

Derleme / Review

Geliş Tarihi / Received : 12/03/2021

Yayınlanma Tarihi / Published : 31/07/2021

**Sarı Kantaron'a Dair (*Hypericum Perforatum L.*): Morfoloji, Etki Mekanizmaları, Aktivite, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi**

***Fatma Şengül\**, *Melikşah Çakır<sup>2</sup>*, *Beyza Öztürk<sup>3</sup>*, *Ayşe Nur Çakmak<sup>4</sup>*, *Hüsamettin Vatansev<sup>5</sup>***

1. Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
(Sorumlu Yazar: [fsengul@adiyaman.edu.tr](mailto:fsengul@adiyaman.edu.tr); ORCID: 0000-0002-7097-6266)
2. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
3. Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ, Türkiye
4. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye
5. Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**ÖZ**

**Amaç:** Bu derleme St. John's wort olarak bilinen *Hypericum perforatum L.* bitkisi hakkında bilgiler sunmaktadır. *H.perforatum* hakkında pek çok çalışma yapılmış, belirli aktiviteler üzerine derlemeler yazılmış olmasına rağmen literatürde sarı kantaron bitkisini kapsamlı olarak ele alan derlemeye rastlanmamıştır. Bu çalışmada bitkinin morfolojik özellikleri, kimyasal bileşimi, bu bileşiklerin terapötik etkileri, etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri hakkında detaylı bir derleme oluşturulmuştur. Derlememiz bitkiye ait kapsamlı içeriğiyle farklılık ortaya koymayı amaçlamaktadır.

**Metot:** Derleme hazırlanırken sağlık alanında uluslararası çalışmaların yayınlandığı PubMed ve Google Scholar veri tabanları kullanılarak 1992-2021 arasında sarı kantaron hakkında yapılan çalışmalardan faydalanılmıştır.

**Bulgular:** Geçmişten günümüze insanlar bitkilerin tedavi edici özelliklerinden yararlanmıştır. Bitkilerin çeşitli hastalıkları tedavi edici özelliklerinin görülmesi, bilim insanlarını bitkilerin kimyasını araştırmaya yöneltmiştir. Bitkilerdeki biyolojik aktif bileşiklerin ortaya konmasıyla birlikte etken maddeler prelinik ve klinik çalışmalara konu edilmiştir. Bununla birlikte bitkilerin etken maddelerinden ayırışmadan kullanılması da çalışmalarda yer almıştır. Sarı kantaron bitkisi halkımız tarafından terapötik amaçla sıklıkla kullanılan, aynı zamanda pek çok bilimsel araştırmaya konu olmuş, önemli bir bitkidir. *Hypericaceae* familyasına ait olan bitki parlak sarı, sıklıkla üçlü kümeler şeklinde beş petale sahiptir ve yaprakları, minik saydam yağ bezlerine benzeyen delikler içerir. Aktif major bileşenleri hiperisin ve hiperforindir. Sıklıkla, yara ve yanıkların tedavisinde topikal olarak; depresyon, akut ve kronik ağrı tedavisinde ise oral olarak kullanılmaktadır.

**Sonuç:** Sarı kantaron bitkisinin vücuttaki çeşitli metabolik yolları kullanarak pek çok hastalık için terapötik etki potansiyeli sunduğu, bununla birlikte kullanımının ilaç etkileşimleri ve yan etki profili göz önüne alınarak doktor kontrolünde yapılmasının

fayda sağlayacağı ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Bitki-ilaç etkileşimi, Depresyon, *Hypericum perforatum*, Sarı kantaron, St. John's wort.

**About St. John's Wort (*Hypericum Perforatum L.*): Investigation of Morphology, Mechanisms of Action, Activity, Side Effects and Drug Interactions**

**ABSTRACT**

**Objective:** This review provides information about *Hypericum perforatum L.*, known as St. John's Wort. Although many studies have been conducted on *H. perforatum* and reviews have been written on certain activities, no comprehensive review of St. John's wort plant has been found in the literature. Our review reveals a difference in the comprehensive content of the plant. In this study, many studies about St. John's Wort have been scanned and a detailed review has been made on the plant's morphological properties, chemical composition, therapeutic effects, mechanisms of action, drug interactions and side effects of these compounds.

**Methods:** The studies about St. John's Wort plant between 1992 and 2021 were utilized by using PubMed and Google Scholar databases where international studies in the field of health are published.

**Results:** Humans have benefited from the therapeutic properties of plants from past to present. Observing the therapeutic properties of plants for various diseases has directed scientists to search chemistry of plants. Active pharmaceutical ingredients were achieved with the discovery of biologically active compounds from plants. *Hypericum perforatum L.* is one of the plants that has been the subject of many studies. However, the use of herbs without separating the active ingredients has also been included in the studies. John's wort plant is an important plant that is frequently used by our people for therapeutic purposes and has also been the subject of many scientific researches. It is perennial herbaceous plant a belonging to the Hypericaceae family. The bright yellow, star-shaped flowers, often clustered in a trio, have five petals and the leafs contain tiny transparent oil glands resembling perforations. The active components of the plant are hypericin and hyperforin. It is generally used internally in the treatment of acute and chronic pain and externally in the treatment of scars and burns.

**Conclusions:** It has been demonstrating that St. John's Wort plant offers therapeutic effect potential for many diseases by using various metabolic pathways in the body, however, it has been shown that its use will be beneficial under the supervision of a doctor by taking into considering the drug interactions and side effect profile.

