

⁷ Valkosipulilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia antiretroviraalilääkkeiden (käytetään HIV:in/AIDS:in hoidossa). Tässä aineistossa ei kuitenkaan ollut antiretroviraalilääkkeiden käyttäjiä. Yhteisvaikutuksia muidenkin lääkkeiden kanssa on epäilty (Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010;62:207-27. doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.001.), mutta varmaa tietoa asiasta ei ole.

Taulukko 2. Kasvin mukaanottaminen tai poisjättäminen riskiprofiilista. Perustuu taulukoon 1.

| Kasvi (tieteellinen nimi) | Käyttömäärä on suurempi kuin tavanomaisen elintarvikekäyttö | Ominaisen aineen pitoisuus >1% | Tietoa ominaisen aineen vaaroista tai lääkeyhteisvaikutuksista saatavana | Mukana riskiprofiilissa |
|---|---|--------------------------------|--|-------------------------|
| Anisruoho (<i>Pimpinella anisum</i>) | ei | | | ei |
| Auringonhattu/ punahattu ² (<i>Echinacea</i> spp.) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Barbadoksenakerola (<i>Maliphigia glabra</i>) | kyllä | kyllä | ei todettu haittoja | ei |
| Auringonkukka (<i>Helianthus annuus</i>) | ei | | | ei |
| Fenkoli (<i>Foeniculum vulgare</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Helokki (<i>Oenothera</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |
| Inkivääri (<i>Zingiber officinale</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Kaneli (<i>Cinnamomum</i>) | ei | | | ei |
| Mausteneilikka (<i>Syzygium aromaticum</i>) | ei | | | ei |
| Muskottipähkinä (<i>Myristica fragrans</i>) | ei | | | ei |
| Mustaherukka (<i>Ribes nigrum</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |
| Mustikka (<i>Vaccinium myrtillus</i>) | ei | | | ei |
| Nokkonen (<i>Urtica dioica</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |
| Oliivipuu (<i>Olea europaea</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |
| Pellava (<i>Linum usatissimum</i>) | ei | | | ei |
| Peltokorte (<i>Equisetum arvense</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Porkkana (<i>Daucus carota</i>) | ei | | | ei |
| Piparminttu (<i>Mentha x piperita</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Punahattu ² (<i>Echinacea purpureae</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Punahiiva (<i>Monascus purpureus</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Salvia (<i>Salvia officinalis</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Sitruuna (<i>Citrus limon</i>) | ei | | | ei |
| Sitruunamelissa (<i>Melissa officinalis</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |

| | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Sitruunaruoho (<i>Cymbopogon citratus</i>) | ei | | | ei |
| Soija (<i>Glycine max</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Teepensas (<i>Camellia sinensis</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Timjami (<i>Thymus vulgaris</i>) | kyllä | kyllä | kyllä | kyllä |
| Tähkälaventeli (<i>Lavandula angustifolia</i>) | ei | | | ei |
| Valkosipuli (<i>Allium sativum</i>) | kyllä | kyllä | ei | ei |
| Vehnä (<i>Triticum aestivum</i>) | ei | | | ei |

4 Kasvikohtainen tarkastelu

4.1 Auringonhattu (*Echinaceae* spp.)

Kaupallisesti tärkeimmät Auringonhattu-lajit ovat *Echinacea purpurea*, *E. angustifolia* ja *E. pallida*. Valmistajista vain yksi ilmoittaa verkkosivuillaan tuotteessa käytetyt *Echinacea*-lajit, kahdessa muussa puhutaan yleisesti *Echinaceasta*.

Auringonhatun tärkeimmät bioaktiiviset yhdisteet ovat alkyylimidit ja kahvihapon johdannaiset sekä polysakkaridit. Bioaktiivisten yhdisteiden pitoisuus ja koostumus vaihtelee lajeittain, mutta myös kasvin eri osien välillä. On kuitenkin viitteitä siitä, että kahvihapon johdannaisten hyötyosuus olisi huono, sillä niitä ei alkyylimidien tapaan havaittu plasmassa *E. purpurean* ja *E. angustifolian* yhdistelmävalmisteen nauttimisen jälkeen (Matthias ym. 2005).

Alkyylimideja esiintyy eniten auringonhatun juurissa (Mudge ym. 2011). 2,4-dieeni isobutyylimideja esiintyy sekä *E. purpurealla* että *E. angustifoliolla*, samoin 2,4,10-trieeni ja 2,4,8,10-tetraeeni isobutyylimideja, mutta 2-monoeneeni isobutyylimideja on pääasiassa *E. angustifoliolla* (Barnes et al. 2010, Mudge et al. 2011). *E. pallidalla* alkyylimideja ei juuri ole, sen sijaan lajilla esiintyy polyeeneja (Pellati et al. 2007).

Myös fenolisten yhdisteiden välillä on eroja lajien välillä: *E. purpurealla* esiintyy sikuri- ja kaftaarihappoa. Näitä ei havaita *E. angustifoliolta*, sen sijaan vallitseva fenoliyhdiste on ekinakosidi. *E. angustifoliolta* löytyy lisäksi pieniä määriä cynarinia ja klorogeenihappoa. *E. pallidalta* on määritetty ekinakosideja ja lisäksi sekä sikuri- että kaftaarihappoa. (Pellati et al. 2004, Perry et al. 2001).

Polysakkarideilla on myös bioaktiivisia ominaisuuksia, esimerkiksi *E. purpurean* kukkaosien vallitsevia polysakkarideja ovat ramnogalakturonaani ja arabinogalaktaani (Capek et al. 2015). *E. purpurean* maanpäällisistä osista on myös tunnistettu arabinogalaktaani-proteiinia, jossa polysakkaridiin on kiinnittynyt uronihappo (Classen et al. 2000).

Absorptio, kinetiikka ja metabolia

Echinacea-ravintolisen ADME-ominaisuuksia on tutkittu ihmisillä vain yhdessä tutkimuksessa: Woelkart ym. (2006). Tässä tutkimuksessa kahdeksan tutkittavaa sai *E. purpurea*-ravintolisää 4 ml liuosta tai 12 tablettia ja kaksi lumetta ristikkäisessä asetelmassa. Sekä 4 ml, että 12 tablettia sisälsi 0,07mg alkamideja. Havaittiin, että suurin pitoisuus veressä ($C(\max)=0,40$ ng/ml seerumia)) saavutettiin liuksella 30 minuutin kuluttua ja tableteille 45 minuutin kuluttua ($C(\max)=0,12$ ng/ml seerumia). *Echinacea*-ravintolisen isobutyylimidien eliminaatio näyttää olevan nopeaa, sillä ne ovat poistuneet lähes kokonaan koehenkilöiden plasmasta jo kahden tunnin kuluttua annostelusta (Goey 2012).

Terveyshaitat

Akuutti toksisuus

Echinacean akuuttia toksisuutta on tutkittu injektoimalla *E. purpurean* polysakkaridifraktiota suonensisäisesti hiiriin. Saatu LD₅₀-arvo naarashiirille oli 2 500 mg/kg. LD₅₀-arvo on se akuutin toksisuuden (yksi kerta-annos) annos, jolla puolet koe-eläimistä kuolee. Sen sijaan *E. purpureasta* puristetun mehun LD₅₀-arvo oli hiirillä oraalisesti annosteltuna >30 000 mg/kg ja suonensisäisesti >10 000 mg/kg ja vastaavat arvot rotilla >15 000 mg/kg ja >5 000 mg/kg. Jälkimmäisessä tutkimuksessa myös *E. purpurea* -mehun mutageenisyyttä testattiin negatiivisin tuloksin. (Barnes ym. 2010).

Lisääntymistoksisuus

Gallon ym. (2000) kohorttitutkimuksessatutkimuksessa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana käytetyn *Echinacean* ei havaittu lisäävän epämuodostumien riskiä. *Echinacean* vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole julkaistua tietoa.

Yliherkkyys

Barnes ym. (2010) päätyvät johtopäätökseen, että *Echinaceasta* on mahdollista saada allergisia reaktioita, mikäli on allerginen asterikasveille (*Asteraceae*). Ihopistokokeissa *Echinacea* on antanut positiivisia tuloksia.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Vuorovaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien (CYP-entsyymit) kanssa on raportoitu. Esimerkiksi *E. purpurean* ja *E. angustifolian* ja niiden seoksen vaikutusta CYP3A4-entsyymiin tutkittaessa kasvien juurilla havaittiin voimakas inhibitorinen vaikutus entsyymiin, sen sijaan *E. purpurean* maanpäällisillä osilla ja *E. purpurean* ja *E. angustifolian* 1:1 seoksella havaittiin kohtalainen vaikutus. Kasveista eristetyllä sikurihapolla havaittiin heikko inhibitorinen aktiivisuus ja ekinakosidilla kohtalainen. (Budzinsky et al. 2000).

Ihmisillä tehdyissä kokeissa *Echinaceae*-uute inhiboi CYP1A2:ta ja CYP2C9:ää (Shord ym. 2009). Lisäksi on todettu, että *Echinaceae*-uutteella on vastakkaiset vaikutukset CYP3A4:ään maksassa ja suolistossa.

Gorski ja kumppanit (2004) tutkivat *E. purpurean* juuren vaikutusta CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2D6- ja CYP3A-entsyymeihin niiden substraattien selektiivisen puhdistuman (clearance) perusteella. Tuloksena oli CYP1A2:n substraatin alentunut puhdistuma ja CYP3A:n selektiivinen puhdistuma: *Echinacea* inhiboi intestinaalista puhdistumaa ja indusoi hepaattista puhdistumaa. Tutkijat suosittelivat varovaisuutta *Echinacean* ja CYP1A:n tai CYP3A:n avulla metaboloituvien lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön kanssa.

Toisessa tutkimuksessa kokonaisesta *E. purpureasta* tehtyä valmistetta testattiin CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2E1- ja CYP3A4-entsyymeihin. Tuloksena havaittiin vain vähäisiä vaikutuksia, mutta tutkijat suosittelivat lisätutkimuksia CYP1A2:n ja CYP3A4:n suhteen eivätkä suositelleet niiden käyttöä konventionaalisten lääkkeiden kanssa perustuen Gorskin ja kumppaneiden tutkimustuloksiin. (Gurley et al. 2004).

Planta Medican katsausartikkelissa todetaan yhteenvedona, että varovaisuutta kannattaa noudattaa niiden CYP3A4:n substraattina toimivien lääkeaineiden kanssa, joiden metabolia on vah-

vasti CYP3A4-välitteistä (Herman ja von Richter, 2012). Tällaisiksi lääkeaineiksi artikkelissa nimetään mm. seuraavat paljon käytetyt lääkeaineet: verapamiili (verenpainelääke), siklosporiini (hylkimisenestilääke) ja takrolimuusi (hylkimisenestilääke). Myös haastateltavien kyselyssä nimeämien lääkkeiden joukosta löytyi sellaisia, joiden metaboliaan *Echinacea*-valmisteet saattavat vaikuttaa. Näitä olivat astman hoitoon käytetty kortikosteroidi budesonidi (CYP3A4:n substraatti), ehkäisytableteissa käytetty etinyliestradioli (CYP3A4:n substraatti ja inhibiittori), verenpainelääke losartaani (CYP3A4:n substraatti) ja antikoagulantti varfariini (CYP3A4:n ja CYP1A2:n osittainen substraatti) (Klaassen ja Watkins, 2010).

Joitain huolia on esitetty uskomuslääkkeiden sekä antiretroviraalisten lääkkeiden yhtäaikaista käytöstä. Muun muassa monen HIV-proteaasi-inhibiittorilääkkeen metabolia tapahtuu CYP3A4:n kautta. Penzak kumppaneineen (2010) tutki, onko *E. purpurealla* vaikutusta lopinavir/ritonavir-yhdistelmä-lääkkeen tehoon. Intervention jälkeen merkittäviä muutoksia niin lopinavirin kuin ritonaviriin farmakokineettisissä profiileissa ei havaittu, mutta CYP3A4-entsyymin indusoituminen havaittiin sen substraatin välityksellä. (Penzak et al. 2010).

Antimitoottisen dosetakseli-syöpälääkkeen farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia *E. purpurean* käytön yhteydessä (Goey et al. 2013). Sen sijaan veren hyytymistä estävän varfariinin puhdistuma lisääntyi selvästi *E. purpurean* ja *E. angustifolian* juurivalmisteen käytön myötä, mutta lääkkeen farmakodynamiikka ei muuttunut (Abdul et al. 2010).

Taustatietoa käyttäjistä

Yhteensä 60 vastaajaa (60/401, 15 %) ilmoitti käyttävänsä jotakin *Echinacea*-valmistetta. 25/60 (42 %) haastatelluista käyttäjistä on miehiä ja 35/60 (58 %) naisia. Naisista kolme oli vastaushetkellä raskaana. Vastaajien keski-ikä on 48 vuotta. 22/60 (37 %) vastaajasta on suorittanut korkeakoulututkinnon, 34/60 (57 %) lukio-, ammatti- tai opistotason tutkinnon ja 4/60 (6 %) kansa- tai peruskoulun.

30/60 (50 %) vastaajasta on normaalipainoisia, 1/60 (2 %) alipainoisia, 20/60 (33 %) ylipainoisia ja 9/60 (15 %) lihavia. 48/60 (80 %) vastaajasta ei tupakoi. 47/60 (78 %) vastaajasta ilmoittaa terveydentilansa vähintään hyväksi, 12/60 (20 %) ei hyväksi eikä huonoksi ja 1/60 (2 %) huonoksi.

Terveysongelmat, joista haastatellut kärsivät, liittyivät useimmiten korkeaan verenpaineeseen (12/60, 20 %) tai allergiaan (11/60, 18 %). Korkeasta kolesterolistasta ja reumasta/niveltulehduksesta kärsi kustakin 8/60 (13 %) vastaajasta. 23/60 (38 %) käyttäjästä ilmoitti, ettei kärsi minkäänlaisista terveysongelmista.

Käyttäjistä 24/60 (40 %) oli jokin säännöllinen lääkitys, useimmiten verenpaine- tai allergialääkitys. 51/60 (85 %) ilmoitti käyttävänsä *Echinacean* lisäksi myös jotakin muuta ravintolisää. Käytetyimpiä olivat vitamiini- ja kivennäisainevalmisteet sekä rasvahappovalmisteet ja probiootit.

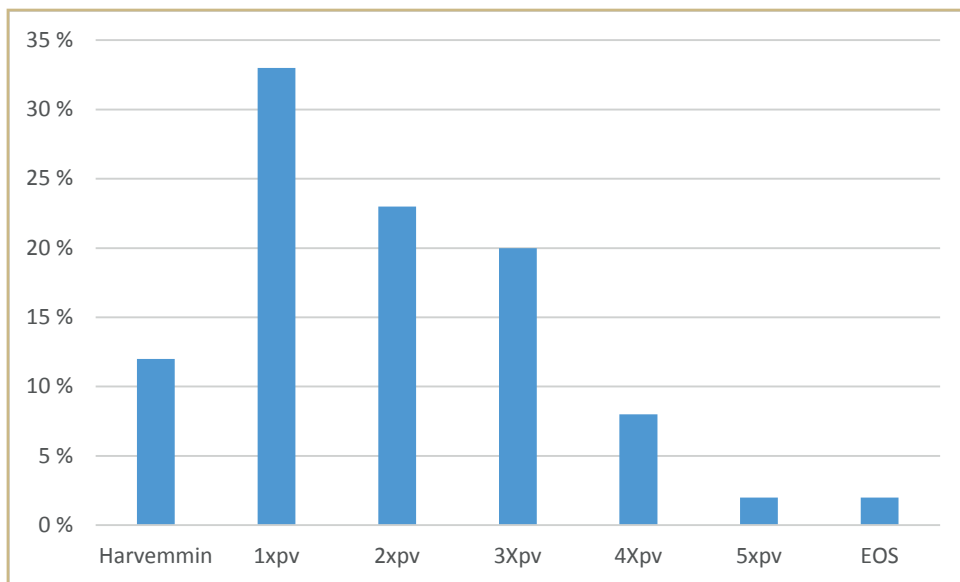
Echinacea-valmisteiden käyttö

Kukin haastateltu raportoi käyttävänsä vain yhtä *Echinacea*-valmistetta.

Yleisin oire, johon *Echinacea*-valmisteita käytettiin, oli flunssa/vilustuminen, johon valmisteesta haki apua 57/60 (97 %) vastaajasta. Toiseksi yleisimmäksi käyttösyiksi ilmoitettiin vastustuskyky, 18/60 (30 %) vastaajasta. Muita mainittuja käyttösyitä olivat valmisteiden sisältämät antioksidantit, yleiskunto, virtsatiet ja iho/hiukset.

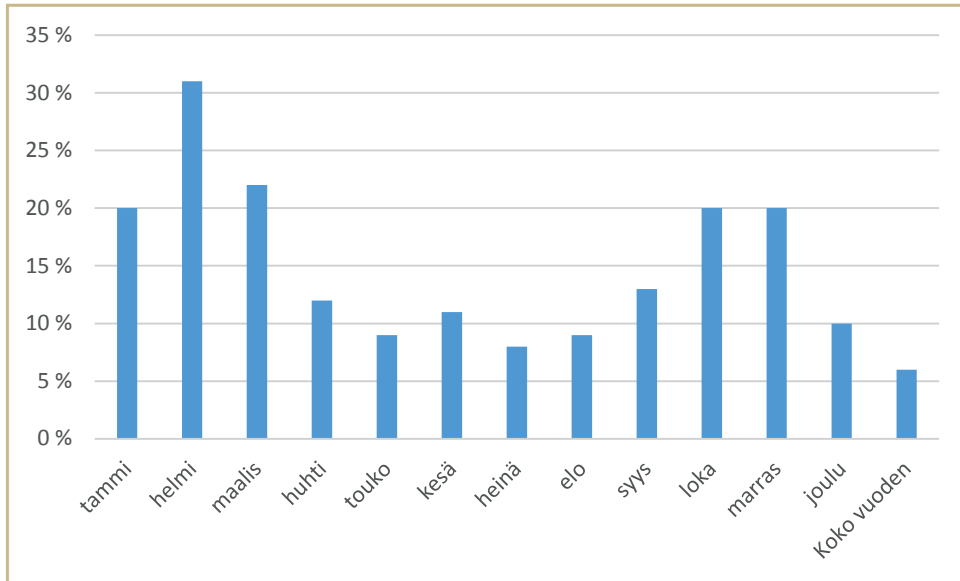
3/60 (5 %) vastaajasta ilmoitti havainneensa haittavaikutuksia: vatsavaivoja ilmoitti saaneensa kaksi vastaajaa ja yksi raportoi sydämen tykytyksistä. Lääkärin kanssa valmisteiden käytöstä oli keskustellut 3/60 (5 %) vastaajasta ja farmasistin kanssa 1/60 (2 %) vastaajasta.

Käytettyjen annosten ja altistuksen laskeminen ei annettujen tietojen pohjalta onnistunut, sillä osa vastaajista raportoi käyttämänsä määrän annoksina ja osa kerralla käyttämänsä tippojen lukumääränä. Käyttötiheyttä kysyttäessä 52/60 (86 %) vastaajasta ilmoittaa käyttävänsä tuotetta päivittäin ja loput harvemmin (Kuva 2).



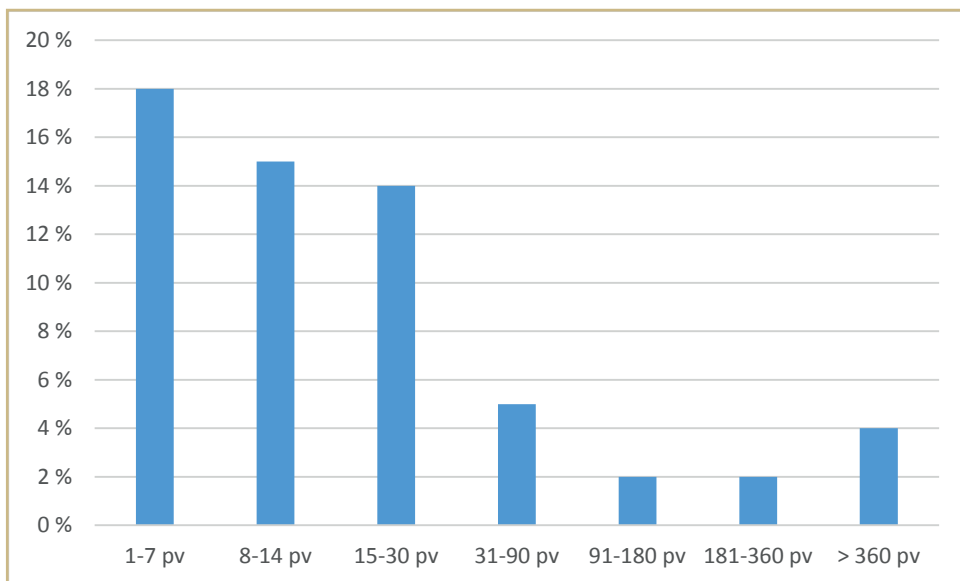
Kuva 2. Päivittäisen käytön useus.

Suosituimmat ajat vuodesta tuotteen käytölle olivat alkuvuosi ja loppuvuosi (Kuva 3). Suurinta käyttöä on helmikuussa, jolloin *Echinacea* käyttää 31/60 (52 %) vastaajasta. Joulukuu on poikkeus loppuvuoden muuten korkeasta käyttötrendistä. Vähäisintä valmisteiden käyttöä on kesäaikana.



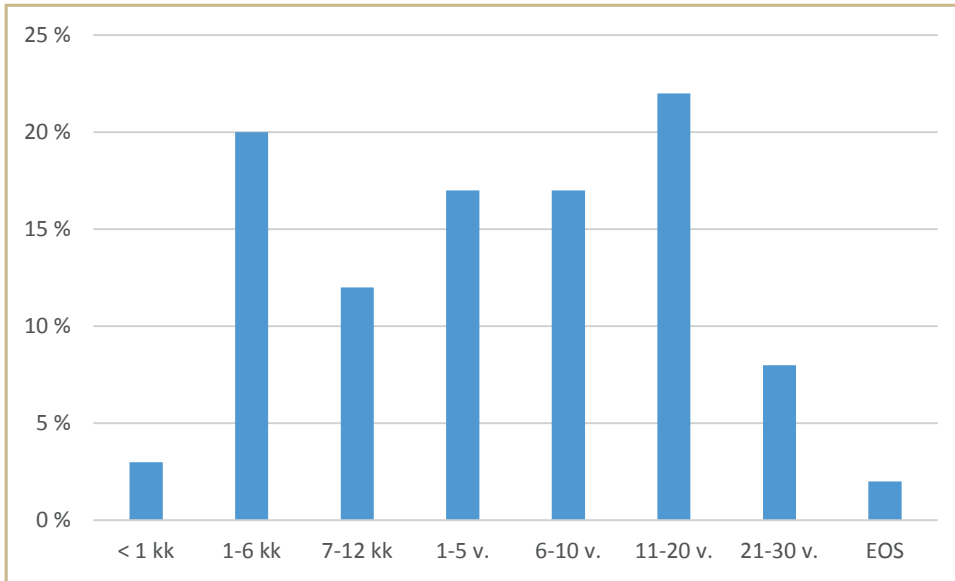
Kuva 3. Käyttö viimeisen 12 kk aikana.

Suurin osa vastaajista vaikuttaisi noudattavan tätä suositusta, mutta 4/60 (7 %) ilmoitti käyttäneensä *Echinacea*-valmistetta joka päivä kuluneen 12 kuukauden aikana (Kuva 4).



Kuva 4. Kuinka kauan kaiken kaikkiaan olet käyttänyt ravintolisää viimeisen 12 kk aikana?

Kysyttäessä, kuinka pitkä vastaajien käyttökokemus on kyseisistä valmisteista heidän koko elinikanaan, selviää, että suurimmalla osalla vastaajista on useamman vuoden kokemus tuotteesta (Kuva 5).



Kuva 5. Käyttö elinaikana.

Yllättäen ne vastaajat, jotka raportoivat havainneensa haittavaikutuksia, raportoivat käyttäneensä valmistetta koko elinaikanaan 1, 10 ja 30 vuotta. Vatsavaivoja saaneet vastaajat ilmoittivat käyttäneensä *Echinacea* 1 ja 30 vuotta ja sydämen tykytyksiä havainnut 10 vuotta. Tästä voisi päätellä, etteivät oireet ilme niin usein ja niin rajuina, että se vähentäisi vastaajien halua käyttää tuotetta. 10 ja 30 vuotta tuotetta käyttäneet vastasivat ”aina” kysyttäessä, tuntuuko heistä siltä, että ravintolisän käyttö on ollut hyödyllistä. Vuoden käyttänyt vastaaja vastasi tuntevansa näin joskus.

Kaiken kaikkiaan 34/60 (56 %) vastaajasta koki ravintolisän käytön olleen aina hyödyllistä, 21/60 (35 %) joskus hyödyllistä, 3/60 (5 %) harvoin hyödyllistä ja yksi ei koskaan.

Lääkkeiden käyttö

Echinacea-ravintolisien käyttäjistä 23 (38 %) käytti säännöllisesti jotain lääkettä. 11 vastaajaa käytti vain yhtä lääkettä, 12 vastaajaa käytti kahta lääkettä, 5 vastaajaa kolmea lääkettä, kolme vastaajaa neljää lääkettä ja yksi vastaaja viittä lääkettä. Vain yhdellä käytetyllä lääkeaineella (vain yksi käyttäjä) oli selvä yhteisvaikutus *Echinacea*-ravintolisien kanssa: antikoagulantti varfariini (yksi käyttäjä), joka metaboloituu CYP1A2:n kautta. Yksi *Echinacea*-ravintolisän käyttäjä raportoi käyttävänsä ”ehkäisytablettiä” ilman lääkkeen nimeä. Mikäli tämä ehkäisytabletti sisälsi estradiolia, sillä on myös yhteisvaikutus, sillä estradioli metaboloituu osittain CYP1A2:n kautta.

Johtopäätökset

Tämän hetkisen tutkimustiedon perusteella *Echinacea*-valmisteiden ohjeiden mukainen käyttö vaikuttaisi olevan turvallista terveillä henkilöillä. Tällä hetkellä huolenaiheet keskittyvät voimakkaasti varfariini, joiden farmakokinetiikkaan *Echinacea*-ravintolisät saattavat vaikuttaa. Toisena huolenaiheena ovat *Echinacea*-kasvien immunomodulatoriset ominaisuudet, minkä vuoksi autoimmuunisairauksista ja leukemiasta kärsiviä kehoitetaan varmuussyistä välttämään valmisteiden käyttöä (Dall’Acqua ym. 2015). On myös osoitettu, että *Echinacea* voi aiheuttaa allergiaoireita, joten asteri-

kasveille allergisia ihmisiä kehoitetaan välttämään tuotteiden käyttöä. Kuitenkin *Echinacean* käyttöön yhdistetyt haittavaikutukset ovat olleet mietoja, mm. ihottumaa ja vatsavai-voja. *Echinacea*-ravintolisiä käytetään sairauden hoitoon (nuhakuume).

WHO:n kasvimonografia (WHO 1999) suosittelee välttämään *Echinacea*-ravintolien käyttöä tuber- kuloosi-, leukoosi-, MS-tauti-, AIDS- ja autoimmuunitautipotilailla. Näitä tauteja sairastavia potilai- ta ei ollut *Echinacea*-ravintolisen käyttäjissä.

Viitteet

Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, Matthias A, Lehmann RP, McLachlan AJ. 2010. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of echinacea and policosanol with warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 69:508-15. Dall'Acqua S, Perissutti B, Grabnar I, Farra R, Comar M, Agostinis C, Caristi G, Golob S, Voinovich D. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic Echinacea extract formulated in softgel capsules. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Nov;97(Pt A):8-14.

Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57:929-54.

Benson JM, Pokorny AJ, Rhule A, Wenner CA, Kandhi V, Cech NB, Shepherd DM. Echinacea purpurea extracts modulate murine dendritic cell fate and function. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:1170-7.

Burger RA, Torres AR, Warren RP, Caldwell VD, Hughes BG. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1997;19:371-9.

Capek P, Šutovská M, Kocmálová M, Fraňková S, Pawlaczyk I, Gancarz R. Chemical and pharmacological profiles of Echinacea complex. *Int J Biol Macromol*. 2015;79:388-91.

Classen B, Witthohn K, Blaschek W. Characterization of an arabinogalactan-protein isolated from pressed juice of *Echinacea purpurea* by precipitation with the beta-glucosyl Yariv reagent. *Carbohydr Res*. 2000 7;327:497-504.

Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med*. 2000 13;160:3141-3.

Goey AK, Meijerman I, Rosing H, Burgers JA, Mergui-Roelvink M, Keessen M, Marchetti S, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:467-74.

Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M, Hall SD. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:89-100.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:428-40.

Herman R, von Richter O. Clinical Evidence of Herbal Drugs As Perpetrators of Pharmacokinetic Drug Interactions. *Planta Med* 2012; 78: 1458–1477.

Holst L, Havnen GC, Nordeng H. Echinacea and elderberry-should they be used against upper respiratory tract infections during pregnancy? *Front Pharmacol*. 2014;5:31.

Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD000530.

Matthias A, Addison RS, Penman KG, Dickinson RG, Bone KM, Lehmann RP. Echinacea alkamide disposition and pharmacokinetics in humans after tablet ingestion. *Life Sci.* 2005;77:2018-29.

Matthias A, Addison RS, Agnew LL, Bone KM, Watson K, Lehmann RP. Comparison of Echinacea alkylamide pharmacokinetics between liquid and tablet preparations. *Phytomedicine.* 2007;14:587-90.

Mudge E, Lopes-Lutz D, Brown P, Schieber A. Analysis of alkylamides in Echinacea plant materials and dietary supplements by ultrafast liquid chromatography with diode array and mass spectrometric detection. *J Agric Food Chem.* 2011;59:8086-94.

Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A. Inhibition of human sperm motility by specific herbs used in alternative medicine. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:87-91.

Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A. An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil Steril.* 1999;71:517-22.

Pellati F, Benvenuti S, Magro L, Melegari M, Soragni F. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of Echinacea spp. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;35:289-301.

Pellati F, Benvenuti S, Magro L, Melegari M, Soragni F. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of Echinacea spp. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;35:289-301.

Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Malati CY, Alfaro RM, Stevenson JM, Kovacs JA. Echinacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy.* 2010;30:797-805.

Perry NB, Burgess EJ, Glennie VL. Echinacea standardization: analytical methods for phenolic compounds and typical levels in medicinal species. *J Agric Food Chem.* 2001;49:1702-6.

Schwarz E, Parlesak A, Henneicke-von Zepelin HH, Bode JC, Bode C. Effect of oral administration of freshly pressed juice of Echinacea purpurea on the number of various subpopulations of B- and T-lymphocytes in healthy volunteers: results of a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Phytomedicine.* 2005;12:625-31.

See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology.* 1997;35:229-35.

Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, Calabrese C. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2824-30.

Woelkart K, Marth E, Suter A, Schoop R, Raggam RB, Koidl C, Kleinhapfl B, Bauer R. Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interaction with the immune system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:401-8.

WHO monographs on selected medicinal plants, volume I. 1999. WHO.

4.2 Fenkoli (*Foeniculum vulgare*)

Koostumus

Kaikissa fenkolia sisältävissä ravintolisissä oli ominaisena aineena myös muita kasveja. Fenkolia sisältävissä ravintolisissä käytetään joko fenkoliöljyä, fenkolinsiementä tai vain ”fenkolia”. Fenkoliöljyn pääasialliset yhdisteet ovat transanetoli, estragoli, d-limoneeni ja fenkoni (Badgujar ym. 2014). Fenkolinsiemenen koostumuksesta ei ole saatavilla julkaistua tietoa.

Toksisuus

Fenkolin terveyshaitoista on hyvin niukasti julkaistua tietoa.

Fenkolin toksisuuden keskeiset tekijät ovat fenkolin sisältämä estragoli, joka on genotoksinen karsinogeeni sekä fenkolin mahdolliset hormonaaliset vaikutukset ja syöpävaarallisuus.

In vivo -kokeessa F344 rotilla havaittiin, että estragoli on epäsuorasti genotoksinen aiheuttaen DNA:ssa oksidatiivisia vaurioita (Ding ym. 2015). Japanilaisessa tutkimuksessa F344 rotilla estragolin havaittiin aiheuttavan mutaatioita maksassa (Suzuki ym. 2012).

USA:n National Toxicology Programmen tutkimuksessa (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox082.pdf) estragolin karsinogeenisuus tuli esiin jo 90 päivän subkroonisessa kokeessa, kun tavanomainen karsinogeenisuuskoe jyrksijöillä on pituudeltaan kaksi vuotta. Tässä kokeessa kolmella urosrotalla kymmenestä, joille annettiin estragolia 600 mg/kg/päivä, todettiin syöpä. Lisäksi rotilla, joille annettiin 300 tai 600 mg/kg/päivä, ilmeni olfaktorisen epiteelin degeneraatio. Kaikilla rotilla, jotka saivat estragolia (37,5–600 mg/kg/päivä), havaittiin maharauhasten atrofia, sylkirauhasten sytoplastinen muutos sekä munuaistubulusten pigmentaatio ja regeneraatio. Myös estragolille altistetuissa hiirissä havaittiin muita kuin syöpälesioita maksassa, kuonossa ja naarashiirillä myös mahassa. NOAEL:ia (NOAEL=korkein annostaso, joka ei vielä aiheuta havaittavaa haittaa) tässä tutkimuksessa voitu määrittää, sillä kaikilla altistuneilla rotilla todettiin histo-patologisia muutoksia. LOAEL (LOAEL=matalin annostaso, joka aiheuttaa havaittavaa haittaa) on 37,5 mg/kg/päivä.

Kansanlääkinnässä fenkolilla on tiedetty olevan estrogeenisia vaikutuksia (Albert-Puleo 1980). Sitä on käytetty mm. lisäämään maidontuotantoa, edistämään kuukautisia, helpottamaan synnytystä, lieventämään miesten andropaussia sekä lisäämään libidoa. Fenkolinsiemen uutteen estrogeenisuuden aiheuttaja on ilmeisesti trans-anetoli (Türkyilmaz ym. 2008). Kyseisessä artikkelissa kuvataan 4 tyttöä, joilla rinnat alkoivat kasvaa fenkoliteen juomisen seurauksena. Nuorin heistä oli viiden kuukauden ikäinen. Rintojen kasvu johtui kohonneista estradiolipitoisuuksista. Khazaeidin ym. (2011) tutkimuksessa 100 ja 200 mg fenkolin hedelmän etanoliuutetta sekä etanoli-, että suolavesikontrolliryhmälle annettiin yhteensä 20 naarashiirelle (5 hiirtä ryhmää kohti). Molemmissa fenkoliuuteryhmissä munasarjojen follikkelien määrä oli selvästi suurempi kuin kontrolliryhmissä. Urospuolisilla koe-eläimillä ei ole tutkimuksia hormonaalisista vaikutuksista. On huomattava, että varsinaisia tutkimuksia fenkolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen (esim. kahden sukupolven koe) ei ole tehty.

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa

In vitro -kokeessa (ihmisen mikrosomit) fenkolinsiemen uutteen sekä vesi-, että metanoliuute inhiboi voimakkaasti CYP3A4:ää, CYP2D6:ta ja CYP3A5:tä (Ngyen ym. 2014). Myös Subehan ym. (2006)

tutkimuksessa fenkolinsiemeniä inhiboi CYP3A4:ää ja CYP2D6:ta. *In vivo* -tutkimuksia (eläimillä tai ihmisillä) fenkolinsiemeniä ja lääkeaineiden yhteisvaikutuksista ei ole. Siten fenkolinsiemeniä yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa ovat epävarmoja.

Fenkoliravintolisien käyttö

Tämä osio pohjautuu pääosin Uusitalo ym. (2016) artikkeliin. Fenkoliravintolisä käytti 21 vastaajaa. Heistä naisia oli 71 %. Alimpaan koulutusterttiin kuului 5 %, keskiterttiin 52 % ja korkeimpaan 43 %. Fenkoliravintolien käyttäjät olivat koulutetumpia kuin muut kasviravintolisien käyttäjät.

Kukaan fenkoliravintolisien käyttäjistä ei ollut alipainoinen. Normaali painoisia oli 52 %, ylipainoisia 33 % ja lihavia 14 %.

Terveydentila oli fenkoliravintolisien käyttäjillä oli hyvä tai erittäin hyvä 71 %:lla, ei hyvä eikä huono 24 % ja huono tai erittäin huono 5 %:lla. Yksi vastaaja oli raskaana. Kolme vastaajaa tupakoi päivittäin.

Säännöllisesti lääkkeitä käytti 12 edeltävän kuukauden aikana 57 % fenkoliravintolisien käyttäjistä. Vain yhtä lääkettä käytti 6 vastaajaa (29 %), 1 (5 %) kahta lääkettä, 1 kolmea lääkettä, 2 (10 %) neljää lääkettä ja 2 viittä lääkettä. Lääkeaineita, joilla voi olla yhteisvaikutuksia fenkoliravintolisillä, käytti kolme fenkoliravintolisien käyttäjää: trisyklinen masennuslääke amitriptyliini (CYP2D6), verenpainelääke losartaani (CYP3A4), antikoagulantti varfariini (CYP3A4) ja kortikosteroidi-astmalääke budesonidi (CYP3A4).

Bioaktiivisten yhdisteiden saanti

Suurimmat fenkoliravintolisistä saatavat bioaktiiviset yhdisteet olivat trans-anetoli (keskimäärin 0,12 mg/päivä) ja estragoli (keskimäärin 0,02 mg/päivä). 60 kiloosella ihmisellä trans-anetolialtistus olisi 0,002 mg/kg rp./päivä ja estragolialtistus 0,33 µg/kg rp./päivä. On huomattava, että fenkoliravintolisä käytetään yleensä jaksoittain, joten käyttäjällä trans-anetolin (k.a. 1,15 mg/päivä) ja estragolin (0,20 mg/päivä) saannit olivat noin kymmenkertaisia vuoden keskimääräiseen saantiin verrattuna. Aromiaineasetuksessa estragolille määritelty toksikologinen viitearvo on 3,3 mg/kg rp./päivä (Suominen ym. 2018). Estragolin turvamarginaali (margin of exposure) on siten 10.

Johtopäätökset

Fenkolin sisältämä estragoli on genotoksinen karsinogeeni, joten aine aiheuttaa huolta. On kuitenkin huomattava, että estragolin genotoksisuus näyttäisi johtuvan sen aiheuttamasta oksidatiivisesta stressistä soluille. Siten estragolin syöpävaarallisuudella voidaan olettaa olevan kynnysarvo. Estragolin turvamarginaali (margin of safety) on $37,5\text{mg}/0,33\ \mu\text{g} = 113\ 000$, joten fenkolin estragoli ei aiheuta huolta. Trans-anetolille, fenkoliöljylle tai fenkolinsiemenelle ei ole julkaistu tutkimusta, jonka perusteella niiden turvamarginaalin voisi arvioida.

Saatavilla olevan tiedon perusteella fenkolin siemen vaikuttaa olevan hormonihäiritsijä. Aikaisempi tieto ei kuitenkaan vielä mahdollista johtopäätöksien tekemistä fenkolinsiemenen hormonaalisista vaikutuksista.

Fenkoliravintolisia käyttäneiden lääkkeidenkäyttö herättää myös huolta, sillä *in vitro* -kokeissa fenkolinsiemen on inhiboinut CYP3A4 ja CYP2D6 entsyymejä. Fenkoliravintolisten käyttäjät käyttivät runsaasti lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia fenkoliravintolisten kanssa. Koska fenkolinsiemen yhteisvaikutuksesta lääkeaineiden kanssa ei ole saatavana *in vivo* -tietoa, myöskään fenkolin yhteisvaikutuksista lääkeaineiden kanssa ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

Viitteet

Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *J Ethnopharmacol.* 1980;2:337-44.

Badgajar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *Biomed Res Int.* 2014;2014:842674.

Ding W, Levy DD, Bishop ME, Pearce MG, Davis KJ, Jeffrey AM, Duan JD, Williams GM, White GA, Lyn-Cook LE, Manjanatha MG. *In vivo* genotoxicity of estragole in male F344 rats. *Environ Mol Mutagen.* 2015;56:356-65.

Khazaei M, Montaseri A, Khazaei MR, Khanahmadi M. Study of *Foeniculum vulgare* Effect on Folliculogenesis in Female Mice. *Int J Fertil Steril.* 2011;5:122-7.

Nguyen S, Huang H, Foster BC, Tam TW, Xing T, Smith ML, Arnason JT, Akhtar H. Antimicrobial and P450 inhibitory properties of common functional foods. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17:254-65.

Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2006;105:449-55.

Suominen K, Suomi J, Hirvonen T, Tuominen P. Katsaus elintarvikearomeihin. *Eviran tutkimuksia 1/2018.*§

Suzuki Y, Umemura T, Hibi D, Inoue T, Jin M, Ishii Y, Sakai H, Nohmi T, Yanai T, Nishikawa A, Ogawa K. Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Arch Toxicol.* 2012;86:1593-601.

Türkyilmaz Z, Karabulut R, Sönmez K, Can Başaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. *J Pediatr Surg.* 2008;43:2109-11.

Uusitalo L, Salmenhaara M, Isoniemi M, Garcia-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Finglas P, Plumb J, Tuominen P, Savela K; PlantLIBRA Project's Plant Food Supplement Consumer Survey; ePlantLIBRA Database. Intake of selected bioactive compounds from plant food supplements containing fennel (*Foeniculum vulgare*) among Finnish consumers. *Food Chem.* 2016;194:619-25.

4.3 Inkivääri (*Zingiber officinale*)

Inkivääri sisältää tärkkelystä (n. 50 %), rasvoja (6–8 %), proteiineja ja epäorgaanisia yhdisteitä (EMA 2012).

Noin 1–4 % inkivääristä koostuu haihtuvista öljyistä (EMA 2012). Öljystä on tunnistettu yli sata ainesosaa, joista suurin osa on mono- ja seskviterpeenejä (EMA 2012, Ali 2008). Yleisimpiä monoterpeenoideja ovat β -felladreeni, kamfeeni, kineoli, geranioli, kurkumeeni, sitraali, terpineoli ja borneoli sekä seskviterpeenejä α -zingibereeni (30–70 %), β -seskvifellandreeni (15–20 %), β -bisaboleeni (10–15 %), (E-E)- α -farneseeni, ar-kurkumeeni ja zingiberoli (Ali ym. 2008).

Inkivääri sisältää fenoleita, joista gingerolit (4–7,5 %) aiheuttavat tuoreen inkiväärin polttavan maun (EMA 2012). Inkiväärin pääasiallinen gingeroli on 6-gingeroli (2,64 %) ja vähäisemmissä määrin 8- ja 10-gingeroli (EMA 2012, Yu ym. 2011). Varastoinnin ja kuivauksen johdosta osa gingerolista muuttuu yhtä pitkän hiilivetyketjun sisältäväksi shogaoliksi. Inkivääri sisältää esimerkiksi myös paradoleja (Ali ym. 2008). Paradolit ovat 5-deoksigingeroleja.

Absorptio, kinetiikka ja metabolia

Gingerolin ja shogaolin imeytyminen on nopeaa, mutta melko heikkoa (Qiu ym. 2015, Zick ym. 2008). 6-gingerolin imeytyy tehokkaammin kuin 8-gingeroli, 10-gingeroli, tai 6-shogaoli (Zick ym. 2008). Kahden gramman inkivääriutuutteen nauttimisen jälkeen koehenkilöiden plasmanäytteessä havaittiin vapaata 10-gingerolia ja 6-shogaolia (Yu ym. 2011). Yhdessäkään näytteessä ei havaittu 6- tai 8-gingerolia, kun näytteitä otettiin 24 tunnin ajan. Sen sijaan plasmassa oli näiden glukukronidoituneita muotoja. Myös 10-gingerolista ja 6-shogaolista suurin osa esiintyi plasmassa sulfaatti tai glukuronihappo muodossa. Inkiväärin ainesosien puoliutumisaika on melko lyhyt (Zick ym. 2008) ja esimerkiksi 6-, 8-, ja 10-gingerolin ja 6-shogaolin ja niiden metaboliittien puoliutumisaika plasmassa on 1-3 tuntia (Yu ym. 2011). 6-gingeroli eritetään ainakin osittain maksan kautta (Ali ym. 2008)

Terveyshaitat

Akuutti toksisuus

Rotilla ja hiirillä suun kautta annostellun inkivääriuutteen LD₅₀ arvon on havaittu olevan yli 5 g/kg (Shalaby ym 2010). Tämä viittaa inkiväärin myrkyttömyyteen.

Toistuvan inkivääriöljyannoksen (100, 250, 500 mg/kg) ei havaittu olevan toksinen rotilla (Jeena ym. 2011). Verrattuna kontrolliryhmään kuolleisuus tai ruokahaluttomuus ei lisääntynyt. Myöskään tutkittujen elimien painoissa tai histopatologiassa ei ollut eroja ryhmien välillä.

Kehitystoksisuus

Inkiväärin 6-gingerolilla on todettu potentiaalinen teratogeeninen ja sytotoksinen vaikutus kananpojan alkionsydänlihassoluilla ja hiiren alkion kantasoluilla tehdyssä in vitro -tutkimuksessa 12,5–100 μ M konsentraatiolla (Mohammed ym. 2016). Uute esti kantasolujen kehittymisen sydänlihassoluiksi 1,5–100 μ M pitoisuudella. Tutkijat päättelivät, että 6-gingeroli ei välttämättä ole turvallinen alkioille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Weidner ym. (2001) tutkivat 66 tiineenä olevalla rotalla, onko patentoidulla inkivääriuutteella (uutteen nimi: EV.EXT 33) teratogeenisiä tai toksikologisia vaikutuksia. He eivät havainneet inkivääriuutteen olevan sikiön kehitykselle tai emolle vaarallinen annoksella 100, 333 tai 1 000 mg/kg/pvä verrattuna kontrolliryhmään.

Wilkinson (2000) ei havainnut inkiväärin olevan emolle myrkyllinen tutkiessaan inkivääriteen (20 g/l ja 50 g/l) teratogeenisyyttä ja toksisuutta. Verrattuna kontrolliryhmään inkivääriteeryhmissä alkion menetyksiä oli kaksi kertaa enemmän. Teeannosten välillä ei ollut eroa. Pienemmällä annoksella sekä uros- että naaraspuoliset sikiöt olivat kontrolliryhmään verrattuna suurempia ja 50 g/l ryhmässä naaraspuoliset. Koeryhmissä sikiöiden luusto oli pidemmälle kehittynyt verrattuna kontrolliryhmään.

Dissabandara ym. (2007) tutkivat tiineillä rotilla inkivääriuutteen (500 mg/kg/pvä tai 1 000 mg/kg/pvä) vaikutusta alkioon ja emoon. Uute vähensi molemmilla annoksilla rottien ruokahalua ja painonnousua verrattuna kontrolliryhmään. Inkivääriryhmässä alkion menetykset olivat yleisempiä.

Portnoi ym. (2003) eivät havainneet inkiväärivalmisteiden raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaisen käytön olevan yhteydessä suurempaan keskenmenon, kohtukuoleman tai epämuodostumien syntymisen riskiin. Inkiväärivalmistetta käyttäneiden äitien (n=187) lasten syntymäpaino oli harvemmin alle 2 500 g verrattuna ei-altistuneiden ryhmään (n=187). Inkivääriryhmässä syntyi kahdeksat kaksoset, kun kontrolliryhmässä kaksosia ei syntynyt yhtään (sic!). Naisten käyttämät inkivääriutuotteet ja niiden määrät olivat moninaisia.

Choi ym. (2015) eivät havainneet kuivatun inkiväärin raskausaikaisen käytön olevan yhteydessä lisääntyneeseen epämuodostumien syntymisen riskiin. Verrattuna kontrolliryhmään raskausaikana inkivääriä nauttineiden ryhmässä esiintyi hieman enemmän sikiökuolemia (OR = 7.9; 95% CI 2.9-21.4; p < 0.0001). Kun määrää verrattiin kaikkiin eteläkorealaisiin, ero oli selkeämpi.

Inkiväärin vaikutusta raskauspahoinvointiin käsitellessä satunnaistetuissa kontrolloiduissa kokeissa, inkivääri on todettu turvalliseksi (Ding ym. 2013). Kokeet olivat pisimillään kolmen viikon mittaisia ja suurimmassa osassa tutkittujen naisten raskaus oli ohittanut raskauden ensimmäisen kolmanneksen. Tutkijat toteavat, että yli neljän gramman inkivääriannoksella voi mahdollisesti olla kohtua stimuloivia vaikutuksia, mikä voi olla raskaudelle haitallista.

Endokriiniset vaikutukset

Kamtchouing ym. (2002) havaitsivat, että kahdeksan päivän ajan annettu (600 mg/r.p kg/pvä) inkiväärin vesiuute kasvatti urosrottien kivesten suhteellista painoa, kivesten kolesterolitasoa sekä seerumin testosteronitasoja. Tutkijat päättelivät inkiväärin olevan androgeenisesti aktiivinen.

Rong ym. (2009) tutkivat 35 päivän kokeessa inkiväärijauheen toksisuutta (500, 1 000 ja 2 000 mg/rp. kg/pvä) rotilla. Korkeimmalla annoksella urosrottien kivesten suhteellinen ja absoluuttinen paino laski koejakson aikana (11,5 % ja 14,4 %). Urosrotilla myös seerumin laktaattidehydrogenaasin määrä laski annosriippuvaisesti, mutta muuten hematologiset ja veren biokemialliset muuttujat eivät poikenneet kontrolliryhmästä.

Khan ym. (2012) tutkivat 6-gingerolin (10 mg/kg) vaikutusta luustoon täysikasvuisilla naarashiirillä. 6-gingeroli lisäsi osteoklastien määrää, aiheutti hohkaluun mikroarkkitehtuurin eroosiota sekä vähensi nikamien jäykkyttä. Tulokset vastasivat kontrolliryhmää, jossa hiirille oli aiheutettu osteope-

niaa kaspasiinilla ja munasarjojen poistolla. Todennäköisesti 6-gingeroli aiheutti hiirille hohkaluun osteopeniaa aktivoimalla osteoklastien tuotantoa TRPV1-kanavan kautta. 6-gingeroli ei vaikuttanut osteoblastien toimintaan. Tutkijat toteavat, että normaalilla inkiväärin käytöllä ihminen ei saa vastaavaa määrää 6-gingerolia.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Qiu ym. (2015) arvioivat tietokonemallinnuksen ja aikaisempien tutkimusten perusteella inkivääri-uutteen ainesosien ja lääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia. Mallinnuksen mukaan inkiväärin ainesosien sitoutumisaffiniteetti oli korkein CYP2D6:teen, mutta niillä oli vaikutusta myös CYP3A3, -2C9, -1A2, ja -2C19 entsyymeihin. Kaikki 12 ainesosaa (6-gingeroli, 8-gingeroli, 10-gigeroli, 6-shogaoli, 10-shogaoli, ar-kurkumeeni, β -bisaboloni, zingibereeni, β -seskvifellandreeni, 6-gingerdioni ja metyyli-6-isogingeroli) pystyivät toimimaan tutkittujen CYP-entsyymien ligandeina. Tutkijat arvioivat inkivääriuutteen mahdollisia *in vivo* -vaikutuksia ja päättelivät, että inkiväärillä on korkea riski estää CYP2C9 ja CYP3A4 entsyymien aktiivisuutta ja matala riski estää CYP2C19 entsyymien aktiivisuutta.

Kim ym. (2012) tutkivat inkivääriuutteen vaikutusta CYP450-metaboliaan ihmisen maksasolujen mikrosomeissa pitoisuudella 0,05-5 $\mu\text{g/ml}$. Uute esti CYP2C19-välitteistä lääkemetaboliaa IC50-arvon ollessa 3,8 $\mu\text{g/ml}$. Kimura ym. (2010) havaitsivat, että inkivääriuute esti CYP2C9:n ja CYP3A4:n aktiivisuutta maksan mikrosomeissa. Määritetyt IC50-arvot olivat 10 $\mu\text{g/ml}$ ja 5,1 $\mu\text{g/ml}$.

Zhang ym. (2008) havaitsivat, että 6-gingeroli esti CYP3A4-välitteistä bentsodiatsepiini midatso-laamin hydroksylaatiota. IC50-arvo oli 21,6 $\mu\text{g/ml}$.

Fosters ym. (2003) havaitsivat inkiväärin vesi-uutteen (25 mg/ml) estävän CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien toimintaa *in vitro* -tutkimuksessa. Se, miten voimakkaasti uute vaikutti, vaihteli CYP-muotojen välillä (CYP2C9 53,2 %, CYP2D6 69,8 %, CYP2C19 83,3 % ja CYP3A4 88,4 %).

Jiang ym. (2005) tutkivat inkiväärin ja neidonhiuspuun vaikutusta varfariinin aineenvaihduntaan 12 koehenkilöllä. Ryhmä nautti kahden viikon ajan 1,2g inkiväärijauhetta vastaavan määrän inkivääri-ravintolisää päivittäin. Inkiväärillä ei ollut vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai –dynamiikkaan, mikä tutkijoiden mukaan viittaa siihen, että inkiväärillä ei ole vaikutusta CYP2C9:n aktiivisuuteen.

Inkivääriravintolisien käyttö

Käyttäjien taustatiedot, terveydentila ja lääkkeiden käyttö

Inkiväärivalmisteiden käyttäjiä oli 33. Vastaajien keski-ikä oli 52 vuotta. Nuorin käyttäjä oli 19 vuotias ja vanhin 74 vuotias. Suurin osa käyttäjistä oli miehiä (n=21, 62 %). Suurimmalla osalla vastaajista korkein koulutus oli ammattikoulu (n=12, 36 %). Melkein yhtä moni ilmoitti korkeimmaksi tutkinnoksi opistotason tutkinnon (n=11, 33 %). Neljä oli suorittanut yliopiston korkeimpana koulutuksena (12 %). Kolmen vastaajan korkein koulutus oli perus-, keski- tai kansakoulu (9 %). Samoin lukion korkeimpana koulutuksena suorittaneita oli kaksi. Ammattikorkeakoulu oli yhden vastaajan korkein koulutus (3 %). Vastaajista päivittäin tupakoivia oli kolme (9 %) ja satunnaisesti yksi (3 %).

Vastaajista 16 oli normaalipainoisia (49 %) ja 13 ylipainoisia (39 %). Lihavia oli neljä (12 %). Kukaan ei ollut raskaana.

Vastaajista kolme (9 %) koki terveydentilansa erittäin hyväksi ja 16 (49 %) hyväksi. Kymmenen (30 %) sanoi, että terveydentila ei ollut hyvä eikä huono. Huono terveydentila oli kolmella (9 %) ja erittäin huono yhdellä (3 %). Vastaajista 26 (79 %) oli vähintään yksi terveydellinen ongelma. Yhdeksällä (27 %) vastaajalla oli reuma, seitsemällä (21 %) allergia, seitsemällä (21 %) korkea verenpaine, viidellä diabetes (15 %) ja neljällä (12 %) korkea kolesteroli. Kolmella (9 %) vastaajalla oli ahdistus/masennus, astma, kaihi, migreeni ja/tai sydäntauti. Kahdella (6 %) vastaajista oli syöpä sekä yhdellä (3 %) tuki- ja liikuntaelinsairaus, selkäkipu, diverdikkeli, osteoporoosi ja/tai otoskleroosi.

Viimeisen 12 kuukauden ajan säännöllisesti vähintään yhtä lääkettä oli käyttänyt 21 vastaajaa (64 %). Lääkeaineita, joilla voi olla yhteisvaikutus inkivääriravintoliesien kanssa: kolesterolilääke atorvastatiini (CYP3A4, 2 käyttäjää), kipulääke ibuprofeeni (CYP2C9, 2 käyttäjää), eturauhasen liikakasvusta johtuvien virtsaamisvaikeuksien hoitoon käytetty tamsulosiini (CYP3A4 ja CYP2D6, 2 käyttäjää), kalsiumestäjä (verenpainetaudin hoitoon) nifedipiini (CYP3A4, 1 käyttäjä), beetasalpaaja karvediloli (CYP2D6, 1 käyttäjä), kalsiumkanavansalpaaja diltiatseemi (CYP3A4, 1 käyttäjä), verenpainelääke valsartaani (CYP2C9, 1 käyttäjä), beetasalpaaja bisoprololi (CYP2D6, 1 käyttäjä), verenpainelääke losartaani (CYP2C9, 1 käyttäjä), beetasalpaaja metoprololi (CYP2D6, 1 käyttäjä), kipulääke kodeiini (CYP2D6, 1 käyttäjä), kipulääke diklofenaakki (CYP2C9, 1 käyttäjä), masennuslääke fluoksetiini (CYP2D6, 1 käyttäjä), kortikosteroidi-astmalääke budesonidi (CYP3A4, 1 käyttäjä), kalsiumkanavan salpaaja lerkanidipiini (CYP3A4, 1 käyttäjä), kolesterolilääke simvastatiini (CYP3A4, 1 käyttäjä).

Vastaajista 61 % (n=20) oli käyttänyt viimeisen vuoden aikana säännöllisesti vitamiinivalmistetta, 49 % (n=16) rasvahappovalmistetta, 42 % (n=14) kivennäisainevalmistetta, 15 % (n=5) probiootteja, 6 % (n=2) urheiluvälinevalmistetta, 9 % (n=3) entsyymivalmistetta ja 6 % (n=2) prebiootteja. Lisäksi yksi käyttäjä (3 %) oli käyttänyt eläinperäistä kasviravintolisää ja yksi (3 %) vatsan happotasapainotajaa.

Inkiväärivalmisteen lisäksi kahdeksantoista vastaajaa (54 %) käytti yhtä tai useampaa muuta kasviravintolisää. Näistä käytetyin oli auringonhattu-uutevalmiste (n=4, 12 %) ja toiseksi käytetyin useita yrttejä sisältävä valmiste (n=3, 9 %).

Inkiväärivalmisteiden käyttö

Inkiväärivalmisteita käytti 33 vastaajaa. Yksi vastaaja käytti kahta valmistetta, joten käyttöjä oli 34. Inkiväärivalmisteiksi laskettiin tuotteen, joista inkivääriä ajateltiin valmisteen säännöllisellä käytöllä saatavan maustekäyttöä enemmän (vähintään gramma tuoretta inkivääriä vastaava määrä päivittäin). Vastaajat olivat käyttäneet yhteensä 10 eri valmistetta.

Valmisteita nautittiin joko tabletti- (n=19, 56 %) tai nestekapselimuodossa (n=20, 44 %). Käytetyin valmiste sisälsi inkiväärin lisäksi vitamiineja, nokkosta ja vihersimpukkaa (n=8). Tämän jälkeen käytetyimpiä oli kaksi pääosin inkivääriä sisältävää valmistetta (n=5). Muilla valmisteilla oli yhdestä neljään käyttäjää.

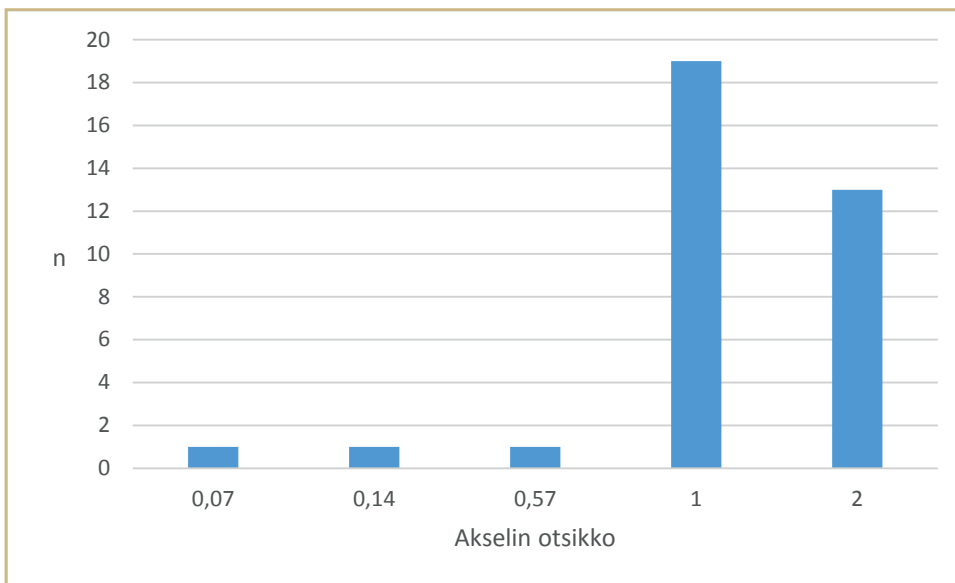
Nivelet ja luusto oli yleisin syy käyttää valmistetta (n=27, 81 %). Yleiskunto (n=9, 27 %) ja vastustuskyky (n=7, 21 %) olivat seuraavaksi yleisimpiä syitä. Painonhallinta mainittiin syyksi kolmen valmistekäytön kohdalla (9 %) ja sydän ja verenkierto, uni, lihakset ja tukikudoksen hyvinvointi kahden

(6 %). Muita mainittuja syitä (jokaista yksi) olivat antioksidantit, flunssa, kolesteroli, kipu, muisti, hermosärky, rentoutus, mieliala, parempi liikkuvuus, apua leikattuihin polviin, vaihdevuosioireet, terveys yleisesti sekä libido.

Valmistetta käytettiin yleensä jaksottaisesti (n=15, 44 %). Oireisiin valmistetta käytettiin kuusi kertaa (18 %) ja satunnaisesti viisi (15 %). Muu tapa käyttää valmistetta oli kahdeksalla (24 %). Suurimmaksi osaksi valmisteen käyttö koettiin aina hyödylliseksi (n=15, 44 %). Kymmenen (29 %) valmisteen kohdalla käyttö koettiin joskus hyödylliseksi. Neljä (12 %) vastasi käytön olevan harvoin hyödyllistä. Viisi vastaajaa (15 %) ei osannut arvioida käytön hyödyllisyyttä.

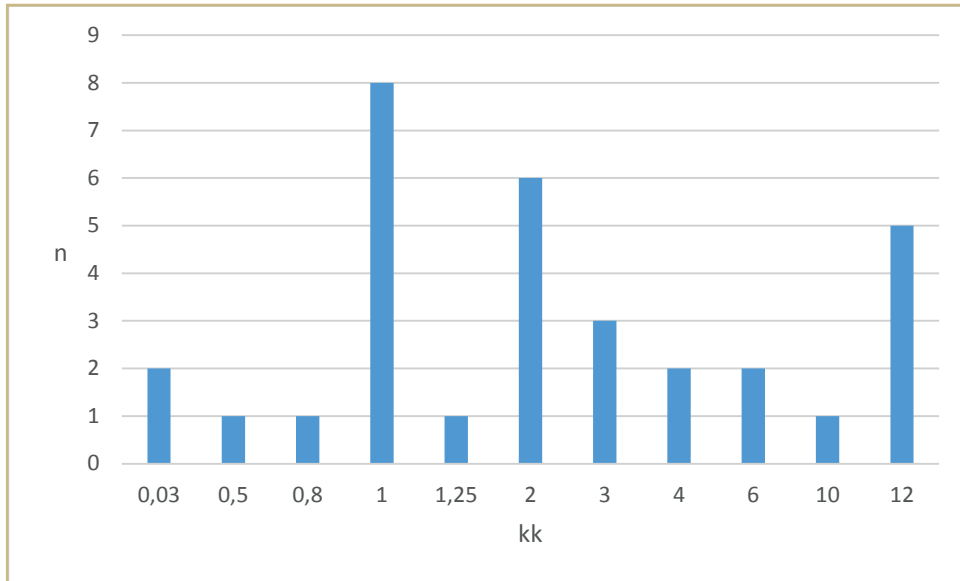
Lääkärin kanssa oli keskusteltu neljän käytön (12 %) yhteydessä ja farmasistin kanssa yhden (3 %). Käyttäjistä kolme (9 %) raportoi saaneensa valmisteesta haittavaikutuksena vatsavaivoja.

Suurin osa noudatti ohjeen mukaista tai sen alittavaa annostelua (n=24, 71 %). Neljä (12 %) käytti valmistetta yli suositellun annostuksen. Yhdelle tuotteelle ei löytynyt suositeltavaa annostusta (n=5) ja yksi käyttäjä ei osannut sanoa, kuinka monesti päivässä nautti käyttämäänsä valmistetta. Suurin osa (n=19) käytti valmistetta kerran päivässä (kuva 1). Keskimäärin valmistetta käytettiin 1,3 kertaa päivässä. Yhden valmisteen osalta päivittäisiä käyttökertoja ei osattu arvioida.

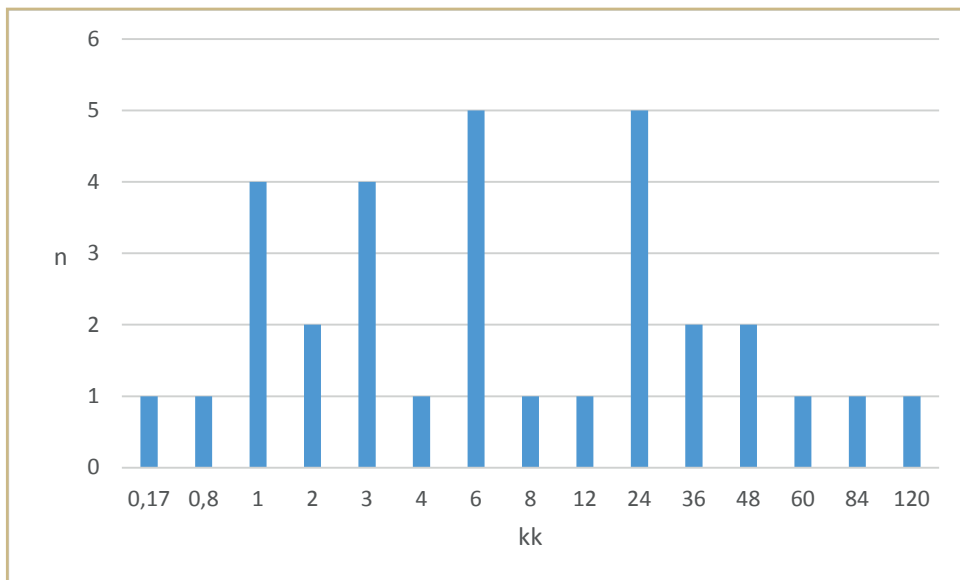


Kuva 6. Päivittäiset käyttökerrat.

Valmisteen käyttö viimeisen vuoden aikana jakaantui yhdestä päivästä koko vuoteen (kuva 2). Yleisimmin valmistetta oli käytetty kuukausi (n=8, 24 %). Kahden valmisteen osalta vastausta ei osattu antaa. Vuoden aikana valmistetta oli keskimäärin käytetty 4 kuukautta. Elinaikana valmistetta oli käytetty viidestä päivästä kymmeneen vuoteen (kuva 3). Yleisimmin valmistetta oli käytetty puoli tai kaksi vuotta (n=5, 15 %) ja keskimäärin sitä oli käytetty noin puolitoista vuotta.



Kuva 7. Käyttö viimeisen vuoden aikana.



Kuva 8. Käyttö elinaikana.

Valmisteiden inkivääripitoisuus oli ilmoitettu eri tavoin, minkä vuoksi sen saantia on hankala arvioida. Korkeimmillaan valmiste sisälsi inkivääriä (jauheena ja uutteenä) 500 mg/tbl ja tuotetta suositeltiin käytettäväksi 2–4 tablettia vuorokaudessa. Korkeimmillaan pelkkää inkivääriuutetta saatiin 1 200 mg/pvä.

Johtopäätökset

Yleisesti inkivääriä pidetään turvallisena kasviravintolisänä (Ali ym 2008). Rotilla toistuvan inkivääriannoksen ei havaittu olevan myrkyllinen.

Inkiväärin raskauspahoinvointia lieventäviä vaikutuksia on tutkittu useissa tutkimuksissa. Turvallisuus-näkökulma on käsitelty tutkimuksissa usein lyhyesti ja ihmisillä etenkin pidempi aikaisen käytön (>3 viikkoa) turvallisuudesta ei ole kliinistä näyttöä. Tutkimustulokset ovat osittain ristiriitaisia. Evira on varovaisuusperiaatteen mukaisesti linjannut vuonna 2009, että odottavia äitejä tulee varoittaa inkiväärivalmisteiden sekä -teen käytöstä erillisellä pakkausmerkinnällä. EMA:n raportissa (2012) todetaan, että inkiväärivalmisteiden käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa mahdollisten sikiön kehitykselle haitallisten vaikutusten vuoksi. Kukaan inkiväärivalmistetta käyttävistä ei ilmoittanut olleensa raskaana viimeisen 12 kuukauden aikana.

Inkiväärivalmisteilla on potentiaalia estää ainakin CYP3A4-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteistä lääkeainemetaboliaa. Etenkin CYP3A4:n kautta metaboloituvia yleisesti käytettyjä lääkkeitä on useita kuten rytmihäiriölääke amiodaroni, bentsodiatsepiini diatsepaami, ja verenpainelääke losartaani. Suurella osalla vastaajista oli säännöllinen lääkitys ja käytetyistä lääkkeitä monen aineenvaihdunta tapahtui CYP3A4-entsyymin kautta. *In vivo* -tutkimuksia inkiväärin ja lääkeainien yhteisvaikutuksista on vähän. Inkiväärivalmisteita ei käytetty sairauden hoitoon.

Viitteet

Ali BH, Blunden G, Tanira MO, ym. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46: 409-20.

Choi JS, Han JY, Ahn HK, ym. Assessment of fetal and neonatal outcomes in the offspring of women who had been treated with dried ginger (*Zingiberis rhizoma siccus*) for a variety of illnesses during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2015; 35: 125-30.

Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women Birth.* 2013; 26: e26-30.

Dissabandara DLO, Chandrasekara MS. Effects of prenatal ginger rhizome extract treatment on pregnancy outcome and postnatal development of Sprague Dawley rats. *Ceylon J Med Sci* 2007; 50: 1-7.

EMA. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. European Medicines Agency, Lontoo, 2012.

Evira. Varoitusmerkintä inkivääriä sisältäviin ravintolisiin sekä inkivääriteehen ja sitä vastaaviin juomajauheisiin. Evira Tuoteturvallisuusyksikkö 2009.

Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, ym. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine.* 2003; 10: 334-42.

Jeena K, Liju VB, Kuttan R. A preliminary 13-week oral toxicity study of ginger oil in male and female Wistar rats. *Int J Toxicol.* 2011; 30: 662-70.

Jiang X, Williams KM, Liauw WS, ym. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 425-32.

Kamtchouing P, Mbongue Fandio GY, Dimo T, ym. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats. *Asian J Androl.* 2002; 4: 299-301.

Khan K, Singh A, Mittal M, ym. [6]-Gingerol induces bone loss in ovary intact adult mice and augments osteoclast function via the transient receptor potential vanilloid 1 channel. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 1860-73.

Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie.* 2012; 67: 1007-9. (Abstrakti saatavilla)

Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33: 1977-82.

Mohammed OJ, Latif ML, Pratten MK. Evaluation of embryotoxicity for major components of herbal extracts using the chick embryonic heart micromass and mouse D3 embryonic stem cell systems. *Reprod Toxicol.* 2016; 59: 117-27.

Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother Res.* 2006; 20: 764-72.

Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, ym. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1374-7.

Qiu JX, Zhou ZW, He ZX, ym. Estimation of the binding modes with important human cytochrome P450 enzymes, drug interaction potential, pharmacokinetics, and hepatotoxicity of ginger components using molecular docking, computational, and pharmacokinetic modeling studies. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 841-66.

Rong XI, Peng G, Suzuki T, ym. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009; 54: 118-23.

Shalaby MA, Hamowieh AR. Safety and efficacy of *Zingiber officinale* roots on fertility of male diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48: 2920-4.

Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a *zingiber officinale* extract in the rat. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 75-80.

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1. World Health Organization Geneva 1999.

Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2000; 14: 507-12.

Yu Y, Zick S, Li X, ym. Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. *AAPS J.* 2011; 13: 417-26.

Zhang W, Lim LY. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transport and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 1283-90.

Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, ym. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1930-6.

4.4 Peltokorte (*Equisetum arvense*)

Peltokortetta on perinteisesti käytetty esimerkiksi diureettina (Veit ym. 1995). Peltokortteesta noin 5–7,7 % on piihappoa tai sen suoloja ja 1,5 % alumiinikloridia, kaliumkloridia ja mangaania (EMA 2016). Flavonoideja peltokortteessa on 0,2–0,9 % (EMA 2008 kts lähde sieltä).

Garcian ym. (2013) analyysissä peltokortteuutteen yleisimmät flavonoidit olivat kemferoli-3-O-rutiinosidi-7-O-glukosidi (10,84 µg/mg) ja kemferolidiheksosidi (7,48 µg/mg). Milovanovićin ym. (2007) näytteessä kversetiini-3-o-glukosidi taas oli yleisin flavonoidi, eikä näyte sisältänyt yhtään kemferolia. Veit ym. (1995) havaitsivat kversetiini-3-o(6''-O-malonyyliglukosidin) olevan yleisin eurooppalaisen peltokortteen flavonoidi. Amerikkalainen ja aasialainen peltokorte sisältävät luteoliinia, mutta eurooppalainen ei (Veit ym. 1995). Veitin ym. (1995) näytteet sisälsivät myös kemferolia, mutta eivät niin suurissa määrin kuin Garcian ym. tutkimuksessa (2013).

Esimerkiksi kasvukauden vaihe, kasvin ikä tai kemotyyppi vaikuttavat fenolien pitoisuuksiin. Uutteen valmistusolosuhteet voivat mahdollisesti vaikuttaa pitoisuuksiin (uuttaminen kiehuvaan nesteeseen tai huoneenlämpöinen uutto) (Milovanovićin ym. 2007).

Peltokortteessa tiedetään olevan pieni määrä nikotiinia, mutta sen määrää ei ole tiedossa (Cramer ym. 2015). Ilmeisesti suurin osa kortteista sisältää nikotiinia 1–2 mg/kg. Peltokorte sisältää myös tiaminaasia.

Kinetiikka

Graefe ym. (1999) tutkivat peltokortteuutteen flavonoidien ja hydroksikanelihappojen metaboliaa ja erittymistä 11 koehenkilöllä. Virtsanäytteessä ei ollut alun perin oletettuja kversetiinin metaboliitteja (3,4-dihydroksifenyylietikkahappo ja 3,4-dihydroksitolueeni) vaan kaksinkertainen määrä hippuurihappoa, joka on bentsoehapon glysiinikonjugaatti. Hajoaminen bentsoehappojohdannaisiksi on todennäköinen aineenvaihduntareitti peltokortteuutteen flavonoideille ja hydroksikanelihapoille.

Terveyshaitat

Akuutti toksisuus

Dos Santos ym. (2005) määrittelivät vatsaontelonsisäisesti annostellun peltokortteen etanoliuutteen LD₅₀-arvoksi yli 5 g/kg rotilla, jolloin uute todettiin ei-myrkylliseksi. Annoksella 2 g/kg rottien kuolleisuus oli 12 % ja annoksella 5 g/kg 37,5 %. Annos 1 g/kg ei vaikuttanut kuolleisuuteen.

Toistuvan annoksen toksisuus

Tago ym. (2010) eivät havainneet peltokortteenvesiuutteen olevan myrkyllinen rotille 0,3, 1 tai 3 % annoksella 13 viikon ajan annettuna. Keskimmäisen annoksen (1 %) ajateltiin vastaavan 500 mg/kg/pvä annosta, johon päädyttiin, kun arvioitiin peltokortetta käyttävien ihmisten päivänannos (5 mg/kg/pvä) ja käytettiin 100:n turvakertoimen. Peltokortteuutteen NOAEL-arvo oli vähintään 3 % (uroksille >1,79 g/rp. kg/pvä, naaraille >1,85 g/rp. kg/pvä).

Neljäntoista päivän ajan annostellulla 30 mg/kg, 50 mg/kg tai 100 mg/kg peltokortteuutteella ei ollut akuutteja maksalle myrkyllisiä vaikutuksia rotilla (Baracho ym. 2009). Haittoja tarkasteltiin sekä maksaentsyymien että histologisen tutkimuksen avulla.

Tiaminaasi hajottaa B₁-vitamiinia (tiamiini), minkä on esitetty aiheuttavan tiamiininpuutosta pitkäaikaisesti käytettynä (Cramer ym. 2015). Boulos ym. (2011) arvelivat, että Meksikosta tilattu yrttivalmiste (sis. peltokortetta) oli aiheuttanut tiamiinipuutoksen, mikä osaltaan aiheutti kuolemaan johtaneen sydänpysähdyksen 38-vuotiaalla naisella.

Peltokortevalmisteiden tiaminaasipitoisuus ei ole tiedossa. Etanoliuttaminen tai korkea lämpötila tekee entsyymien tehottomaksi (EMA 2016). EMA:n viittamassa tutkimuksessa teollisessa kuivatusta peltokortteesta valmistetussa vesiuutteessa tai peltokortteen etanoliutteessa ei havaittu tiamiinaktiivisuutta. Pelkän jauheen tiaminaasiaktiivisuutta ei voida poissulkea, mutta perinteisellä käytöllä myrkytys arvioidaan epätodennäköiseksi. Kanadassa valmistajan on varmistettava, että peltokortevalmiste ei sisällä tiaminaasia.

Milovanovićin ym. tutkivat peltokortteen genotoksisuutta mikrotumatestillä *in vitro*. Verrattuna kontrolliin mikrotumia esiintyi 21 % enemmän. On siis mahdollista, että peltokortteute on genotoksista.

Lääkeyhteisvaikutukset

Peltokortteen mahdollisia yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa on tutkittu ainoastaan *in vitro* -asetelmissa. Yhdessä *in vitro* -tutkimuksessa havaittiin, että peltokortteen vesiuute estää CYP2A6:n ja CYP2C8:n aktiivisuutta IC₅₀-arvoilla 18,3 ja 93,0 µg/ml (Sevior ym. 2010). Näistä tutkijat pitivät CYP2C8:n inhibitiota kliinisesti mahdollisesti merkittävänä korkeasta IC₅₀-arvosta huolimatta, koska etenkin loop-diureetit metaboloituvat CYP2C8:n kautta. Yhteisvaikutuksia voi olla virtsatieinfektion hoidossa käytettyjen antibioottien kanssa, jotka myös inhiboivat CYP2C8:ää. Samassa tutkimuksessa peltokortteen metanoliuutteen IC₅₀-arvo CYP1A2:lle oli 13 µg/ml ja CYP2D6:lle ja 3A4:lle yli 100 µg/ml.

Langhammerin ym. (2014) *in vitro* tutkimuksessa peltokortteen vesiuute esti merkittävästi CYP1A2:n (IC₅₀-arvo 27 µg/ml) aktiivisuutta. Samassa tutkimuksessa IC₅₀-arvot CYP2D6:lle ja CYP3A4:lle olivat 103 µg/ml ja 2064 µg/ml. Langhammer ym. (2014) arvioivat, että todennäköisesti peltokortteella on *in vivo* -vaikutuksia CYP1A2 entsyymiin, mutta tuskin merkitystä CYP2D6:n ja CYP3A4:n inhibitiolla.

Peltokortteen etanoliuutteen on havaittu estävän hieman sekä CYP3A4:n (14,5 %) että CYP19:n (27 %) aktiivisuutta (Scott ym. 2006). Koska peltokortteen lääkeaineyhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ihmisillä tai edes koe-eläimillä (*in vivo*), peltokortteen lääkeaineyhteisvaikutuksista ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

Peltokortteravintolistien käyttö

Käyttäjien taustatiedot, terveydentila ja lääkkeiden käyttö

Käyttäjiä oli 26. Naisia ja miehiä oli yhtä paljon. Vastaajien keski-ikä oli 50 vuotta. Suurimmalla osalla (n=9, 35 %) korkein koulutus oli opistotason koulutus. Sekä ammattikoulun että yliopiston korkeimpana koulutuksena suorittaneita oli 6 (23 %). Kahdella ylin koulutus oli lukio (8 %) ja kolmella ammattikorkeakoulu (12 %). Suurin osa arvioi terveydentilansa hyväksi (n=14, 54 %). Seitsemän (27 %) arvioi sen olevan erittäin hyvä ja viisi (19 %) ei hyvä eikä huono. Neljä (15 %) vastaajaa tupakoi.

Käyttäjistä viidellä oli allergia (19 %), neljällä (15 %) korkea kolesteroli, neljällä korkea verenpaine (15 %), neljällä migreeni (15 %), kolmella astma (12 %), kolmella harmaakaihi (12 %), kahdella reuma (8 %), yhdellä mahahaava (4 %), yhdellä syöpä (4 %), yhdellä ahdistus tai masennus (4 %), yhdellä iho-ongelmia (4 %), yhdellä fibromyalgia (4 %), yhdellä tuki- ja liikuntaelin sairauksia (4 %) sekä yhdellä vatsavaivoja (4 %).

Kaksitoista vastaajaa (46 %) oli käyttänyt lääkitystä viimeisen vuoden aikana. Vastaajat käyttivät seuraavia lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia peltokortteravintolisien kanssa: kortikosteroidi-astmalääke budesonidi (CYP3A4), keuhkoputkia laajentava salmeteroli (CYP3A4), kortikosteroidi flutikasoni (CYP3A4), kolesterolilääke simvastatiini (CYP3A4), verenpainelääke enalapriili (CYP3A4), kipulääkkeet parasetamoli (CYP3A4) ja kodeiini (CYP2D6), migreenilääke triptaani (tyypistä riippuen CYP1A2 tai CYP3A4), trisyklinen masennuslääke amitriptyliini (CYP2C19), verenpaine-/sydämen vajaatoimintalääke enalapriili (CYP2A4), astmalääke montelukasti (CYP3A4), kalsiumkanavan salpaaja felodipiini (CYP3A4), syöpälääke (sytostaatti) metotreksaatti (CYP3A4).

Yhdeksätoista (73 %) oli käyttänyt vitamiineja, neljätoista (54 %) kivennäisainevalmistetta, yksi (4 %) urheiluväline, yksi (4 %) entsyymejä, yksi (4 %) prebiootteja, neljä probiootteja (15 %) ja kaksitoista (46 %) rasvahappovalmistetta. Käyttäjistä 19 (70 %) käytti useampaa kasviravintolisää. Yleisimmät muut kasviravintolisät olivat auringonhattu-uute (n=5, 19 %), jättihelokkivalmiste (n=4, 15 %), 3-tehojuoma (mm. koivu, latva-artisokka, mesiangervo, fenkoli) (n=3, 12 %) sekä herukansydän-tyrnivalmiste (n=2, 7 %).

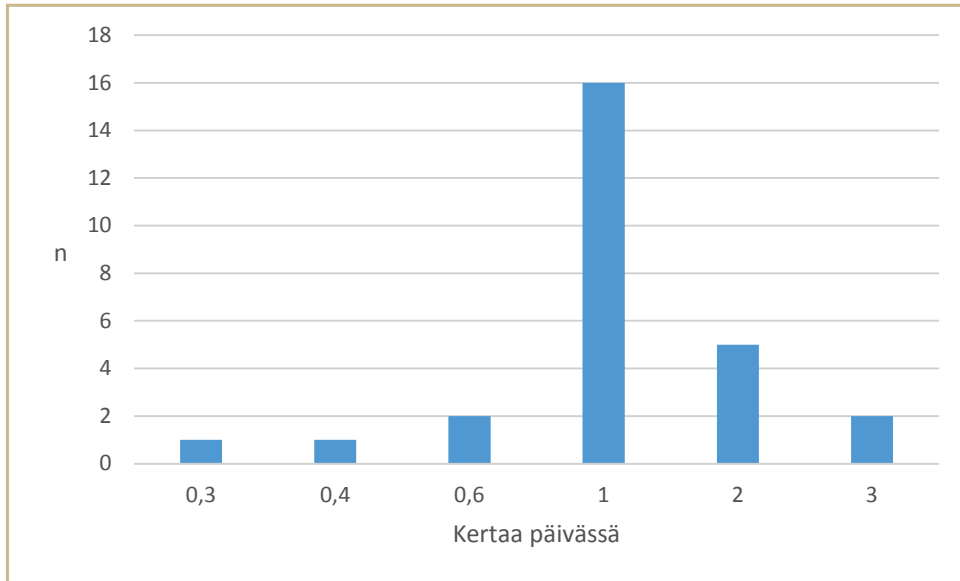
Peltokorttevalmisteiden käyttö

Peltokorttevalmisteita käytti 26 vastaajaa. Käyttöä oli 27 yhden vastaajan käyttäessä kahta valmistetta. Peltokorttevalmisteiksi laskettiin tuotteet, joissa peltokortteuutteen osuus vaikuttavista aineista oli vähintään prosenttia.

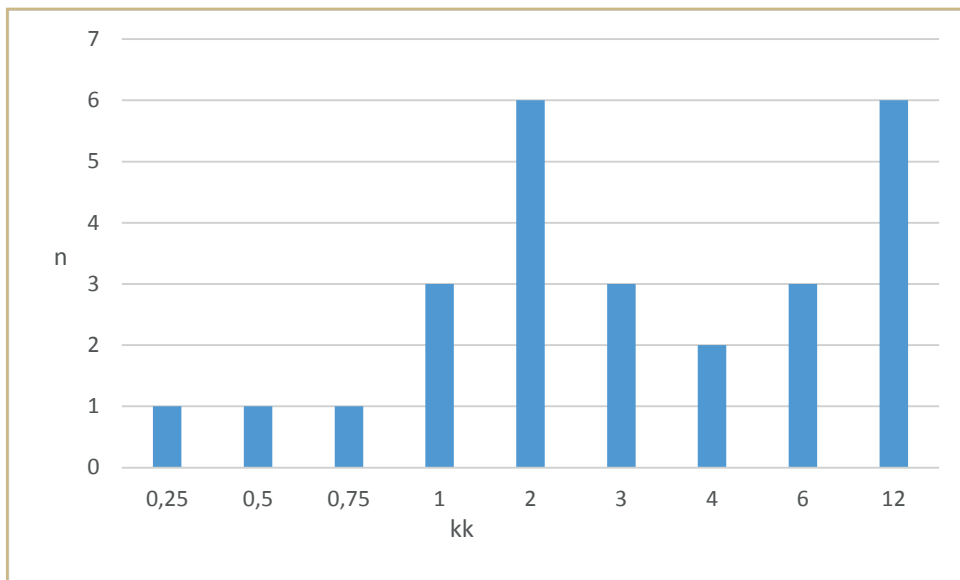
Valmistetta käytettiin yleisimmin hiusten ja ihon vuoksi (n=17, 63 %). Kynsien vuoksi, niveliin/luustoon, yleiskuntoon ja vastustuskykyyn kuhunkin valmistetta käytti kolme vastaajaa (12 %). Painonhallintaan, kalkin saantiin ja nesteenpoistoon valmistetta käytti kaksi vastaajaa (7 %) kuhunkin. Muita mainittuja syitä olivat veriarvot, terveys yleisesti, virtsatiet ja flunssa/vilustuminen.

Yleisimmin käytetty valmiste oli tablettimuodossa (n=20, 74 %). Nestemuotoista valmistetta käytti neljä (15 %) ja nestekapselivalmistetta kolme (11 %). Käytetyin valmiste (n=18, 67 %) oli tablettimuotoinen peltokortteuutteen lisäksi kalsiumia, magnesiumia, D-vitamiinia sekä piimaata sisältävä valmiste. Suositellussa päiväannoksessa valmistetta oli 3 000 mg vastaava määrä peltokortetta. Muilla valmisteilla oli yhdestä neljään käyttäjää.

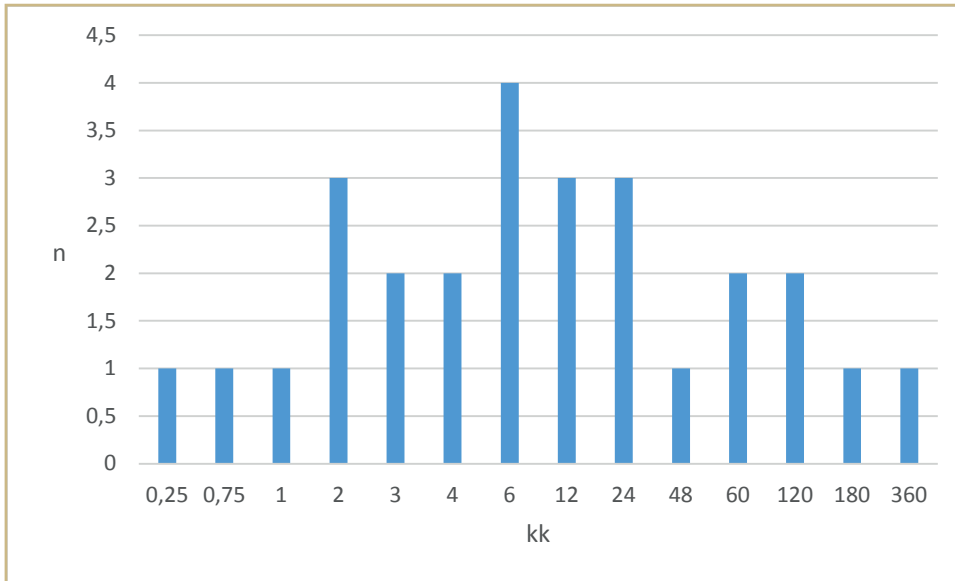
Useimmin peltokorttevalmistetta käytettiin kerran päivässä (59 %) (kuva 1). Viimeisen vuoden aikana kuusi vastaajaa (23 %) oli käyttänyt valmistetta koko vuoden (kuva 2). Yhden valmisteen osalta vastaaja ei osannut arvioida sen käyttöaikaa viimeisen vuoden ajalta. Valmisteen käyttö elinaikana vaihteli viikosta (n=1) kolmeen kymmeneen vuoteen (n=1) (kuva 3). Lähes puolta (48 %) valmisteista oli käytetty vähintään vuosi. Viidessä tapauksessa (19 %) valmistetta käytettiin ohjetta enemmän.



Kuva 9. Päivittäiset käyttökerrat.



Kuva 10. Käyttö viimeisen vuoden aikana.



Kuva 11. Käyttö elinaikana.

Johtopäätökset

Peltokortteen terveyshaittoja on tutkittu vähän, mutta Tagon ym. (2010) 13 viikon kokeessa peltokortteute ei ollut haitallinen rotille.

Tietoa peltokorttevalmisteiden käytön turvallisuudesta raskauden tai imetyksen aikana ei ole. EMA:n (2016) mukaan peltokortetta ei tule käyttää, jos nesteensaantia on suositeltu rajoittamaan (esimerkiksi vakavan sydän- tai munuaissairauden vuoksi).

Peltokorttevalmisteiden ja lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat mahdollisia. Langhammer ym. (2014) arvioivat, että *in vivo* vaikutuksia voi todennäköisesti olla CYP1A2:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi estradioli, varfariini, kofeiini ja teofylliini. Peltokortte näyttää inhiboivan CYP1A2:n toimintaa, mikä on todettu kahdessa *in vitro* -tutkimuksessa. Peltokorttevalmisteitä käytettiin vain vähän sairauden hoitoon (flunssa/vilustuminen).

Lähteet

Baracho NC, Vicente BB, Arruda GD, ym. Study of acute hepatotoxicity of Equisetum arvense L. in rats. Acta Cir Bras. 2009; 24: 449-53.

Boulos A., Broadwater K., Bouserhal C. A Deadly Game Of Horsetail: A Case Report Of Equisetum Arvense Toxicity In Adult Female. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183.

Cramer L, Ernst L, Lubienski M, ym. Structural and quantitative analysis of Equisetum alkaloids. Phytochemistry. 2015; 116: 269-82.

Dos Santos JG JrI, Blanco MM, Do Monte FH, ym. Sedative and anticonvulsant effects of hydroalcoholic extract of Equisetum arvense. Fitoterapia. 2005; 76: 508-13.

EMA European Medicines Agency. Assessment report on Equisetum arvense L., herba. 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPAC_assessment_report/2016/03/WC500203421.pdf

Garcia D, Ramos AJ, Sanchis V, ym. Equisetum arvense hydro-alcoholic extract: phenolic composition and antifungal and antimycotoxigenic effect against *Aspergillus flavus* and *Fusarium verticillioides* in stored maize. *J Sci Food Agric*. 2013; 93: 2248-53.

Graefe EU, Veit M. Urinary metabolites of flavonoids and hydroxycinnamic acids in humans after application of a crude extract from *Equisetum arvense*. *Phytomedicine*. 1999; 6: 239-46.

Langhammer AJ, Nilsen OG. In vitro inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. *Phytother Res*. 2014; 28: 603-10.

Milovanović V, Radulović N, Todorović Z, ym. Antioxidant, antimicrobial and genotoxicity screening of hydro-alcoholic extracts of five serbian *Equisetum* species. *Plant Foods Hum Nutr*. 2007; 62: 113-9.

Scott IM, Leduc RI, Burt AJ ym. The inhibition of human cytochrome P450 by ethanol extracts of north american botanicals. *Pharmaceut Biol*. 2006;44: 315-27.

Sevior DK, Hokkanen J, Tolonen A, ym. Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail. *Xenobiotica*. 2010; 40: 245-54.

Tago Y, Wei M, Ishii N, ym. Evaluation of the Subchronic Toxicity of Dietary Administered *Equisetum arvense* in F344 Rats. *J Toxicol Pathol*. 2010; 23: 245-51.

Veit M, Beckert C, Höhne C, ym. Interspecific and intraspecific variation of phenolics in the genus *Equisetum* subgenus *Equisetum*. *Phytochemistry*. 1995; 38: 881-91.

4.5 Punariisi (*Monascus purpureus*)

Käytetyt punariisivalmisteet sisälsivät ominaisena aineena pelkkää punariisitiivistettä tai olivat punariisiuutteen ja ubikinonin yhdistelmiä. Punariisi valmistetaan kasvattamalla rihmasientä (*Monascus purpureus*) keitetystä riisissä (Fung ym. 2012). Punariisiuute uutetaan punariisistä etanolilla.

Punariisitiviste sisältää monakoliineja, joista monakoliini K on sama aine kuin hyperkolestrelemian hoidossa käytetty lovastatiini (Childress ym. 2013). Lovastatiinia on Suomessa myytävissä punariisivalmisteissa 0,6- 12,4 mg päiväannosta kohti (FIMEA). Monakoliinien lisäksi punariisitivisteessä on havaittu mm. lovastatiinin hydroksihappoa (Nigovic ym. 2013), dehydromonakoliini K:ta (Avula ym. 2014), lovastatiinin diolilaktonia (Avula ym. 2014), mevastatiinia (Avula ym. 2014) ja sitriniiniä (Childress ym. 2013, Nigovic ym. 2013, Avula ym. 2014). Sitriniinin määrä vaihtelee punariisivalmisteissa: kirjallisuuden mukaan sitriniiniä on punariisissä 0-80 µg/g kuiva-ainetta (Avula ym. 2014). FDA:n arviossa keskimääräinen sitriniinin saanti punariisivalmisteista oli 189,9 µg/päivä (Childress ym. 2013). Evira analysoi yhdessä FIMEA:n kanssa kymmenen punariisivalmisteiden sitriniinipitoisuuden vuonna 2015 (https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/yritykset/elintarvikeala/valmistus/elintarvikeryhmat/ravintolisat/punariisi_loppuraportti_final_-1.pdf). Vain yhdestä näytteestä havaittiin sitriniiniä (148 ng/annos).

Kinetiikka ja metabolia

Vain lovastatiinin metaboliasta on saatavana kattavaa tietoa. Lovastatiini imeytyy melko huonosti (n. 30 %) (Pelkonen & Ruskoaho 2003). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa lovastatiinin nauttimisesta. Lovastatiini metaboloituu pääasiassa maksassa CYP3A4-välitteisesti. Metaboliatuotteet poistuvat elimistöstä pääasiassa sappeen – vain n. 10 % metaboliiteista erittyy munuaisten kautta. Lovastatiinin ei ole todettu estävän maksan P450-entsyymejä. Sen sijaan lovastatiini on HMG-Coa-reduktaasin kilpaileva inhibiittori (Fung ym. 2003).

Terveyshaitat

Punariisin terveyshaitat

Punariisin toksisuutta on tutkittu vain yhdessä intialaisessa subkroonisessa kokeessa rotilla (Kumari ym. 2009). Tässä tutkimuksessa punariisi ei aiheuttanut terveyshaittoja. Ihmisillä tehtyjen satunnaistettujen kokeiden meta-analyysissä seerumin maksaentsyymitasot (ALT, AST) nousivat punariisiä käytettäessä (Li ym. 2014). Sen sijaan punariisi ei vaikuttanut seerumin kreatiniini- tai kreatiinikinaasipitoisuuteen tai paastoglukoosipitoisuuteen.

Lovastatiinin terveyshaitat

Koska lovastatiini on myyntiluvan saanut lääkeaine, sen terveyshaitat on tutkittu tarkkaan. Lovastatiini on suhteellisen turvallinen lääkeaine. Ihmisellä sen tiedetään aiheuttavan maksan transaminaasien kohoamista (Naci ym. 2013). Lisäksi statiinien käyttöön ryhmänä liittyy kohonnut diabeteksen riski (Agouridis ym. 2015).

Muiden punariisitivisten yhdisteiden terveyshaitat

Sitriniini on punariisin valmistuksessa mahdollisesti esiintyvä mykotoksiini (Nigovic ym. 2013). Sitriniini näyttäisi olevan haitallinen sekä sikiölle (Reddy ym. 1982, Singh 2008, Chan 2008) että hedelmäl-

lisyydelle (Qingqing ym. 2012). NOAEL lisääntymistoksille vaikutuksille on 0,0625 mg/kg rp./päivä (Qingqing ym. 2012). On tosin huomattava, että NOAEL voi olla aliarvio, sillä ryhmien väliset erot annoksissa olivat kymmenkertaisia. Siten tässä tutkimuksessa LOAEL oli 0,625 mg/kg rp./päivä. Yhdessä tutkimuksessa (Islam ym. 2012) havaittiin sitriniinillä myös immunotoksisia vaikutuksia. NOAEL oli 1 mg/kg rp./päivä.

Muiden kuin monakoliinien kuin monakoliini K:n ja niiden johdosten biologisesta aktiivisuudesta, terveyshaitoista ja yhteisvaikutuksista on niukasti tietoa. Dihydromonakoliini L:n ja monakoliini X:n on todettu *in vitro* -tutkimuksissa olevan tehokkaita hydroksimetyyliglutaryyli-CoA-reduktaasin ja sterolien biosynteesin inhibiittoreita (Endo ym. 1985), joten näillä yhdisteillä voi olla myös lovastatiinin kaltaisia vaikutuksia. Tätä tukee myös se, että punariisi vähentää seerumin kolesterolipitoisuutta enemmän kuin mitä punariisin lovastatiinimäärä alentaisi seerumin kolesterolia (Fung ym. 2012).

Lääkeaine yhteisvaikutukset

Punariisin farmakokineettisistä lääkeaine yhteisvaikutuksista ei ole saatavan luotettavaa tietoa. Lovastatiinin on rotilla havaittu inhiboivan CYP3A4:ää ja lisäävän sykettä hidastavan kalsiumkanavasalpaaja diltiatseemin imeytymistä suolistosta inhiboimalla P-glykoproteiinia (Hong ym. 2011). Vastaavat havainnot on tehty myös ihmisillä (Choi ym. 2010). Diltiatseemin (metaboloituu CYP3A4:n kautta) on havaittu myös nostavan plasman lovastatiinipitoisuutta ihmisillä (Azie ym. 1998).

Punariisiravintolisen käyttö

Käyttäjää oli kaikkiaan 30. Heistä 19 (63 %) oli miehiä. Käyttäjien keski-ikä oli 57 vuotta. Kukaan heistä ei ollut raskaana. Käyttäjistä 18:lla (60 %) ylin koulutus oli perus-, keski- tai ammattikoulu. Kahdeksalla käyttäjällä oli opisto- tai ammattikorkeakoulutasoinen koulutus. Neljällä vastaajalla (13 %) oli yliopistotasoinen koulutus.

Punariisiravintolisen käyttäjistä 13 (43 %) oli normaalipainoisia, 10 (33 %) ylipainoisia ja 6 (20 %) lihavia. Käyttäjistä 25 (83 %) ei tupakoinut. Koettu terveydentila oli neljällä (13%) erittäin hyvä, 17:lla (57 %) hyvä kahdeksalla (27 %) ei hyvä eikä huono ja yhdellä (3 %) huono. Käyttäjistä vain 15:lla (50 %) oli korkea veren kolesteroli, seitsemällä oli korkea verenpaine, kuudella diabetes, kuudella masennus tai ahdistus, neljällä syöpä, kolmella sydän- ja verisuonitauti, kolmella jokin allergia, kahdella krooninen keuhkoputkentulehdus tai emfyseema, kahdella tuki- ja liikuntaelinsairaus, kahdella migreeni tai toistuvia päänsärkyjä sekä seuraavia sairauksia yhdellä: osteoporoosi, sappikivet, kaularangan rappeuma, refluksitauti, selkäydinvamma, atooppinen ihottuma. On huomattava, että em. sairaudet (esim. syöpä) ovat voineet olla parantuneita ennen vastausajankoh-
taa. Kaksi vastaajaa oli kuitenkin käyttänyt jotain syövän hoidossa käytettävää lääkettä edellisen vuoden aikana.

Lääkkeiden käyttö

Lääkkeiden käyttö oli punariisiravintolisen käyttäjillä yleistä. Punariisiravintolisen käyttäjistä 19 (63 %) oli käyttänyt säännöllisesti yhtä lääkettä säännöllisesti viimeisen 12 kuukauden aikana, kah-
ta 12 (40%) käyttäjää, kolmea kuusi (20 %) käyttäjää, neljää viisi (17 %) käyttäjää ja viittä kolme

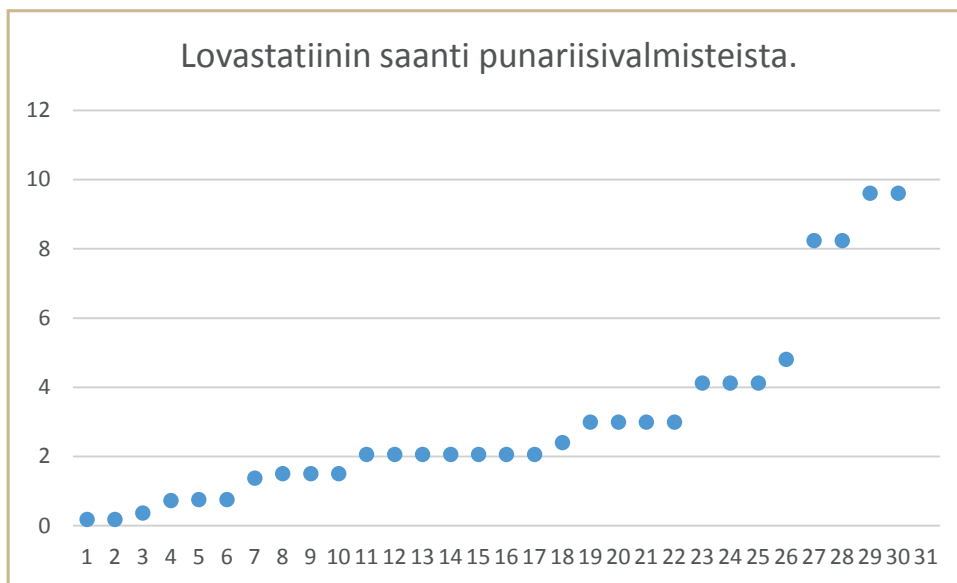
(10 %) käyttäjää. Kaksi vastaajaa (7 %) käytti CYP3A4:n kautta metaboloituvaa lääkeainetta (antikoagulantti varfariini, verenpainelääke amlodipiini).

12 punariisiravintolisien käyttäjää käytti myös jotain muuta kasviravintolisää. Yleisimmät muut kasviravintolisät olivat auringonhattu (n=4) tai jokin monia yrttejä sisältävät ravintolisät (n=9).

Punariisiravintolisien käyttö

Punariisiravintolisiä käytettiin joko tabletti- (22, 73 %) tai kapselimuodossa (8, 27 %). Suurin osa käytetyistä ravintolisistä olivat punariisin ja ubikinonin yhdistelmäravintolisiä (n=21, 90 %). Yhdeksän vastaajaa käytti ravintolisää, jossa oli punariisin lisäksi ubikinonia, B₂-vitamiinia, pyridoksiinia ja foolihappoa.

Vain 43 % (n=13) punariisiravintolisien käyttäjistä käytti sitä ohjeen mukaan. 13 % (n=4) käytti punariisiravintolisää kaksi kertaa suuremman annoksen kuin ohjeessa, 40 % (n=12) puolet ohjeen annoksesta ja 3 % (n=1) kolmanneksen ohjeen mukaisesta annoksesta. Monakoliini K:n (lovastatiinin) saanti on kuvattu alla.



Kuva 12. Lovastatiinin saanti punariisiravintolisistä. Piste vastaa yhtä käyttäjää.

Suurin osa (n=26, 87 %) käytti punariisiravintolisää kolesterolin takia. Neljällä vastaajalla (13 %) syyinä oli sydän, veri tai verenkierto, kahdella (7 %) vastustuskyky ja yhdellä (3 %) kullekin seuraavista syyistä: energia, ruumiinpaino, antioksidantti, vaihdevuodet, näkö tai kuulo, mieliala, luut ja nivelet.

Viisi vastaajaa (17 %) oli kokenut joitain punariisiravintolisään liittyviä haittavaikutuksia. Näistä kahdella ”maksat-arvot olivat nousseet”, yhdellä oli iho kuivunut, yhdelle oli ilmaantunut vatsavaivoja ja yksi valitti tablettien takertuvan kurkkuun.

Puolet käyttäjistä (n=15) ilmoitti keskustelleensa lääkärin kanssa punariisiravintolisän käytöstä, eikä kukaan farmasistin kanssa.

Johtopäätökset

Punariisiravintolisien sisältämä lovastatiini ei ole suuri terveystarve, sillä lovastatiini on melko turvallinen lääkeaine. On myös huomattava, että punariisiravintolisissä päivittäinen lovastatiinimäärä on melko pieni (3 mg) verrattuna lääkkeisiin (10–80 mg (Pelkonen & Ruskoaho 2003)). Sen sijaan punariisiravintolisien sisältämistä muista monakoliineista on vähän tietoa, joten riskin arvioiminen on vaikeaa. Koska tässäkin aineistossa kaksi punariisiravintolisien käyttäjää ilmoitti maksaentsyymien kohonneen, on mahdollista, että muilla monakoliineilla ja niiden johdoksilla on myös lovastatiiniaktiivisuutta, sillä maksaentsyymien kohoaminen on tunnusomaista lovastatiinille (Naci ym. 2013). On myös todennäköistä, että tässä aineistossa maksanentsyymien kohoaminen on aliraportoitu, sillä kaikilta käyttäjiltä tuskin on edes mitattu maksaentsyymejä. Sitriniinialtistus punariisiravintolisistä näyttäisi olevan vähäistä. Pieni osuus (7 %) punariisiravintolisistä käyttäneistä käytti myös lääkettä, jolla voi olla yhteisvaikutus punariisiin kanssa.

Punariisiravintolisien käyttöön liittyy myös riski, että niiden käyttäjät vaihtavat lääkärin määräämän statiinilääkityksen punariisiravintolisiin, jolloin veren kolesterolipitoisuus ei laskekaan vaa-
dittavalle tasolle tai voi tulla odottamattomia haittoja. Punariisiravintoliiä ei kuitenkaan käytetty sairauksien hoitoon.

Viitteet

Agouridis AP, Kostapanos MS, Elisaf MS. Statins and their increased risk of inducing diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:1835-44.

Avula B, Cohen PA, Wang YH, Sagi S, Feng W, Wang M, Zweigenbaum J, Shuangcheng M, Khan IA. Chemical profiling and quantification of monacolins and citrinin in red yeast rice commercial raw materials and dietary supplements using liquid chromatography-accurate QToF mass spectrometry: Chemometrics application. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;100:243-253.

Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:369-77.

Chan WH. Effects of citrinin on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development in vitro and in vivo. *Toxicol Lett.* 2008;180:28-32.

Childress L, Gay A, Zargar A, Ito MK. Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol.* 2013;7:117-22.

Choi DH, Chung JH, Choi JS. Pharmacokinetic interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:285-90.

Endo A, Hasumi K, Nakamura T, Kunishima M, Masuda M. Dihydromonacolin L and monacolin X, new metabolites which inhibit cholesterol biosynthesis. *J Antibiot (Tokyo).* 1985;38:321-7.

Fung WT, Subramaniam G, Lee J, Loh HM, Leung PH. Assessment of extracts from red yeast rice for herb-drug interaction by in-vitro and in-vivo assays. *Sci Rep.* 2012;2:298.

Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res.* 2016;36:1162-1170.

Hong SP, Yang JS, Han JY, Ha SI, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Choi DH. Effects of lovastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats: possible role of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by lovastatin. *J Pharm Pharmacol.* 2011;63:129-35.

Islam MR, Roh YS, Cho A, Kim J, Kim JH, Eo SK, Lim CW, Kim B. Immune modulatory effects of the foodborne contaminant citrinin in mice. *Food Chem Toxicol.* 2012;50:3537-47.

Kumari HP, Naidu KA, Vishwanatha S, Narasimhamurthy K, Vijayalakshmi G. Safety evaluation of *Monascus purpureus* red mould rice in albino rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:1739-46.

Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Watanabe M, Takahashi H, Sugita-Konishi Y, Sakai H, Yanai T, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T. Cell cycle progression, but not genotoxic activity, mainly contributes to citrinin-induced renal carcinogenesis. *Toxicology.* 2013;311:216-24.

Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One.* 2014;9:e98611.

Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:390-9.

Nigović B, Sertić M, Mornar A. Simultaneous determination of lovastatin and citrinin in red yeast rice supplements by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Food Chem.* 2013;138:531-8.

Pelkonen O, Ruskoaho H (toim.). *Lääketeollinen farmakologia ja toksikologia.* 2003. Duodecim.

Qingqing H, Linbo Y, Yunqian G, Shuqiang L. Toxic effects of citrinin on the male reproductive system in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64:465-9.

Reddy RV, Mayura K, Hayes AW, Berndt WO. Embryocidal, teratogenic and fetotoxic effects of citrinin in rats. *Toxicology.* 1982;25:151-60.

Singh ND, Sharma AK, Dwivedi P, Patil RD, Kumar M. Experimentally induced citrinin and endosulfan toxicity in pregnant Wistar rats: histopathological alterations in liver and kidneys of fetuses. *J Appl Toxicol.* 2008;28:901-7.

4.6 Salvia (*Salvia Officinalis*)

Salvia sisältää öljyä noin 0,4–2,8 % (Abu-Darwish ym. 2013, Perry ym. 1999). Salviaöljyn yksi tyyppillinen ainesosa on tujoni (isomeerit α -tujoni ja β -tujoni), jota voi olla öljyssä 2,1–54 %. Merkittävä määrä voi olla myös 1,8-sineolia (4,6–50,3 %), kamferia (0,9–25 %) tai muita terpeenejä. Pitoisuudet riippuvat esimerkiksi käytetystä kasvinosasta, korjuuajankohdasta tai kasvin kemotyyppistä (Perry ym. 1999). Tämän vuoksi salviaöljyn vaikuttavien aineiden pitoisuutta on hankala tietää (Halicio-glu ym. 2011). Alkoholiuutteeseen tujoni siirtyy noin 90 prosenttisesti, kun vastaava osuus vesi-uutteeseen on 8 % (Lachenmeier ym. 2010). Williamsin ym. (2016) tutkimuksessa tujonin isomeerien pitoisuus salviavalmisteen haihtuvista yhdisteistä vaihteli nolasta 38,2 %:iin.

Öljyn lisäksi salviuute sisältää fenoleita (n. 75 mg/kg) kuten rosmariinihappoa (n. 47,2 mg/kg), karnosolia (n. 3,1 mg/kg) ja karnosiinihappoa (n. 2,1 mg/kg) (Pizzale ym. 2002).

Metabolia

α -tujoni metaboloitui suurilta osin 7- ja 4-hydroksi- α -tujoniksi, kun sitä tutkittiin ihmisen maksasoluissa (Abass ym. 2011). Vähäisempiä metaboliitteja olivat 2-hydroksi- α -tujoni ja karvakroli. Vaikuttaa siltä, että maksassa tujoni muutetaan nopeasti elimistölle vähemmän myrkyllisiksi metaboliiteiksi.

Ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa tujonia sisältävän absintin nauttimisen jälkeen sitä havaittiin plasmassa ainoastaan vähäisiä määriä tai ei ollenkaan (Abass ym. 2011, Pelkonen ym. 2013).

Tujonin imeytyminen on nopeaa sekä hiirillä että rotilla (Waidyanathan ym. 2013). α -tujonin keskimääräinen hyötyosuus α - ja β -tujonin seoksesta oli urosrotille 22,6 % ja naaraille 56,5 %. Hiirillä α -tujonin hyötyosuus oli molemmilla sukupuolilla noin 10 %. Puoliintumisaika (annos 25 mg/kg) oli urosrotilla 160 minuuttia ja naaraille noin 86 minuuttia. Hiirillä vastaavat arvot 40 mg/kg annoksella olivat noin 21 minuuttia uroksille ja noin 52 minuuttia naaraille.

Horst ym. (2010) tutkivat 1,8-sineolin metaboliaa ihmisen (n=1) plasma- ja virtsanäytteistä salviatteen nauttimisen jälkeen. Noin tunnin päästä suurin osa 1,8-sineolista oli metaboloitunut. Ilmeisesti aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääosin munuaisten kautta. Näytteissä havaittiin neljä eri 1,8-sineolin aineenvaihduntatuotetta. Nautitusta 1,8-sineolista 47,5 prosenttia jäi havaitsematta. Se todennäköisesti koostui imeytymättömästä ja sapen tai hengityksen kautta erittyneestä osasta.

Esteröidyt fenoliset hapot kuten rosmariinihappo imeytyvät pääasiallisesti parasellulaarisen diffuusion kautta (Konishi ym 2005). Polyfenolien imeytyminen ei yleensä ole tehokasta. Rosmariinihapon imeytyminen on todennäköisesti nopeaa (rotilla korkein konsentraatio plasmassa saavutetaan puoli tuntia nauttimisen jälkeen) ja erityisesti tapahtuu pääasiallisesti munuaisten kautta (Baba ym. 2003, Konishi ym 2005).

Terveyshaitat

Sytotoksisuus

Abu-Darwish ym. tutkimuksessa (2013) salviaöljy ei vaikuttanut rotan makrofaagien tai ihmisen keratinosyyttien elinkykyisyyteen kun liuoksen konsentraatio oli enintään 0,64 µl/ml. Suuremmilla pitoisuuksilla (vähintään 1,25 µl/ml) solujen elinkykyisyys heikkeni.

Lima ym. (2004) testasivat salviaöljyn toksisuutta rotilta kerätyissä maksasoluissa. Öljy ei ollut myrkyllinen 200 nl/ml konsentraatiolla, mutta 2 000 nl/ml pitoinen öljy vähensi solujen elinkykyisyyttä. Pienemmällä konsentraatiolla solujen glutationipitoisuus väheni.

Vujosević ym. (2004) havaitsivat hiirillä tehdyssä *in vitro* -tutkimuksessa, että kerta-annoksella salviauutetta oli sytotoksisia vaikutuksia luuytimeen pitoisuuden ollessa 100 µL/kg. Myös 50 µL/kg pitoisuudella poikkeavia soluja oli enemmän kuin kontrolliryhmässä, mutta 25 µL/kg:lla vaikutukset eivät eronneet kontrollista.

Neurotoksisuus

Lachenmeier ym. (2010) määrittivät tujonin kouristuskohtauksia koskevaksi BMDL₁₀-arvoksi urosrotilla 11 mg/kg/pvä. Tästä he johtivat tujonin ADI-arvoksi (ADI=hyväksyttävä päivittäinen saanti) 0,11 mg/kg/vrk turvakertoimella sata. Tämä vastaa EMA:n (2011) määrittämää ADI-arvoa. Ihmisillä sattuneisiin myrkytystapauksiin perustuen ihmisten ajatellaan olevan vähintään yhtä herkkiä tujonin neurotoksisille vaikutuksille kuin koe-eläinten (EMA 2011). Tujoni voi muokata GABA_A-reseptoria, mikä on sen neurotoksisten vaikutusten taustalla (Lachenmeier ym. 2010).

Salviateen on arveltu aiheuttaneen puolitoista vuotiaalle tytölle kouristuskohtauksia (EMA 2016). Kohtaus oli kehittynyt kaksi tuntia teen nauttimisen jälkeen, eikä lapsella ollut ollut samankaltaisia kohtauksia aiemmin.

Salviaöljy on arveltu aiheuttaneen kouristuskohtauksia kahdelle lapselle (Halicioglu ym. 2011). 33 päivän ikäinen poika sai toonis-kloonisen kouristuskohtauksen saatuaan vahingossa salviaöljyä. Samoin 5-vuotias tyttö sai vahingossa 5 ml salviaöljyä, minkä seurauksena hänelle kehittyi toonis-kloonisia kohtauksia. Kohtauksille ei löydetty salviaöljyn lisäksi muita syitä. Kummallakaan kohtaukset eivät uusiutuneet vuoden seurannan aikana. Tutkijat toteavat, että salvia vaikuttaa mahdollisesti aivosolujen solukalvojen Na⁺ ja K⁺ gradienttiin.

Akuutin ja toistuvan annoksen toksisuus

Rotille määritetty salviaöljyn subkliininen, kliininen ja tappava annos koskien kouristusten aiheutumista on arvioitu olevan 0,3 g/kg, 0,5 g/kg ja 3,2 g/kg (Barnes ym. 2007). Salviaöljylle määritetty LD₅₀-arvo rotilla on 2,6g/kg (EMA 2016). Tujonille määritetty LD₅₀-arvo rotilla on 192 mg/kg. Tujonin lisäksi salviaöljyn kamferi voi olla osaltaan myrkytysten taustalla (Millet ym. 1981).

Kahdeksan viikon tutkimuksessa rotille annettiin salviaöljyä 250 mg/kg/pvä, 500 mg/kg/pvä, 1 000 mg/kg/pvä tai 1 250 mg/kg/pvä. Pienimmällä annoksella salviaöljy oli hyvin siedetty. Kun annosta lisättiin, alkoi ilmetä kouristuskohtauksen oireita. Toiseksi suurimmalla annoksella suurin osa rotista kuoli ja suurimmalla annoksella kaikki rotat kuolivat (EMA 2016).

Rotille annettiin tujonia 6 kertaa viikossa neljän viikon ajan (EMA 2011). Käytetyt annokset olivat 0, 5, 10 ja 20 mg/kg/pvä. Korkeimmalla annostuksella kolme naarasrottaa ja yksi urosrotta menehtyi ja sai kouristuksia. Urosrotille NOEL-arvoksi määriteltiin 10 mg/kg/päivä ja naaraille 5 mg/kg/päivä. Hematologisissa tai histopatologisissa tutkimuksissa ei havaittu muutoksia.

National Toxicology Program (NTP) tutki toistuvan tujoniantistuksen vaikutuksia hiirillä ja rotilla (Lachenmeier ym. 2010, EMA 2011). Lyhin koe kesti 14 päivää ja päivittäinen tujoniannos oli 0, 1, 3, 10, 30 tai 100 mg/kg/pvä (Pelkonen ym. 2013). Ylimmässä annostusluokassa havaittiin kuolemia, jotka olivat yhteydessä neurotoksisiin oireisiin. Arvioitu NOEL-arvo oli 30 mg/kg/päivä.

Pidemmässä tutkimuksessa hiirille ja rotille annosteltiin tujonin isomeerien seosta sekä α -tujonia 0, 6,25, 12,5, 25, 50 tai 100 mg/kg/pvä kolmen kuukauden ajan (Pelkonen ym. 2013). Vähintään 25 mg/kg/pvä saaneiden ryhmässä kuolemat yhdistyivät kouristuskohtauksiin. Kolmen kuukauden tutkimuksen perusteella arvioitiin rottien NOEL-arvoksi 12,5 mg/kg/päivä ja hiirien 12 mg/kg/päivä (EMA 2011).

NTP on toteuttanut lyhempien tutkimusten lisäksi kahden vuoden tujonitutkimuksen (Pelkonen ym. 2013). Siinä tutkittiin subkonvulsiivisen annoksen yhteyttä hermostoon sekä muihin kudoksiin. Hiirille käytettiin 0, 3, 6, 12, tai 25 mg/rp. kg/pvä annosta ja rotille 0, 12,5, 25, and 50 mg/rp. kg/pvä annosta. Molemmissa ryhmissä kuolleisuus lisääntyi korkeimmalla annostuksella ja rotilla myös keskimmaisella. Samoin myös kouristuksia havaittiin näillä annoksilla. Rotilla kouristukset lisääntyivät hieman myös alimmalla tujoniannoksella. Rotilla jäykistyskohtausten ja kuolemien NOEL-arvo oli 12,5 mg/kg ja hiirillä jäykistys- sekä kouristuskohtausten ja kuoleman NOEL 12 mg/kg. Rotille ei pystytty määrittämään kouristuskohtausten arvoa.

Kehitystoksisuus

Domaracký M ym. (2007) tutkivat 345 mg/kg/pvä vastaavan salviaöljyn määrän vaikutusta hiiren alkion kehittymiseen. Salviaöljyllä oli vaikutusta alkiodien solujen tilavuuteen, mikä viittaa muutokseen alkion kasvussa. Muissa alkion kehittymistä kuvaavissa muuttujissa ei ollut eroa kontrolliryhmään verrattuna.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Hellum ym. (2009) huomasivat *in vitro* -tutkimuksessa, että salviauute lisäsi annosriippuvaisesti CYP2C19:n aktiivisuutta. Salviolla ei havaittu vaikutusta CYP2E1:n aktiivisuuteen. Tutkijat pohtivat, että tutkimuksessa käytetty konsentraatio (8–82 µg/ml) saavutetaan helposti ohutsuolessa nauttimalla 450 mg salviavalmistetta.

Aiemmassa *in vitro* tutkimuksessa Hellum ym. (2007) havaitsivat, että jauhetusta kaupallisesta salviavalmisteesta valmistetulla salviauutteella (8,15 µg/ml, 81,5 µg/ml ja 815 µg/ml) on mahdollinen estävä vaikutus CYP1A2:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n aktiivisuuteen. He eivät kuitenkaan maininneet salviaan olevan potentiaalinen aiheuttamaan lääkeyhteisvaikutuksia *in vivo*.

Fosters ym. (2003) havaitsivat jauhetun salviaan estävän CYP2C9:n (97,2 %), CYP2C19:n (99,9 %), CYP2D6 (99,8 %) ja CYP3A4:n (97 %) aktiivisuutta *in vitro* tutkimuksessa 25 mg/ml pitoisuudella.

Lima Ym. (2007) havaitsivat, että salviaatee (3,5 mg/ml) lisäsi 14 päivän aikana CYP2E1:n ilmentymistä naarasrotilla verrattuna kontrolliryhmään. Salviaateella havaittiin myös pieni CYP2E1:n ja CYP1A:n aktiivisuutta lisäävä vaikutus, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Salviaravintolisien käyttö

Käyttäjien taustatiedot, terveydentila ja lääkkeiden käyttö

Salviaravintolisiksi laskettiin tuotteet, joissa salvian osuus valmisteesta oli vähintään prosentti. Salviaravintolisien käyttäjiä oli kaikkiaan viisi. Kaikki käyttäjät olivat naisia. Kahden korkein koulutus oli opistotutkinto, yhden perus- tai kansakoulu, yhden ylioppilastutkinto ja yhden yliopistotason koulutus. Vastaajista kolme oli normaalipainoisia, yksi ylipainoinen ja yksi lihava. Kukaan vastaajista ei ollut raskaana. Vastaajista yksi tupakoi. Vastaajien keski-ikä oli 53 vuotta.

Vastaajat kokivat terveydentilansa hyväksi (n=4) tai erittäin hyväksi (n=1). Kahdella vastaajista oli allergia ja kahdella sappikivitauti. Yhdellä vastaajalla oli migreeniä tai päänsärkyä. Yhdellä vastaajista oli käytössä loratadiinia (antihistamiini, CYP2D6) sisältävä lääke. Muut vastaajat eivät käyttäneet säännöllisesti lääkkeitä. Kaikki vastaajat käyttivät säännöllisesti vitamiinivalmistetta. Kolme käytti kivennäisainevalmistetta sekä rasvahappovalmistetta ja neljä probiootteja. Salviavalmisteiden lisäksi kolme vastaajaa käytti myös muunlaista ravintolisää. Näitä olivat tyrniöljyvalmiste, yrttihiivavalmiste sekä oliivinlehti-greippi-oregano-valmiste.

Salviavalmisteiden käyttötiedot

Salviavalmistetta käytti viisi vastaajaa. Käyttöjä oli seitsemän, koska kaksi vastaajaa käytti kahhta salviavalmistetta. Suurin osa käytetyistä valmisteista oli tablettimuodossa (n=5). Nestemäistä valmistetta käytettiin kahdesti. Salvia oli valmisteissa uutteenä. Käytetyin valmiste sisälsi salvian lisäksi mm. soijaa sekä punahattu-uutetta (n=4). Toiseksi suosituin valmiste sisälsi ainoastaan salviaa (n=2). Yksi valmistekäyttö oli useita yrttejä sisältävä valmiste.

Yleisimmin valmistetta käytettiin vaihdevuosisoireisiin (n=5). Muita syitä olivat uni (n=1), mieliala (n=1) sekä terveys yleisesti (n=1). Valmisteille ei ollut havaittu haittavaikutuksia. Valmisteen käyttö koettiin kolmessa tapauksessa aina, kahdessa joskus ja yhdessä ei koskaan hyödylliseksi. Yhden valmisteen kohdalla ei ollut osattu sanoa, oliko sen käyttö hyödyllistä.

Yksi vastaaja oli keskustellut salviaravintolisän käytöstä farmasistin kanssa. Kukaan ei ollut keskustellut ravintolisän käytöstä lääkärin kanssa. Kaikki käyttivät valmistetta annostusohjeen mukaan tai vähemmän.

Salviavalmistetta oli elinaikana käytetty kolmesta viikosta kymmeneen kuukauteen. Kolmea valmistetta (n=2) oli käytetty kolme kuukautta, yhtä kolme viikkoa, yhtä neljä kuukautta, yhtä viisi ja yhtä kymmenen. Valmisteita ei ollut käytetty yli vuotta, joten määrät olivat samat myös viimeiselle 12 kuukaudelle. Yhtäjaksoisesti valmistetta oli pisimmillään käytetty kymmenen kuukautta. Yleisimmin valmistetta käytettiin kerran päivässä (n=4). Kahta valmistetta käytettiin alle kerran päivässä (0,14 ja 0,71). Yhtä valmistetta käytettiin kahdesti päivässä.

Johtopäätökset

EMA (2016) toteaa salvialehtivalmisteiden ohjeiden mukaisen käytön turvalliseksi perustuen sen kauan jatkuneeseen perinteiseen käyttöön. Pelkästään salviaöljyä sisältävän valmisteiden käytön haitat ylittävät mahdolliset hyödyt (Barnes 2007). Salviauutevalmisteiden käytön pitkäaikaisista vaikutuksista ei ole näyttöä. Tässä aineistossa salviavalmistetta oli pisimmillään käytetty yhtäjaksoisesti kymmenen kuukautta, mutta määrät olivat annostusohjeiden mukaisia tai sen alle. EMA (2016) ei suosittele salviavalmisteiden tauotonta käyttöä.

Salviavalmisteiden runsaalla käytöllä voi mahdollisesti olla neurotoksisia vaikutuksia. Lachenmeier ym. (2010) mainitsevat, että tujonin saanti valmisteista on epäselvää. On teoriassa mahdollista, että valmiste sisältää tujonia ADI-arvoa korkeamman määrän. Valmisteita käytetään yleensä jaksoittain, ja ADI-arvo on määritelty jatkuvalla elinikäiselle käytölle (Lachenmeier ym. 2010). Tämän vuoksi suositeltava päivittäisannos voidaan ajatella olevan korkeampi salviravintolisille (Pelkonen ym. 2013). EMA:n (2011) mukaan tujonia voidaan nauttia korkeintaan 6mg/pvä/hlö enintään 2 viikon ajan.

Salviavalmisteiden turvallisuudesta raskauden tai imetyksen aikana ei juuri ole näyttöä. Tässä aineistossa salviavalmisteiden yleisin käyttöaihe oli vaihdevuosisoireet, mutta salviolla on myös muita käyttöaiheita. EMA:n (2016) raportissa todetaan, että valmisteiden käyttöä tulisi välttää raskauden ja imetyksen aikana sekä alle 18-vuotiaana.

Salviavalmisteilla voi olla CYP-entsyymi välitteisiä lääkeaineyhteisvaikutuksia. *In vitro* -tutkimusten perusteella sillä on mahdollinen estävä vaikutus CYP2D6:n ja CYP3A4:n aktiivisuuteen.

Viitteet

Abass K, Reponen P, Mattila S, ym. Metabolism of α -thujone in human hepatic preparations in vitro. *Xenobiotica*. 2011; 41: 101-11.

Abu-Darwish MS, Cabral C, Ferreira IV, ym. Essential oil of common sage (*Salvia officinalis* L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 538940.

Baba SI, Osakabe N, Natsume M, ym. Orally administered rosmarinic acid is present as the conjugated and/or methylated forms in plasma, and is degraded and metabolized to conjugated forms of caffeic acid, ferulic acid and m-coumaric acid. *Life Sci*. 2004; 75: 165-78.

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*, 3. painos. Lontoo: Pharmaceutical Press 2007; 512-514

Domaracký M, Reháč P, Juhás S, ym. Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos in vivo. *Physiol Res*. 2007; 56: 97-104.

EMA Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency, Lontoo, 2016.

EMA Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. European Medicines Agency, Lontoo, 2011.

Foster BC, Vandenhoek S, Hana J, ym. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine*. 2003; 10: 334-42.

- Halicioglu OI, Astarcioglu G, Yaprak I, ym. Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: an alarming report. *Pediatr Neurol*. 2011; 45: 259-60.
- Hellum BHI, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007; 100: 23-30.
- Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 105: 58-63.
- Horst K, Rychlik M. Quantification of 1,8-cineole and of its metabolites in humans using stable isotope dilution assays. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54: 1515-29.
- Konishi YI, Hitomi Y, Yoshida M, ym. Pharmacokinetic study of caffeic and rosmarinic acids in rats after oral administration. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 4740-6.
- Lachenmeier DW, Uebelacker M. Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood -evidence for a need of regulatory changes? *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010; 58: 437-43.
- Lima CF, Carvalho F, Fernandes E, ym. Evaluation of toxic/protective effects of the essential oil of *Salvia officinalis* on freshly isolated rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 2004; 18: 457-65.
- Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Drinking of *Salvia officinalis* tea increases CCl(4)-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45: 456-64.
- Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD, ym. Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clin Toxicol*. 1981; 18: 1485-98. (Abstrakti saatavilla)
- Pelkonen O, Abass K, Wiesner J. Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: toxicological assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013; 65: 100-7.
- Perry NB, Anderson RE, Brennan NJ, ym. Essential oils from dalmatian sage (*Salvia officinalis* L.): variations among individuals, plant parts, seasons, and sites. *J Agric Food Chem*. 1999; 47: 2048-54.
- Pizzale L, Bortolomeazzi R, Vichi S, ym. Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. onites*) extracts related to their phenolic compound content. *J Sci Food Agric* 82: 1645-51
- Vujosević MI, Blagojević J. Antimutagenic effects of extracts from sage (*Salvia officinalis*) in mammalian system in vivo. *Acta Vet Hung*. 2004; 52: 439-43.
- Waidyanatha SI, Johnson JD, Hong SP, ym. Toxicokinetics of α -thujone following intravenous and gavage administration of α -thujone or α - and β -thujone mixture in male and female F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 271: 216-28
- Williams JD, Yazarians JA, Almeyda CC ym. Detection of the Previously Unobserved Stereoisomers of Thujone in the Essential Oil and Consumable Products of Sage (*Salvia officinalis* L.) Using Headspace Solid-Phase Microextraction-Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2016; 64: 4319-26.

4.7 Soija (*Glycine max*)

Tässä riskiprofiilissa käsitellään vain ravintolisiä, joissa ominaisena aineena on soijapapu-uute. Siten ravintolisät, joissa oli käytetty vain tavanomaisia elintarvikkeiden raaka-aineita (soijaöljy, soijajauho, soijalesitiini) ei sisällytetty tähän riskiprofiiliin.

Soijapapu-uutteessa on n. 40 % isoflavoneja (de Lima Toccafondo Vieira ym. 2008). Se missä suhteessa eri isoflavoneja on, vaihtelee suuresti. Soijapapu-uuteen muusta koostumuksesta tai valmistustavasta ei ole saatavana tietoa. Yksi käyttöannos (esim. tabletti) sisältää isoflavoneja 25–120 mg. Tämä tieto perustuu joko ravintolisäilmoituksessa kerrottuun soijauutemäärään tai internetissä olevien ilmoitusten tietoihin.

Soijapavuisissa isoflavonit ovat pääosin glykosideja (sitoutunut sokeriin). Soijauutteessa isoflavonit ovat puolestaan pääosin vapaina (aglukoneina). Joissakin fermentoiduissa soijaruoissa (esim. tempeh) isoflavonit ovat osittain aglukonimuodossa.

Isoflavonien absorptio, kinetiikka ja metabolia

Aglukonimuotoiset isoflavonit näyttävät imeytyvän ruoansulatuselimistössä nopeammin kuin glykosyloituneet muodot, jotka pitää ensin hajottaa ohutsuolen betaglukosidaaseilla (Setchell ym. 2001). Isoflavonien aglukonien hyötyosuus on kuitenkin hieman pienempi kuin glykosyloituneilla isoflavoneilla. Isoflavonien hyötyosuus on n. 20–55 %. Genisteiinin hyötyosuus on selvästi suurempi kuin daidseiinin. Daidseiini näyttää imeytyvän paremmin kapseleista kuin soijajuomasta (Anupongsanugool ym. 2005). Sen sijaan genisteiini imeytyi yhtä hyvin kapseleista ja soijajuomasta.

Isoflavonit erittyvät pääosin munuaisten kautta ja vähäisemmässä määrin sapen kautta (Wahajuddin ym. 2013). Enterohepaattinen kierto näyttäisi olevan mahdollinen isoflavoneilla. Daidseiini voi metaboloitua suolen mikrobien toimesta equoliksi, jolla on suurempi estrogeeniaktiivisuus kuin daidseiinilla (Rafii 2015). Ihmisten välillä on kuitenkin suuria eroja equolin tuotossa suoliston mikrobiomin erilaisuuden takia.

Terveyshaitat

Endokriiniset vaikutukset

Soijauute sisältää isoflavoneja (mm. daidseiini, genisteiini, glysiteiini), jotka ovat rakenteellisesti estrogeenien kaltaisia (Barnes ym. 2010). Isoflavonit ovatkin heikkoja estrogeenejä. Vaikka isoflavonien affiniteetti estrogeenireseptoriin on 1 000–10 000 kertaa pienempi kuin estradiolin, isoflavonien pitoisuus elimistössä voi olla 100–10 000 kertaa suurempi kuin estradiolin. Vain dekonjugoituneet isoflavonit ovat estrogeenisia (Islam ym. 2015).

Suuren isoflavonien saannin on havaittu olevan yhteydessä pienentyneeseen eturauhassyövän ja rintasyövän riskiin ennen vaihdevuotia (Steiner ym. 2008). Sen sijaan vaihdevuosi-ikäisillä yhteys on epäselvä. Yhteys riippuu myös tutkittavasta väestöstä: aasialaisilla naisilla soijan isoflavonit näyttävät selvästi suojaavan rintasyövältä, mutta ei länsimaisilla naisilla. Joka tapauksessa ei ole näyttöä ihmisillä, että isoflavonit lisääisivät syöpäriskiä. On kuitenkin huomattava, että amerikkalaisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa soijaproteiini lisäsi sellaisten geenien ekspressiota, jotka kiihdyttävät solusykliä ja solujen proliferaatiota (Shike ym. 2014).

De Lemosin (2001) katsausartikkelissa todetaan, että genisteiini ja daidseiini matalana konsentraationa stimuloivat rintakasvainten kasvua sekä soluviljelmissä että koe-eläimillä ja heikensi soluviljelmissä tamoksifeenin vaikutusta kasvaimiin. Sen sijaan korkeina pitoisuuksina genisteiini hidasti kasvainten kasvua ja lisäsi tamoksifeenin tehoa kasvaimiin.

Soijauutteiden välillä on suuria eroja isoflavonien keskinäisissä (kaikissa tutkituissa uutteissa oli 40 % painosta isoflavoneja) osuuksissa ja estrogeenisessä aktiivisuudessa, jossa mittarina oli kohdun paino (uterotrofinen aktiivisuus) (de Lima Toccafondo Vieira ym. 2008).

In vitro -tutkimuksissa soijan isoflavonit näyttävät inhiboivan kilpirauhashormonien synteesiä (Divi ym. 1997, Radovic ym. 2006). Jyrsijöillä isoflavonit ovat aiheuttaneet kilpirauhasen vajaatoimintaa (Rababah ym. 2015), vähentäneet tyroglobuliinin ja tyroksiinin eritystä (Sosic-Jurcevic ym. 2014) ja lisänneet kilpirauhasen C-solujen tilavuutta (Filipovic ym. 2010). Sen sijaan ihmistä biologisesti lähempänä olevilla jaavanmakakeilla ravinnon soija lisäsi veren trijodityroksiinin määrää veressä (2014). Ainoassa soijan tai isoflavonien vaikutuksia ihmisen kilpirauhaseseen liittyvässä tutkimuksessa ei havaittu isoflavonien saannin olevan yhteydessä kilpirauhassyövän riskiin (Xiao ym. 2014).

Kehitystoksisuus ja sikiöaikaisen altistuksen vaikutukset

Suuriannoksen sikiöaikaisen isoflavonialtistuksen on havaittu lisäävän kemiallisesti indusoitua rintasyöpää samalla tavoin kuin endogeenisten estrogeenien (Steiner ym. 2008). Sen sijaan altistuminen soijaproteiineille on havaittu vähentävän kemiallisesti indusoitua rintasyöpää. Voi olla, että isoflavonit puhtaina ovat rintasyöpää aiheuttavia, mutta soijassa itsessään on muita rintasyövän riskiä vähentäviä yhdisteitä. Siten soijaa koskevia havaintoja ei voi yleistää koskevan myös isoflavonipitoisiin ravintolisiin.

Caceres ym. (2014) tutkimuksessa nuorille (ennen sukukypsyyttä) urosrotille syötettiin kontrolliruokavalion lisäksi joko daidseiinia (12 tai 120 mg/rp. kg/päivä) tai genisteiiniä (17 tai 170 mg/rp. kg/päivä). Kaikissa neljässä genisteiini- ja daidseiiniryhmässä havaittiin seerumin testosteronipitoisuuden pienentyneen kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi kahdessa korkeimman daidseiini- tai genisteiiniryhmässä havaittiin pienentynyt lisäkiveksen siittiösolujen määrä.

Talsnessin ym. (2015) tutkimuksessa tiineinä oleville rotille annettiin joko pelkkää kantaja-aineita (maissitärkkelys), daidseiinia (5 tai 60 mg/rp. kg/päivä) tai etinyyliestradiolia (0.002 mg/rp. kg/päivä) tiineysviikoilla 6-21. Syntyneiltä naarasrotilta tutkittiin vaginan sytologia ja munasarjan pintaepiteelin korkeus. Kaikissa altistetuissa ryhmissä (daidseiini tai etinyyliestradioli) havaittiin alentunut munasarjan pintaepiteelin korkeus kontrolliryhmään verrattuna. Daidseiiniannoksella 60 mg/rp. kg/päivä havaittiin myös munasarjan sekundaaristen follikkeleiden määrän alentuminen ja atreestisten follikkeleiden määrän nousu.

Toistuvan annoksen toksisuus

Toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa on vaikutuksia havaittu lähinnä lisääntymiselimissä. 52 viikon tutkimuksessa rotilla genisteiini aiheutti uroksilla lisäkiveksen epiteelin vakuolisaatiota annoksella 500 mg/ kg/päivä ja eturauhasen tulehdusta annoksella 50 ja 500 mg/rp. kg/päivä (McClain ym. 2006). Naarasrotilla puolestaan havaittiin samassa tutkimuksessa kohdun levyepiteelin metaplasiaa annoksilla 50 ja 500 mg/rp. kg/päivä sekä kohdun hyperplasiaa annoksella 500 mg/rp. kg/päivä. Sekä uroksilla, että naarailla havaittiin luiden kovettumista (osteopetroosi) annoksilla 50 ja annoksella 50 ja 500 mg/rp. kg/päivä. Annoksella 500 mg/rp. kg/päivä

havaittiin maksan hepatosellulaarista hypertrofiaa ja vähäistä sappitiehyiden proliferaatiota. Kirjoittajat esittävät johtopäätöksenä, että havaitut vaikutukset liittyvät genesteiinien estrogeeniin ominaisuuksiin. NOAEL arvoksi määritettiin 50 mg/rp. kg/päivä.

13 viikon kokeessa F344 rotille annettiin saponiinirikasta isoflavoniuutetta (Cho ym. 2009). Naarailla havaittiin munuaisten suhteellisen osuuden nousu 1,25 % pitoisuudella (pitoisuus rehussa). Lisäksi naarailla havaittiin alentunut punasolujen määrä ja punasolujen tilavuusosuus (hematokriitti) sekä ureatypen pitoisuuden nousu pitoisuudella 2,5 % ja 5 %. Uroksilla havaittiin vatsanpuoleisen (ventraalinen) eturauhasen atrofia (surkastuminen) 5 %:n ryhmässä. Naarailla havaittiin lisäksi munasarjoissa munarakkuloiden atresia annoksilla 2,5 % ja 5 %. NOAEL:ia ei tässä tutkimuksessa pystytty määrittämään, sillä haittavaikutuksia oli kaikilla annostasoilla (1.25–5 %). LOAEL oli siten 1.25 %, joka vastaa naarailla annosta 751,8 mg/rp.kg/päivä ja uroksilla 707,2 mg/rp. kg/päivä.

Myös toisessa 13 viikon kokeessa annettiin Sprague-Dawley urosrotille soijan isoflavoneita (Zhang ym. 2009). Annostasot olivat 0, 0,2, 0,5, 1,5 ja 4,5 mg/rp. kg/päivä. Seerumin triglyseridit laskivat ja HDL-kolesterolit nousivat tilastollisesti merkitsevästi kaikilla annostasoilla kontrolleihin verrattuna. Seerumin kokonaistestosterinipitoisuudet alenivat tilastollisesti merkitsevästi kontrolleihin verrattuna annoksilla 0,5,–4,5 mg/rp. kg/päivä. 4,5 mg/rp. kg/päivä annoksella havaittiin rintakudoksen hyperplasiaa ja lateksin eritystä. Kirjoittajien johtopäätös on, että soijan isoflavonit ovat hormoni-toimintaa häiritseviä aineita (endocrine disruption) urosrotilla. NOAEL määritettiin olevan 0,2 mg/rp. kg/päivä.

Muut toksisuuden osa-alueet

Soijavalmisteiden käyttö voi aiheuttaa oireita soija-allergisille. Tästä ei ole kuitenkaan mitään julkaistua tietoa. Myöskään soija-allergian yleisyydestä aikuisilla ei ole saatavana tietoa.

Vaikka useat isoflavonit ovat olleet genotoksia *in vitro* -tutkimuksissa, *in vivo* tutkimuksissa on vain vähän näyttöä isoflavonien genotoksisuudesta (Stopper ym. 2005). Mahdollinen syöpävaarallisuus välittyy endokriinisten vaikutusten kautta (kts. yllä).

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa:

In vitro -tutkimuksissa genesteiinien (Foster ym. 2003, Sergent ym. 2009,) ja daidseiinien on todettu vähentävän CYP3A4: aktiivisuutta. Rotilla genesteiini ja daidseiini vähensi CYP1A1:n ja CYP4A4:n mRNA-pitoisuuksia (Bogacz ym. 2014). Genesteiini, daidseiini ja equoli vähensivät CYP1A1:n ja CYP1B1:n aktiivisuutta jaavanmakakilla (Scott ym. 2008.) Sen sijaan kiinalaisessa ihmisillä tehdyssä kokeessa equoli ja genesteiini lisäsivät CYP3A4:n aktiivisuutta (Xiao ym. 2012). Johtopäätöksenä voidaan sanoa, että valtaosa tutkimuksista viittaa siihen, että isoflavonit vähentävät CYP 1A1:n ja CYP3A4:n aktiivisuutta, vaikkakin ainoassa ihmisillä tehdyssä kokeessa vaikutus CYP3A4:ään oli päinvastainen.

Annoskuvaaja

Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa pystyttiin määrittämään NOAEL-arvo soijauutteelle ja sekin vain urosrotille (Zhang ym. 2009). NOAEL-arvo on sen perusteella 200 mg/rp. kg/päivä. Tämä NOAEL-arvo on kuitenkin linjassa Chon ym. (2009) tutkimuksen kanssa, jossa LOAEL-arvot olivat vastaa naarailla 751,8 mg/rp.kg/päivä ja uroksilla 707,2 mg/rp. kg/päivä, ts. LOAEL on n. 3,5 kertaa suurempi kuin NOAEL. Yhteisvaikutuksille lääkkeiden kanssa ei voida määrittää NOAEL-arvoa.

Soijaravintolistien käyttö

Käyttäjien taustatiedot, terveydentila ja lääkkeiden käyttö

Käyttäjiä oli kaikkiaan 17. Heistä 14 (82 %) oli naisia. Käyttäjien keski-ikä oli 47 vuotta. Kukaan heistä ei ollut raskaana. Käyttäjistä neljällä (23 %) ylin koulutus oli perus-, keski- tai ammattikoulu. Yhdellä (6 %) ylin koulutus oli ylioppilastutkinto. Kahdeksalla (47 %) oli opisto- tai ammattikorkeakoulutason koulutus. Kolmella (18 %) oli yliopistotasoinen koulutus.

Soijavalmisteiden käyttäjistä kymmenen (59 %) oli normaalipainoista, kuusi (35 %) ylipainoista ja yksi lihava (6 %). Käyttäjistä kolme (18 %) tupakoi. Koettu terveydentila oli kuudella (35 %) erittäin hyvä, yhdeksällä hyvä (35 %) ja kahdella (12 %) ei hyvä eikä huono. Käyttäjistä neljällä (23 %) oli jokin allergia, kahdella (12 %) sappikivet, kahdella (12 %) migreeniä tai päänsärkyä, yhdellä (6 %) korkea veren kolesteroli, kahdella (12 %) ongelmia lihaksissa, luissa tai nivelissä, yhdellä (6 %) harmaakaihi ja yhdellä (6 %) ongelmia auringon kanssa.

Viimeisen 12 kuukauden aikana oli säännöllisesti käyttänyt lääkkeitä viisi (29 %) vastaajaa. Kukaan soijaravintolistien käyttäjistä ei käyttänyt kahta tai useampaa lääkettä. Mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia soijaravintolistien kanssa oli kolmella lääkkeellä: eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun ja miestyypin hiustenlähdon hoitoon käytetty finasteridi (CYP3A4), eräiden neuropsykiatristen sairauksien hoitoon käytetty metyyliifenidaatti (CYP2D6) ja alfasalpaajana ja beetasalpaajana kohonneen verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja sepelvaltimotaudin hoitoon sekä migreenikohtausten ehkäisyyn käytetty metoprololi (CYP2D6). Muita ravintolisiä käytti 11 vastaajaa (65 %), joista 9 (53 %) muuta/muita kasviravintolisiä. Yleisimmät muut kasviravintolisät olivat auringonhattuvalmiste (n=3, 18 %) ja jättihelokkivalmiste (n=2, 12 %).

Soijavalmisteiden käyttö

Soijavalmisteita käytti 17 vastaajaa. Käyttöjä oli 18, sillä yksi vastaaja käytti kahta soijavalmistetta.

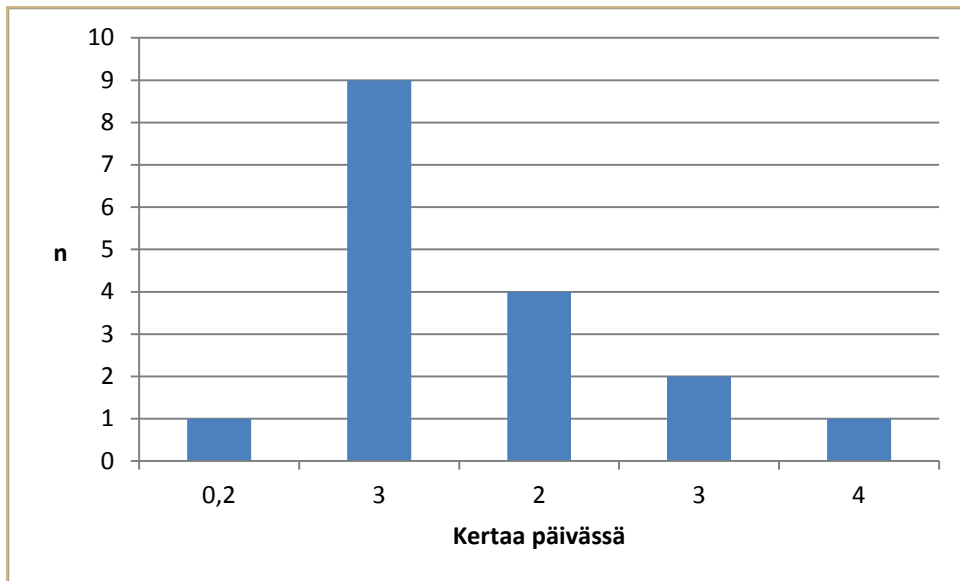
Yleisin ravintolisän muoto oli tabletti (n= 9, 50 %) ja kapseli (n=4, 22 %). Nesteinä soijavalmisteita käytettiin kolme kertaa (16 %) ja muussa muodossa kaksi kertaa (11 %). Käytetyin ravintolisätyyppi oli soijapapu-uutteen sekä vitamiini- ja kivennäisaineiden yhdistelmä (n=9, 50 %). Toiseksi suosituin (n=8, 44 %) oli useita kasveja sisältävä valmiste. Näistä yhdellä valmisteella oli neljä käyttöä (22 %). Tämä valmiste sisälsi soija-, sinimailas-, salvia- ja villijamssiutetta. On mahdollista, että sinimailasuute vaikuttaa soijan isoflavonien metaboliaan (Liu ym. 2003). Yksi valmistekäyttö (6 %) sisälsi vain soijaa.

Soijavalmisteita käytettiin yleisimmin vaihdevuosisoireisiin (n=15, 83 %). Uniongelmiin soijavalmisteita käytti kaksi vastaajaa (11 %). Muita syitä olivat (kutakin yksi vastaaja (6 %)): yleinen terveys sekä sydän ja verenkierto.

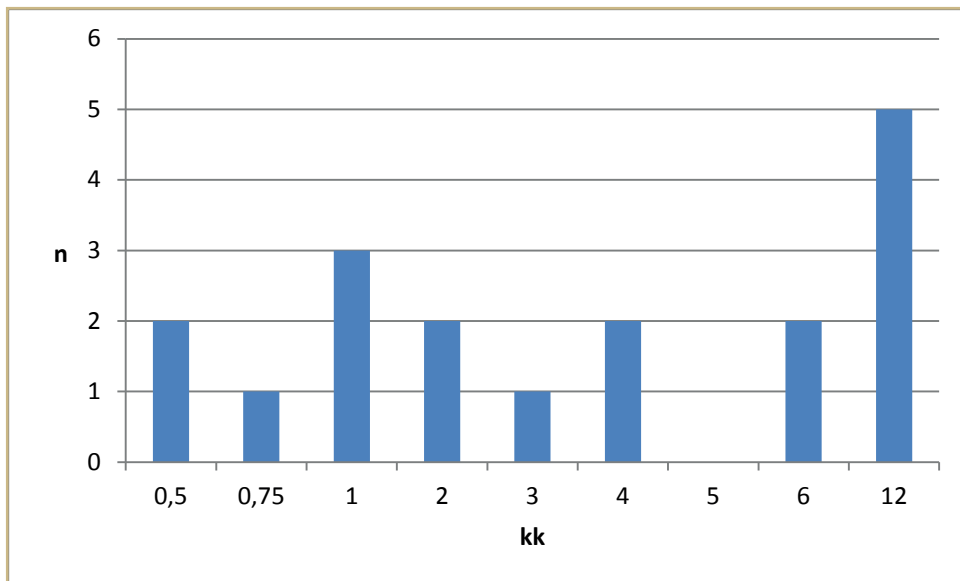
Suurin osa soijavalmisteiden käyttäjistä (n=16, 88 %) ei ollut havainnut haittavaikutuksia. Yksi käyttäjä (6 %) oli havainnut vatsavaivoja ja yksi (6 %) muita haittoja.

Vain yksi vastaaja (6 %) oli keskustellut lääkärin kanssa soijavalmisteiden käytöstä ja yksi vastaaja famaseutin.

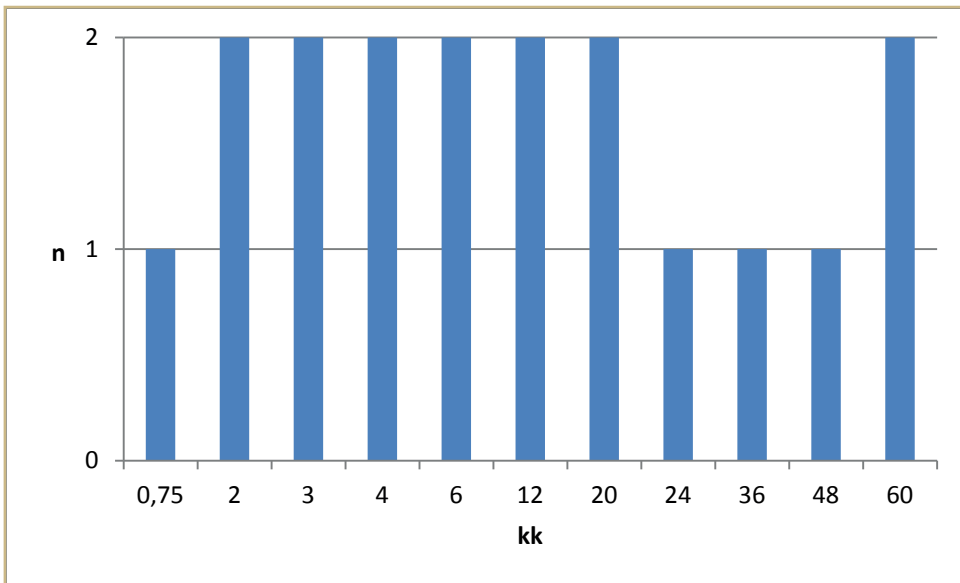
Alla olevissa diagrammeissa on kuvattu soijaravintolisen käyttöä ja altistumista niiden isoflavoneille. Valmisteita käytettiin ohjeiden mukaan tai vähemmän 15 kertaa (78 %) ja kolme kertaa (18 %) enemmän kuin ohjeen mukaan.



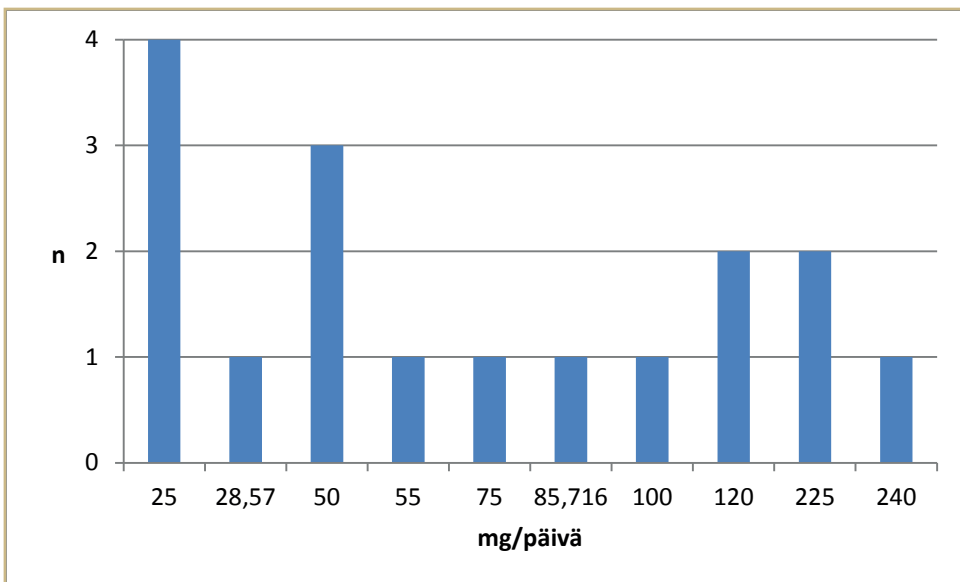
Kuva 13. Päivittäiset käyttökerrat.



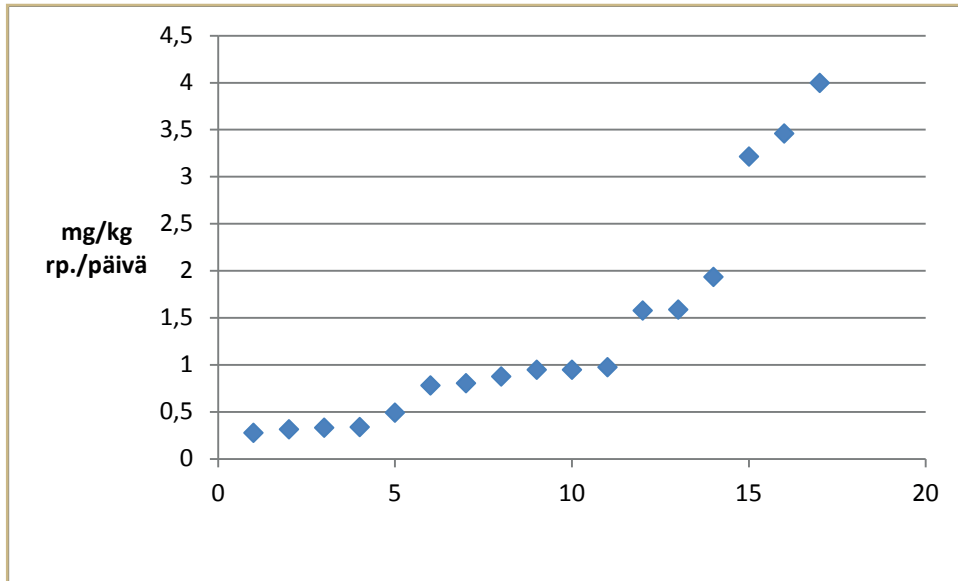
Kuva 14. Käyttö viimeisen vuoden aikana.



Kuva 15. Käyttö elinaikana.



Kuva 16. Isoflavonien saanti soijavalmisteista.



Kuva 17. Altistuminen soijavalmisteiden isoflavoneille. Yksi piste vastaa yhtä käyttäjää.

Johtopäätökset

Tähänastisen tutkimusnäytön perusteella isoflavonit eivät näytä lisäävän syövän riskiä. Koska soijavalmisteita käytetään pääosin vaihdevuosisoireiden lievittämiseen, haittavaikutukset sikiöön lienevät epätodennäköisiä. Se, että runsas soijan käyttö on yhteydessä alentuneeseen eturauhasyövän riskiin viittaa siihen, että isoflavoneilla on antiandrogenisiä vaikutuksia. Myös toistuvan annoksen toksisuuskokeissa saadut tulokset viittaavat siihen, että isoflavoneilla on estrogeenisia ja/tai antiandrogenisiä vaikutuksia.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia, sillä CYP3A4:n kautta metaboloituvia, yleisesti käytettäviä lääkeaineita on runsaasti, esim. kipulääke parasetamoli, rytmihäiriölääke amiodaroni, kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossakin käytetty epilepsialääke karbamatsepiini, keskushermostoon vaikuttava (rauhottava lääke) diatsepaami, refluksitaudin tai mahahaavan hoitoon käytetty omepratsoli, steroidit, ehkäisytableteissa käytetty etinyliestradioli ja antikoagulantti varfariini. Koska daidseiini ja equali näyttävät inhiboivan CYP3A4:n toimintaa, soijavalmisteiden yhtäaikainen käyttö joidenkin lääkkeiden kanssa on mahdollisesti vaarallista. Sinimailasuutteen ja soijajuutteen välinen yhteisvaikutuksen selvittäminen vaatii lisätutkimuksia.

Kun altistuminen isoflavoneille suhteutetaan annoskuvaajaan (NOAEL), suuriannoksilla soijavalmisteiden käyttöön liittyy melko pieni turvamarginaali.

Soijavalmisteiden käyttömäärät ovat pääosin ohjeiden mukaisia. Soijavalmisteita ei näytetä käytettävän sairauksien hoitoon.

EFSA on päättänyt ravintolisten isoflavoneista johtopäätökseen, ettei niistä ole haittaa rintarauhaselle, kohdulle tai kilpirauhaselle (<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/151021>).

Viitteet

- Anupongsanugool E, Teekachunhatean S, Rojanasthien N, Pongsatha S, Sangdee C. Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. *BMC Clin Pharmacol.* 2005;5:2.
- Barnes S. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat Res Biol.* 2010;8:89-98.
- Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Mikołajczak PŁ, Rakowska-Mrozikiewicz B, Grzeškowiak E, Wolski H, Czerny B, Mrozikiewicz PM. The influence of soybean extract on the expression level of selected drug transporters, transcription factors and cytochrome P450 genes encoding phase I drug-metabolizing enzymes. *Ginekol Pol.* 2014;85:348-53.
- Caceres S, Silvan G, Martinez-Fernandez L, Illera MJ, Millan P, Monsalve B, Peña L, Illera JC. The effects of isoflavones on androgens and glucocorticoids during puberty on male Wistar rats. *Reprod Domest Anim.* 2014;49:611-7.
- Cho YM, Imai T, Ito Y, Takami S, Hasumura M, Yamazaki T, Hirose M, Nishikawa A. A 13-week subchronic toxicity study of dietary administered saponin-rich and isoflavones-containing soybean extract in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:2150-6.
- Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol.* 1997;54:1087-96.
- Filipović B, Sosić-Jurjević B, Ajdžanović V, Brkić D, Manojlović-Stojanoski M, Milosević V, Sekulić M. Daidzein administration positively affects thyroid C cells and bone structure in orchidectomized middle-aged rats. *Osteoporos Int.* 2010;21:1609-16.
- Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, Budzinski JW, Ramputh A, Arnason JT. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine.* 2003;10:334-42.
- Islam MA, Bekele R, Vanden Berg JH, Kuswanti Y, Thapa O, Soltani S, van Leeuwen FX, Rietjens IM, Murk AJ. Deconjugation of soy isoflavone glucuronides needed for estrogenic activity. *Toxicol In Vitro.* 2015;29:706-15.
- Kenneth D. R. Setchell, Nadine M. Brown, Pankaj Desai, Linda Zimmer-Nechemias, Brian E. Wolfe, Wayne T. Brashear, Abby S. Kirschner, Aedin Cassidy, James E. Heubi; Bioavailability of Pure Isoflavones in Healthy Humans and Analysis of Commercial Soy Isoflavone Supplements. *J Nutr.* 2001;131:1362S-75S,
- de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1118-21.
- de Lima Toccafondo Vieira M, Duarte RF, Campos LM, Nunan Ede A. Comparison of the estrogenic potencies of standardized soy extracts by immature rat uterotrophic bioassay. *Phytomedicine.* 2008;15:31-7.
- Michael McClain R, Wolz E, Davidovich A, Pfannkuch F, Edwards JA, Bausch J. Acute, subchronic and chronic safety studies with genistein in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:56-80.
- Rababah TM, Awaisheh SS, Al-Tamimi HJ, Brewer S. The hypocholesterolemic and hormone modulation effects of isoflavones alone or co-fermented with probiotic bacteria in hypercholesterolemic rats model. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66:546-52.
- Radović B, Mentrup B, Köhrle J. Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Nutr.* 2006;95:1171-6.
- Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites.* 2015;5:56-73.

Scott LM, Durant P, Leone-Kabler S, Wood CE, Register TC, Townsend A, Cline JM. Effects of prior oral contraceptive use and soy isoflavonoids on estrogen-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;112:179-85.

Sergent T, Dupont I, Van der Heiden E, Scippo ML, Pussemier L, Larondelle Y, Schneider YJ. CYP1A1 and CYP3A4 modulation by dietary flavonoids in human intestinal Caco-2 cells. *Toxicol Lett.* 2009;191:216-22.

Setchell KD. Soy isoflavones--benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs). *J Am Coll Nutr.* 2001;20:354S-362S;

Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis-Filho JS, Gerald W, Cody H, Khanin R, Bromberg J, Norton L. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;1069

Šošić-Jurjević B, Filipović B, Wirth EK, Živanović J, Radulović N, Janković S, Milošević V, Köhrle J. Soy isoflavones interfere with thyroid hormone homeostasis in orchidectomized middle-aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;278:124-34.

Steiner C, Arnould S, Scalbert A, Manach C. Isoflavones and the prevention of breast and prostate cancer: new perspectives opened by nutrigenomics. *Br J Nutr.* 2008;99:ES78-108.

Stopper H, Schmitt E, Kobras K. Genotoxicity of phytoestrogens. *Mutat Res.* 2005 Jul 1;574(1-2):139-55. Epub 2005 Apr 1. Review.

Vitale DC, Piazza C, Melilli B, Drago F, Salomone S. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;38:15-25.

Talsness C, Grote K, Kuriyama S, Presibella K, Sterner-Kock A, Poça K, Chahoudl. Prenatal exposure to the phytoestrogen daidzein resulted in persistent changes in ovarian surface epithelial cell height, folliculogenesis, and estrus phase length in adult Sprague-Dawley rat offspring. *J Toxicol Environ Health A.* 2015;78:635-44.

Wahajuddin, Taneja I, Arora S, Raju KS, Siddiqui N. Disposition of pharmacologically active dietary isoflavones in biological systems. *Curr Drug Metab.* 2013;14:369-80.

Xiao CQ, Chen R, Lin J, Wang G, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica.* 2012;42:173-8.

Xiao Q, Park Y, Hollenbeck AR, Kitahara CM. Dietary flavonoid intake and thyroid cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1102-8.

Zhang WZ, Cui WM, Zhang X, Wang W, Jia XD, Zhang XP, Li N. Subchronic toxicity study on soy isoflavones in rats. *Biomed Environ Sci.* 2009;22:259-64.

4.8 Teepensas (*Camellia sinensis*)

Kaikki teeravintolisät sisältävät vihreäteeuutetta. Vihreäteeuutteen pääkomponentit ovat katekiiniä, teaniiniä ja kofeiiniä (Isomura ym. 2016). Noin puolet katekiinimäärästä on epigallokatekiinigallatea (EGCG). Kofeiinia vihreäteeuutteessa on n. 5 % (NTP report).

Katekiinien absorptio, kinetiikka ja metabolia

Teen katekiinit metaboloituvat metylaatiolla, sulfaatiolla, ja glukuronidaatiolla (Mohamed 2011). Vaikuttaa siltä, että vihreän teen katekiinit käyttäytyvät ihmisen elimistössä eri tavoin (Dekant ym. 2017): Hyötyosuus vaikuttaisi olevan suurempi, jos vihreän teen katekiineja otetaan kapselina kuin teenä (Dekant ym. 2017). Hyötyosuus on myös suurempi, jos katekiinit nautitaan tyhjän mahaan kuin aterian yhteydessä. Mohamed ym. (2011) toteaa, että katekiinien hyötyosuuteen vaikuttavat mm. ruoankäyttö, aikaisempi katekiinialtistus, koe-eläimen laji sekä annoksen suuruus.

Terveyshaitat

Teeravintolisiin yleisimmin liittyvä terveyshaitta ovat maksatoksisuus, maha-suolikanavan ongelmat sekä keskushermosto-oireet (Dostal ym. 2015). Vakavin teeravintolisiin liittyvä haitta on maksavaurio. Maksavaurio on kuitenkin suhteellisen harvinainen terveyshaitta (Sarma ym. 2008). Selvästi yleisempää näyttäisi olevan seerumin maksaentsyymien kohoaminen (Dostal ym. 2015).

USA:n National Toxicology Programin tutkimuksessa selvitettiin laajasti vihreäteeuutteen vaikutuksia koe-eläimillä (NTP TR 585, https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2014/may/draft_tr585_508.pdf). Subkroonisessa kokeessa F344/Tac-rotilla havaittiin koirilla lisäkiveksen ja kiveksen painon olevan tilastollisesti merkitsevästi suurempia ryhmässä jota altistettiin vihreälle teelle tasolla 1 000 mg/kg rp./päivä kuin kontrolliryhmässä. Naarasrotilla oli samassa altistusryhmässä merkittävästi pidentynyt kiimakierto ja pidempi diestrus kuin kontrolliryhmässä. Raportissa todetaan, että vihreäteeuute on mahdollisesti lisääntymistoksinen. Näillä naarailla todettiin myös maksassa hepatosyyttien nekroosia ja sappitiehyissä hyperplasiaa. Annostasolla 1 000 mg/kg/päivä havaittiin sekä naarailla, että koirilla mm. Bowmanin rauhasen hyperplasiaa ja hermoatrofiaa. Uroshiirillä puolestaan todettiin alentunut siittiötiheys annostasolla 500 mg/kg/päivä ja naarailla pidentynyt diestruksen pituus samalla annoksella. Maksassa hiirillä todettiin sentrilobulaarista nekroosia sekä naarailla että uroksilla annostasolla 1 000 mg/kg rp./päivä ja lisäksi tämän annostason naarailla maksassa karyomegaliaa. Lisäksi havaittiin kuonossa hermoatrofiaa, olfaktorisen epiteelin atrofiaa ja metaplasiaa uroksilla annosryhmissä ≥ 250 mg/kg/päivä ja naarailla annosryhmissä ≥ 500 mg/kg/päivä. Pernassa naarashiirillä todettiin lymfoidia atrofiaa annosryhmissä ≥ 500 mg/kg rp./päivä. Myös mandbulaarisen imusolmukkeen ja kateenkorvan atrofiaa esiintyi annosryhmässä 1 000 mg/kg rp./päivä sekä uroksilla, että naarailla. Tutkimuksessa ei ollut näyttöä vihreäteeuutteen syöpävaarallisuudesta. NOAEL näyttäisi tässä tutkimuksessa olevan 125 mg/kg rp./päivä.

Vihreä teehen tai EGCG:hen ovat myös muissa tutkimuksissa liittynyt lisääntymishaittoja (Isbrucker ym. 2006). Kahden sukupolven kokeessa poikasten kasvu oli heikompaa ja poikasten kuolleisuus suurempaa suurimman annoksen (12,000 ppm) ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Sen sijaan hedelmällisyys ei ollut heikentynyt missään koeryhmässä, vaikka munasarjojen ja kohdun painot olivat suurimman annoksen F0-polven naarailla pienempiä kuin kontrolliryhmässä. Ka-

teenkorvan painot olivat suurimman annoksen F0- ja F1-polven uroksilla ja naarailla suurimman annoksen ryhmässä pienempiä kuin kontrolliryhmissä sekä pernan painot F0-palven uroksilla ja naarailla ja F1-polven uroksilla pienempiä kuin kontrolliryhmissä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin myös EGCG:n mahdollisia sikiöaikaisia terveyshaittoja, eikä niitä ilmennyt. NOAEL oli 1 200 ppm eli n. 120 mg/kg rp./päivä.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa:

Shord ym:n (2009) artikkelissa todetaan, että vihreän teen polyfenolit ovat proteasomi-inhibiittoreita, joten bortetsomibia (proteasomi-inhibiitori, syöpälääke) sisältävien lääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen yhteisvaikutuksia vihreän teen kanssa. Samassa artikkelissa todetaan, ettei ole selvää muuttaako vihreä tee CYP3A4:n aktiivisuutta. Vihreällä teellä ei ole kuitenkaan raportoitu olevan muita kuin bortetsomibiyhteisvaikutuksia.

Annoskuvaaja

Yates ym. (2017) on katsauksessaan arvioinut, että eläinkokeiden perusteella epigallokatekiinigallaatin NOAEL on 460 mg/kg rp./päivä ja ihmisaineistojen perusteella 600 mg/päivä. Dekant ym. (2017) päätyivät samoihin NOAEL-arvoihin.

Teeravintolisen käyttö

Käyttäjien taustatiedot, terveydentila ja lääkkeiden käyttö

Tämä osuus perustuu Uusitalo ym. (2017) artikkelikäsitelmään.

Vihreää teetä sisältäviä ravintolisiä käytti yhteensä 23 vastaajaa. Heistä 11 (48 %) oli miehiä. Käyttäjien keski-ikä oli 44 vuotta. Kukaan heistä ei ollut raskaana. Käyttäjistä 3 (13 %) kuului alimpaan koulutustertiiliin, 14 (69 %) keskimmaiseen ja 6 (26 %) ylimpään tertiiliin.

Teeravintolisen käyttäjistä yhdeksän (39 %) oli normaalipainoista, yhdeksän (39 %) ylipainoista ja viisi lihavia (22 %). Käyttäjistä kuusi (26 %) tupakoi. Koettu terveydentila oli 18:lla (78 %) hyvä tai erittäin hyvä, neljällä (17 %) ei hyvä eikä huono (55 %) ja yhdellä (4 %) huono tai erittäin huono. Säännöllistä lääkitystä edeltävän 12 kuukauden aikana käytti 8 (35 %) vastaajaa. Muita ravintolisiä käytti 17 (74 %) vastaajaa. vaihtoehtoisia hoitomuotoja käytti 10 (44 %) vastaajaa. Erityisruokavaliota noudatti 5 (22 %) vastaajaa.

Viimeisen 12 kuukauden aikana oli säännöllisesti käyttänyt lääkkeitä seitsemän (32 %) teeravintolisen käyttäjää. Kukaan vastaajista ei käyttänyt bortetsomidia sisältäviä lääkkeitä. Koska muita lääkeaine-yhteisvaikutuksia vihreän teen kanssa ei ole raportoitu, muiden lääkkeiden käyttöä ei käsitellä vihreää teetä sisältävien ravintolisen osalta.

Teeravintolisen käyttö

Yleisin ravintolisen muoto oli tabletti (n= 15, 65 %) ja kapseli (n=5, 22 %). Annospussina teeravintolisiä käytettiin kaksi kertaa (9 %) ja nesteinä kerran (4 %). Käytetyin ravintolisätyyppi oli vain vihreäteeuutetta sisältävät valmisteet (n=12, 52 %). Loput 11 (48) käyttööä olivat ravintolisät, jotka sisälsivät vihreäteeuutteen lisäksi myös muita kasviraaka-aineita.

Kofeiinien saannin keskiarvo teeravintolisista on 29 mg/päivä (min. 2,4, max. 29 mg), katekiinin 0,67 mg/päivä (0–9.6) ja epigallokatekiinigallaatin 47 mg/päivä (3,6–81 mg) (Uusitalo ym. 2017).

Teeravintolisiä käytettiin yleisimmin yleiskunnon parantamiseen (n=13, 57 %) ja painonhallintaan (n=13, 57 %). Vatsavaivoihin teeravintolisää käytettiin 4 (17 %), samoin flunssaan tai vilustumiseen.

Vain kahteen (9 %) teeravintolisän käyttöön liittyi havaittuja haittavaikutuksia. Molemmat olivat pahoinvointia ja ne liittyivät samaan suuriannokseen (katekiineja 350 mg/päiväannos) teeravintolisään.

Kukaan vastaaja ei ollut keskustellut lääkärin kanssa teeravintolisän käytöstä ja vain yksi (4 %) vastaaja oli keskustellut farmasistin kanssa.

Johtopäätökset

Epigallokatekiinigallaatin MOS (margin of safety) on korkeimman saannin skenaariossa käyttäen ihmisaineistoista saatua annoskuvaajaa 600mg/81 mg=7,4 eli melko korkea. Vihreäteeuutteen ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset vaikuttavat olevan epätodennäköisiä. Vihreäteeuutetta käytettiin vain vähän sairauksien hoitoon (flunssa/vilustuminen).

Viitteet

Dekant W, Fujii K, Shibata E, Morita O, Shimotoyodome A. Safety assessment of green tea based beverages and dried green tea extracts as nutritional supplements. *Toxicol Lett.* 2017;277:104-108.

Dostal AM, Samavat H, Bedell S, Torkelson C, Wang R, Swenson K, Le C, Wu AH, Ursin G, Yuan JM, Kurzer MS. The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: results of the Minnesota Green Tea Trial. *Food Chem Toxicol.* 2015;83:26-35.

Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, Davidovich A, Bausch J. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 3: teratogenicity and reproductive toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:651-61.

Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T, Terao S, Muto Y, Koga T. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:1221-1229.

Mohamed ME, Frye RF. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UDP-glucuronosyltransferase 1A4, 1A6, and 1A9 enzyme activities. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(9):1522-8.

Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Low Dog T. Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008;31:469-84.

Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. *Integr Cancer Ther.* 2009;8:208-27.

Uusitalo L, Salmenhaara M, Isoniemi M, Garcia-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Finglas P, Plumb J, Tuominen P, Savela K. Consumption of plant food supplements containing green tea and the intake of selected bioactive compounds from them among Finnish users of PFS. 2017. *Käsikirjoitus.*

Yates AA, Erdman JW Jr, Shao A, Dolan LC, Griffiths JC. Bioactive nutrients – Time for tolerable upper intake levels to address safety. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;84:94-101.

4.9 Timjami (*thymus vulgaris*)

Timjamin farmakologisten vaikutuksen ajatellaan olevan seurausta sen antioksidanttiaktiivisuudesta (Rašković ym. 2015). Timjami sisältää muun muassa tymolia, karvakrolia, rosmariinihappoa ja flavonoideja kuten eriodiktyolia. Tymoli ja karvakroli ovat timjamiöljyn pääasialliset vaikuttavat ainesosat. Ainesosien pitoisuus vaihtelee timjamin kasvupaikan ja – ympäristön mukaan. Haihtuvien öljyjen osuus timjamista on 1,0–2,6 % (Barnes ym. 2007, WHO). Timjamiöljystä 16,4–42,6 % on tymolia, 7,6–52,3 % karvakrolia ja 3–11,4 % γ -terpeeniä (Amiri 2012). Timjamiöljy voi koostua 44 eri ainesosasta.

Barnes ym. (2007) raportoivat timjamituotteiden päivittäiseksi annostukseksi 1–4g kuivattua timjamia (kolme kertaa päivässä), uutetta 0,6–4 ml, eliksiiriä 4–8ml ja tinktuuraa 2–6 ml. Timjamiöljyä ei tulisi nauttia laimentamattomana. Tässä riskiprofiilissa käsiteltyjen valmisteiden timjami oli useimmiten uutteenä.

Metabolia

Rubió ym. (2014) saivat tymolin hyötyosuudeksi timjamiuutteesta 14,2 %. Tymolista suurin osa metaboloituu tymolisulfaatiksi ennen imeytymistä. Tymolisulfaatin hyötyosuus on vähintään 16 % ja mahdollisesti jopa 52 % (Kohlert ym. 2002, Rubió ym. 2014). Karvakroli todennäköisesti metaboloituu suurelta osin tymoliksi ennen imeytymistä (Rubió ym. 2014). Eriodiktyolin hyötyosuuden havaittiin olevan 15 %. Flavonien hyötyosuus onkin yleensä matala (noin 11–16 %).

Mosele ym. (2014) arvioivat monoterpeenien imeytymisen ohutsuolesta olevan tehokasta, koska karvakrolia päätyy ulosteeseen todella vähäisiä määriä ja tymolia ei yhtään. Samaa kertoo myös aiemmassa tutkimuksessa havaittu tymolin metaboliatuotteiden pitoisuuden nousu virtsassa timjamiöljyn nauttimisen jälkeen. Tymolin imeytyminen on nopeaa, joten pääosa imeytymisestä tapahtuu duodenumista (Kohlert ym. 2002).

Tymolisulfaatin on havaittu olevan yleisin timjamiuutteen metaboliitti plasmassa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (Rubió ym. 2014). Kohlert ym. (2002) eivät havainneet tymolia tai tymoliglukuronihappoa plasmassa timjamiuutteen nauttimisen jälkeen. Toisaalta virtsassa oli tymoliglukuronihappoa, mikä johtuu mahdollisesti tymolisulfaatin metaboloitumisesta munuaisissa. Rubio ym. (2012) havaitsivat, että timjamiuutteen nauttimisen jälkeen suurin osa plasman aineenvaihduntatuotteista oli peräisin rosmariinihaposta tai tymolista hydroksifenyylipropionihapon ja tymolisulfaatin ollessa kaikkein yleisimmät aineenvaihduntatuotteet.

Tymolista ja karvakrolista selkeästi suurin osa erittyy virtsan kautta (Kohlert ym. 2002 & Mosele ym. 2014). Tymolin poistuminen elimistöstä kestää noin 32 tuntia ja arvioitu puoliutumisaika on 10,2 h (Kohlert ym. 2002).

Terveyshaitat

Akuutti ja subkrooninen toksisuus

Yleisesti Fachini-Queiroz (2012) määrittivät hiirillä timjamiöljyn LD₅₀ arvoksi 4 g/kg, mikä viittaa siihen, että timjami on suhteellisen turvallinen. Aiemmin timjamiöljyn LD₅₀-arvoksi rotilla on määritetty 2,84 g/kg (EMA 2014). Pelkästään karvakrolin LD₅₀ arvoksi rotilla on määritetty 810mg/kg (Suntres ym. 2015) ja tymolin 980mg/kg (Stammati ym. 1999).

EMA:n (2014) raportissa mainitussa tutkimuksessa (Qureshi ym. 1991) hiirillä havaittiin liikkumisaktiivisuuden väheneminen ja lievää hengityksen hidastumista, kun timjamin etanoliuutetta annosteltiin 0,5–3 g/kg rp. Määrä vastasi 4,3–26 g kuivattua timjamia ja vaikutuksia oli kaikilla annoksilla. EMA:n (2014) raportissa viitataan tutkimukseen (Qureshi ym. 1991), jossa hiirillä havaittiin maksan ja kivesten painon suurentumista, kun 0,9 grammaa kuivattua timjamia vastaava määrä timjamin etanoliuutetta syötettiin hiirille kolmen kuukauden ajan päivittäin. Ajanjakson aikana uroshii-ristä kuoli 30 % kun naaraista ja kontrolliryhmästä kuoli 10 %.

Genotoksisuus

Aydin ym. (2005) havaitsivat tymolin ja γ -terpeenin vaurioittavan DNA:ta yli 0,1 mM konsentraatiolla ja karvakrolin yli 0,05 mM konsentraatiolla. Toisaalta pienemmillä konsentraatioilla tymoli ja karvakroli suojasivat DNA:ta H₂O₂:ella aiheutetulta vauriolta. Timjamiöljyn tai sen ainesosien mutageenisyyttä mittaavat *in vitro* -tutkimukset ovat suurimmaksi osaksi antaneet negatiivisen tai todella heikkoon genotoksisuuteen viittavan tuloksen (EMA 2014).

Azirak & Rencuzogullari (2008) tutkivat tymolin ja karvakrolin vaikutuksia rottien luuytimen soluihin *in vivo*. Eläinten vatsaonteloon annosteltiin tymolia (40, 60, 80 tai 100 mg/kg rp.) tai karvakrolia (10, 30, 50 tai 70 mg/kg rp.) 6, 12 tai 24 tunnin hoitojaksoina. Jokaisessa koeryhmässä havaittiin kromosomimuutoksia verrattuna kontrolliryhmään.

Maksatoksisuus

Rašković ym. (2015) tutkivat timjamivalmisteiden (tinktuura ja siirappi) vaikutuksia maksaan rottamallissa. Rotille annettiin hiilitetrakloridia maksavaurion aikaan saamiseksi. Vaikutuksia mitattiin aminotransferaasien (AST ja ALT) seerumipitoisuuksien kautta. Yhdessä hiilitetrakloridin kanssa timjamitinktuura lisäsi AST:n ja ALT:n seerumipitoisuuksia kun taas siirappi vähensi niiden aktiivisuutta. Tinktuura oli valmistettu timjamin maanpäällisistä osista 70 % etanoliin suhteella 1:5. Siirapista tinktuuraa oli 15 %. Tutkijat päättelivät, että liiallisella määrällä timjamiuutetta voi olla hepatotoksisia vaikutuksia.

Benourad ym. (2013) eivät huomanneet histopatologisia muutoksia rotilla, joiden vatsaonteloon injektointiin timjamiuutetta viiden päivän ajan. Toisaalta osa maksa- ja munuaisvauriota indikoivien biomarkkereiden pitoisuuksista kohosi tutkimusjakson aikana. Tämä voi olla seurausta myös uutteen muista ainesosista.

Liu ym. (2011) testasivat mm. timjamiuutteen ja sen fenolien hepatotoksisuutta *in vitro* mallissa. Tutkimuksessa käytettiin sekä ihmisen että rotan maksasolulinjoja. Fenolit ja uutteen ryhmäteltiin klusterianalyysin avulla. Ihmisten maksasolulinjassa timjamiuute ryhmittyi kontrolliryhmän kanssa, mutta rotan maksasolulinjassa se klusteroitui ”oletettavasti hepatotoksinen” -ryhmään.

Muu

Timjamiöljy voi ärsyttää limakalvoja (Barnes ym. 2007). Allergia jollekin toiselle huulikukkakasvisu-
vun kasville voi johtaa myös timjami-allergiaan (WHO). Koivun siitepölylle tai sellerille allergisilla voi
saada allergiaoireita timjamista.

Domarackýn ym. (2007) tutkimuksessa timjami ei häirinnyt alkion kehitystä hiirillä.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Foster ym. (2003) havaitsivat in vitro tutkimuksessa timjamiuutteen vähentävän voimakkaasti sekä
CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n että CYP3A4:n aktiivisuutta. Myös timjamista eristetyin 8-met-
hoksicirsilineolin on havaittu estävän CYP1A2:n ja CYP3A4:n toimintaa in vitro (Brahmi ym. 2011).
Karvakrolin on havaittu inhiboivan CYP2E1:tä (Aristatile ym. 2014). Quintieri ym. (2008) huomasi-
vat, että yksi timjamin flavoneista (luteoli) mahdollisesti vähentää CYP3A4:n aktiivisuutta in vitro
tutkimuksessa. Sillä ei havaittu vaikutusta CYP3A5:n aktiivisuuteen. Liu ym. (2011) taas havaitsivat,
että timjamiuute lisäsi sytokromi P450:n (CYP1A ja CYP2B/3A) aktiivisuutta sekä rotan että ihmisen
maksasolumalleissa.

Timjamiravintolistien käyttö

Käyttäjien taustatiedot

Varsinaisia timjamivalmisteita käytti 7 vastaajaa. Timjamivalmisteiksi laskettiin tuotteet, joissa
timjamiuutteen tms. pitoisuus vaikuttavista aineista oli vähintään 1 %.

Käyttäjistä viisi oli naisia ja kaksi miehiä. Yksi naisista oli raskaana. Vastaajista kolme oli käynyt
yliopiston. Kahden ylin koulutus oli ylioppilastutkinto. Yhden vastaajan ylin koulutus oli kansakoulu
ja yhden ammattikoulu.

Kolme käyttäjistä oli normaalipainoisia ja neljä ylipainoisia. Käyttäjistä kaksi tupakoi päivittäin ja
yksi satunnaisesti.

Neljä vastaajaa koki terveydentilansa hyväksi. Yksi koki terveydentilan huonoksi, yksi vastasi sen
olevan ”ei hyvä eikä huono” ja yksi erittäin hyvänä. Vastaajista kahdella oli allergia. Samoin kah-
della oli migreeni tai toistuva päänsärky. Kolmella oli korkea veren kolesteroli ja kolmella kohonnut
verenpaine. Yhdellä käyttäjällä oli astma, yhdellä reuma/niveltulehdus, yhdellä ahdistusta tai
masennusta ja yhdellä selkäydinvamma. Yksi vastasi, ettei hänellä ollut terveydellisiä ongelmia.

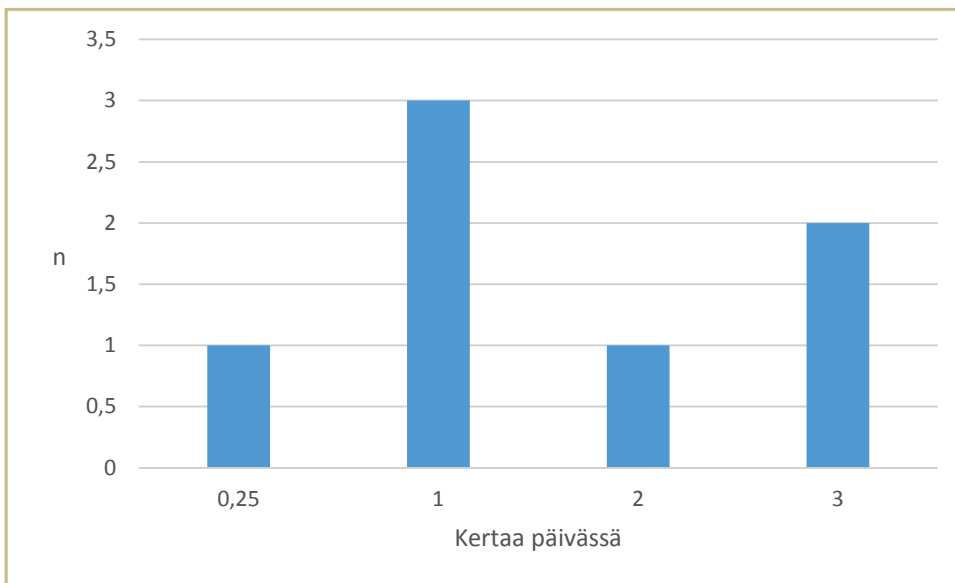
Neljä vastaajista käytti vitamiinivalmistetta samoin rasvahappovalmistetta. Kivennäisainevalmis-
teilla ja probiooteilla oli viisi käyttäjää. Kaksi vastaajaa ei käyttänyt kasviravintolistien lisäksi muun-
laisia ravintolisiä. Timjamiravintolistien lisäksi kuusi vastaajaa käytti vähintään toista kasviravintoli-
sää. Näitä olivat esimerkiksi peltokorte-, helokkiöljy- ja punariisivalmiste.

Viimeisen 12 kuukauden aikana viisi vastaajaa oli käyttänyt lääkitystä säännöllisesti. Kaksi vastaajaa
oli käyttänyt amlodipiinia (verenpaine lääke, CYP3A4). Simvastatiinilla (kolesteroli lääke, CYP3A4),
kerlonilla (beetasalpaaja, CYP1A2), lisinopriilillä (verenpaine lääke), atorvastatiinilla (kolesteroli-
lääke, CYP3A4), määrittelemättömällä verenpaine lääkkeellä, gabapentiinillä (hermokipulääke,

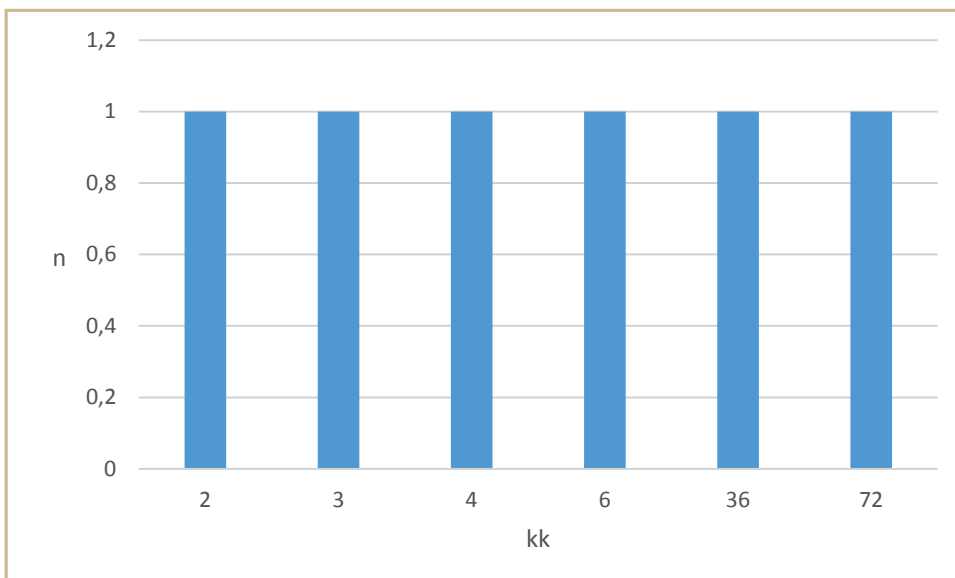
asetyyლისალიჰაპოლა (särkylääke), metformiinihydrokloridilla (diabeteslääke), levotyroksiinillä (kilpirauhashormoni) sekä klonatsepaamilla (bentsodiatsepiini, CYP3A4) oli jokaisella yksi käyttö.

Timjamivalmisteiden käyttö

Yleisimmin timjami oli valmisteissa uutteenä. Valmiste nautittiin joko tablettina (n=3), nesteenä (n=2) tai nestekapselina (n=2). Jokainen vastaaja koki tuotteen käytön olevan aina hyödyllistä. Neljä oli käyttänyt valmistetta enintään kuukauden viimeisen vuoden aikana. Muut olivat käyttäneet valmistetta neljä kuukautta, puoli vuotta tai vuoden. Kun tuotetta käytettiin, sitä käytettiin seitsemästä kerrasta kuukaudessa kolmeen kertaan päivässä (kuva). Elinaikana timjamivalmistetta oli käytetty kahdesta kuukaudesta kuuteen vuoteen (kuva). Yksi henkilö ei osannut sanoa, kauanko oli käyttänyt tuotetta elinaikanaan.

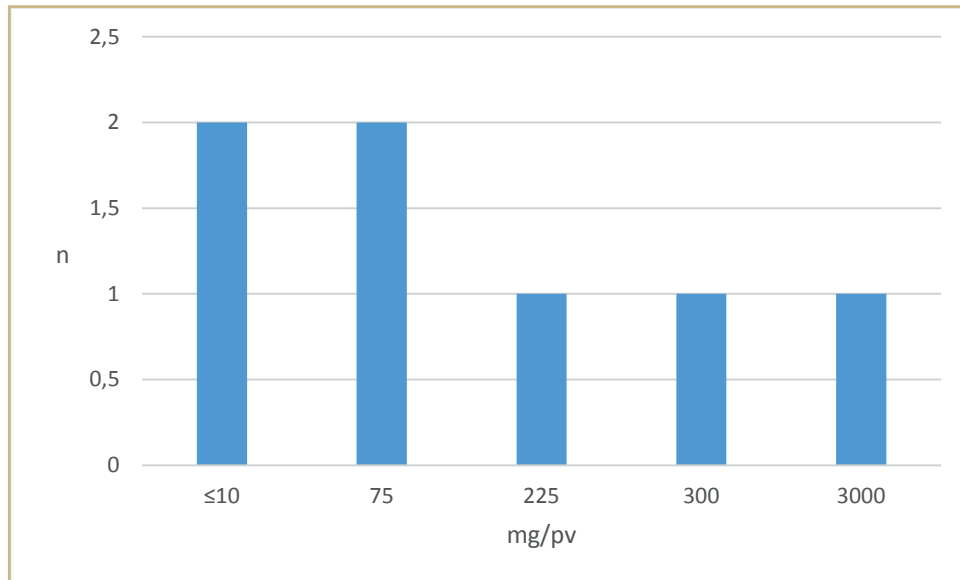


Kuva 18. Päivittaiset käyttökerrat.



Kuva 19. Käyttö elinaikana.

Suurin osa käytti valmistetta ohjeiden mukaan tai vähemmän (n=5). Kaksi käyttäjistä käytti tuotetta ohjetta enemmän. Koska annostusohjeen ylittäneet käyttäjät käyttivät tuotetta, jossa timjami oli osa monen ainesosan valmistetta, sen saanti jäi pienemmäksi kuin pelkästään timjamia sisältävää valmistetta käyttävällä henkilöllä. Käytön mukainen saanti valmisteista käytön aikana vaihteli alle 10 milligrammasta 3 000 milligrammaan päivässä (kuva). Kyseessä on arvio, koska tuotteiden kuiva-ainepitoisuudet voivat todennäköisesti vaihdella eri valmisteiden välillä.



Kuva 20. Timjamin saanti valmisteista.

Yleisimmin timjamivalmistetta käytettiin flunssaan/vilustumiseen (n=3) ja ruoansulatuskanavan toimintaan/vatsavaivoihin (n=3) sekä vastustuskykyyn (n=2). Muita mainittuja syitä timjamivalmisteen käyttöön olivat kurkun tukkoisuus, ihon/hiusten kunto, intiimialueen ongelmat, painonhallinta, nivelet/luusto, sydän/verenkierto, yleiskunto sekä hiivatulehduksen esto.

Käytetyin ravintolisätyyppi oli useita yrttejä sisältävä kapseli (n=4). Tässä timjamin osuus vaikuttavista aineista oli noin 14 %. Timjamin lisäksi kapseli sisälsi muun muassa oreganoa, oliivinlehtiuutetta, kehäkukkaa, kardemummaa sekä neilikkaa. Tuotteista yksi sisälsi pelkästään timjamia. Kaksi käyttäjää käytti valmistetta, joka sisälsi timjamin lisäksi muratinversouutetta ja lakritsinjuuriuutetta. Timjamin osuus oli 35 %.

Johtopäätökset

Timjamivalmisteita koskevia ihmisillä tehtyjä tutkimuksia ei juuri ole. Olisi hyvä tietää myös siitä, millainen vaikutus timjamivalmisteen muodolla (uute, öljy, kuivattu) on ainesosien metaboliaan (Mosele ym. 2014). Vaikuttaa, että vastaajien käyttämien valmisteiden annostusohjeiden mukainen käyttö on turvallista.

Timjamivalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa, mutta tästäkin tarvitaan lisätutkimusta. Kaikki aiheesta löydetty tutkimukset oli toteutettu *in vitro* -asetelmassa. Timjamiuute saattaa vähentää CYP3A4:n aktiivisuutta. Kolme vastaajaa käytti CYP3A4:n kautta metaboloituvaa lääkettä.

Todennäköisesti timjami on terveellä ihmisellä hyvin siedetty. Timjamivalmisteiden vaikuttavat aineet voivat suurina pitoisuuksina toimia pro-oksidantteina (Satooka ym. 2012). Vaikka timjamille ei ole löytynyt varsinaisia sikiölle haitallisia vaikutuksia, WHO (1999) suosittelee välttämään timjamivalmistetta raskauden tai imetyksen aikana varovaisuusperiaatteen mukaan. Timjamiravintolisää käytettiin jonkin verran lievien ja ohimenevien sairauksien hoitoon (flunssaan/vilustumiseen ja ruoansulatuskanavan toimintaan/vatsavaivoihin).

Viitteet

- Amiri H. Essential oils composition and antioxidant properties of three thymus species. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:728065.
- Aristatile B, Al-Assaf AH, Pugalendi KV. Carvacrol Ameliorates the PPAR-A and Cytochrome P450 Expression on D-Galactosamine Induced Hepatotoxicity Rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014;11:118-23
- Aydin S, Basaran AA, Basaran N. Modulating effects of thyme and its major ingredients on oxidative DNA damage in human lymphocytes. *J Agric Food Chem.* 2005;53:1299-305.
- Azirak S, Rencuzogullari E. The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells. *Environ Toxicol.* 2008; 23: 728-35.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*, 3. painos. Lontoo: Pharmaceutical Press 2007;574. Saatavilla: [http://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/HerbalMedicines,Thirdedition-JoanneBarnes\].DavidPhillipsonLindaA.Anderson.pdf](http://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/HerbalMedicines,Thirdedition-JoanneBarnes].DavidPhillipsonLindaA.Anderson.pdf)
- Benourad FI, Kahvecioglu Z, Youcef-Benkada M, ym. Prospective evaluation of potential toxicity of repeated doses of *Thymus vulgaris* L. extracts in rats by means of clinical chemistry, histopathology and NMR-based metabonomic approach. *Drug Test Anal.* 2014;6:1069-75.
- Brahmi Z, Niwa H, Yamasato M, ym. Effective cytochrome P450 (CYP) inhibitor isolated from thyme (*Thymus saturoides*) purchased from a Japanese market. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75:2237-9.
- Domaracký M, Reháč P, Juhás S, ym. Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos in vivo. *Physiol Res.* 2007;56:97-104.
- EMA Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loefl. ex. L., aetheroleum. European Medicines Agency, Lontoo, 2014.
- Fabian D, Sabol M, Domaracká K, ym. Essential oils--their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and effect on intestinal cell viability. *Toxicol In Vitro.* 2006;20:1435-45.
- Fachini-Queiroz FC, Kummer R, Estevão-Silva CF, ym. Effects of Thymol and Carvacrol, Constituents of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil, on the Inflammatory Response. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:657026.
- Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, ym. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine.* 2003;10:334-42.
- Kohlert C, Schindler G, März RW, ym. Systemic availability and pharmacokinetics of thymol in humans. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:731-7.
- Liu Y, Flynn TJ, Ferguson MS, ym. Effects of dietary phenolics and botanical extracts on hepatotoxicity-related endpoints in human and rat hepatoma cells and statistical models for prediction of hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:1820-7.
- Mosele JJ, Martín-Peláez S, Macià A, ym. Study of the catabolism of thyme phenols combining in vitro fermentation and human intervention. *J Agric Food Chem.* 2014;62:10954-61.

Quintieri L, Palatini P, Nassi A, ym. Flavonoids diosmetin and luteolin inhibit midazolam metabolism by human liver microsomes and recombinant CYP 3A4 and CYP3A5 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:1426-37.

Rašković A, Pavlović N, Kvrđić M, ym. Effects of pharmaceutical formulations containing thyme on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:442.

Rubió L, Macià A, Castell-Auví A, ym. Effect of the co-occurring olive oil and thyme extracts on the phenolic bioaccessibility and bioavailability assessed by in vitro digestion and cell models. *Food Chem.* 2014;149:277-84.

Rubió L, Serra A, Macià A, ym. Validation of determination of plasma metabolites derived from thyme bioactive compounds by improved liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;905:75-84.

Satooka H, Kubo I. Effects of Thymol on B16-F10 Melanoma Cells. *J Agric Food Chem.* 2012;60:2746-52.

Stammati A, Bonsi P, Zucco F, ym. Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays. *Food Chem Toxicol.* 1999;37:813-23.

Suntres ZE, Coccimiglio J, Alipour M. The Bioactivity and Toxicological Actions of Carvacrol. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55:304-18.

WHO. Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume I. Geneva. World Health Organization. 1999.

5 Yhteenveto

Mikään kasviravintolisissä käytetty ominainen aine ei ollut käytetyillä annoksilla sellaisenaan myrkyllinen. Lisäksi havaittiin, että vihreä tee- ravintolisissä oli melko kapea turvallisen käytön marginaali. Myös yhteisvaikutusten riski oli huomattava, varsinkin inkivääri- ja peltokorteravintolisien käyttäjillä. On kuitenkin huomattava, että ravintolisien yhteisvaikutuksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta, sillä tutkimuksia ihmisillä on tehty vain vähän. Kasviravintolisia ei juurikaan käytetty sairauksien hoitamiseen – lukuunottamatta nuhakuumeen hoitoa.

Punariisiravintolisiin liittyi lukuisia ongelmia: 1) Niitä käytettiin useinmiten ohjeiden vastaisesti 2) Niiden käyttäjillä oli runsaasti sairauksia ja he käyttivät runsaasti lääkkeitä 3) Vaikuttaa siltä, että punariisiravintolisia käytetään yksinomaisten hoitona korkean kolesterolin hoitoon, vaikka turvallisempia (mm. painonhallinta, ruokavaliomuutokset) ja tehokkaampia (lääkkeet) hoitojakin on käytettävissä 4) punariisiravintolisien käyttäjät raportoivat kohonneita seerumin maksaentsyymi-pitoisuuksia.



RUOKAVIRASTO

Livsmedelsverket • Finnish Food Authority

Ruokaviraston tutkimuksia 1/2019

ISSN 2490-1180

ISBN 978-952-358-000-8 (pdf)

Kannen kuva: ScanStockPhoto