**Keywords:** Herb-drug interactions, Depression, *Hypericum perforatum*, St. John's wort.

## **1. GİRİŞ**

Sarı kantaron bitkisi, Hypericum ailesinin 500 türünden biridir. Akdeniz bölgesi Hypericum türleri için çok zengin bir bölge olmakla birlikte Asya ve Amerika da pek çok endemik Hypericum türü için önemli biyoçeşitlilik göstermektedir (Marrelli ve ark. 2020).

Günümüzde kronik hastalıklar için bitkisel ürün kullanımı popüler hale gelmiş olup, sarı kantaron bitkisi de kullanımı artan bitkiler arasında yerini almıştır. *Hypericum perforatum* özellikle hafif-orta şiddette depresyonu olan hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ng ve ark. 2017). İçeriğinde pek çok aktif bileşen bulunduran bu bitki ayrıca antibakteriyel, antinosiseptif, nöroprotektif, yara ve yanık başta olmak üzere bazı cilt rahatsızlıklarında iyileştirici dermal aktivite ve menopoza semptomlarını azaltıcı aktivite gösterdiği de bildirilmektedir ve literatür çalışmaları ile detaylı bir şekilde anlatılmaktadır. Yaygın kullanıma sahip bu bitkinin ilaç etkileşimleri de dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Bitkisel preparatları kullanan bireylerde genellikle kalp rahatsızlıkları, diyabet, hiperlipidemi gibi eşlik eden komorbid hastalıklar olduğundan birey bu konuda uyarılmalı, etkileşim olmayacak şekilde bitkisel preparatın kullanımı sağlanmalıdır (Soleymani ve ark. 2017). Bu derlemenin amacı sarı kantaron bitkisinin morfolojik özelliklerinden terapötik endikasyonlarına, ilaç etki mekanizmalarından ilaç etkileşimlerine, sistemler düzeyinde yan etkilerinden gebelik ve laktasyon dönemindeki kullanımına kadar geniş bir ölçekte literatürü gözden geçirmektir.

## **2. MATERYAL ve METOT**

Bu derlemede sağlık bilimleri alanında yapılan uluslararası çalışmaların yayınlandığı PubMed ve Google Scholar veri tabanlarında 1992-2021 yılları arasında yer alan "*Hypericum perforatum*, St. John's wort, herb-drug interactions" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışma, sarı kantaron bitkisinin morfolojik özelliklerini, kimyasal bileşimini, bu bileşiklerin terapötik etkilerini, etki mekanizmalarını, ilaç etkileşimlerini ve yan etkilerini detaylı bir şekilde içermektedir.

### **3. BULGULAR**

#### ***Bitki Morfolojisi***

Latince adı *Hypericum perforatum* L. olan sarı kantaron bitkisi Hypericaceae familyasına ait, ılıman ve tropik iklimlerde özellikle Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'da dağılım gösteren, kendiliğinden yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Tüm dünyada 500'den fazla ve Türkiye'de ise 108 *Hypericum* türünden biri olan *Hypericum perforatum* L., tedavi edici etkileri uzun yıllardır bilinmekte olan önemli tıbbi bitkilerdendir. St. John's wort, mayasıl otu, yara otu, kılıç otu, binbirdelik otu, koyunkıran, kan otu, kuzukıran gibi farklı isimlerle de anılan bitkinin boyu yaklaşık 50-100 santimetre yüksekliğe ulaşabilmektedir. Parlak sarı renkte, sıklıkla üçlü kümeler şeklinde beş petale (taç yaprak) sahiptir ve bu yapraklar minik saydam yağ bezlerine benzeyen delikler içermektedir (Galeotti, 2017).

Bitkinin farmasötik olarak kullanılan kısımları çiçek başları, yapraklar, açılmamış tomurcuklar ve çiçeklerden oluşan kurutulmuş toprak üstü kısımlarıdır ve *Avrupa Farmakopesi* monograflarında "Hyperici Herba" olarak bildirilmiştir. Bitkinin toplanma zamanı Avrupa'da çiçek açmadan hemen önce veya çiçek açma zamanıdır. Bitki toplandıktan hemen sonra, içerisindeki hiperforin gibi aktif bileşenlerin bozulmasını önlemek için ılık hava şartlarının mevcut olduğu bitki kurutma odasında dikkatlice kurutulmalıdır (Melzer ve ark. 1998).

Bitki içeriğinde farmakolojik olarak oldukça etkili, birbirinden farklı ve kompleks yapıda kimyasal bileşenler bulunmaktadır. Bitki içerisinde bulunan ve sekonder (ikincil) metabolitler olarak bilinen bu kimyasal bileşenler, birbirleriyle sinerjik etki göstererek aktivitenin oluşmasında rol oynarlar.

2001 yılında bitkinin ekstre ve yağının güvenlik değerlendirmesine ilişkin hazırlanan rapora göre, *Hypericum Perforatum* ekstresi, *Hypericum Perforatum'* un kapsüllerinin, çiçeklerin, yaprakların ve toprak üstü kısımlarının bir özüdür. *Hypericum Perforatum* ekstresi hazırlama teknikleri arasında zeytinyağında ezme, maserasyon, dehidrasyon ve titrasyon bulunmaktadır. Propilen, glkol ve butilen gikol ekstraksiyonları da rapor

edilmiştir.

Sarı kantaron preparatlarının en yaygın kullanılan formu, bitkinin toprak üstü kısımlarının hidroalkolik ekstreleridir. Bu ekstre; flavonoidler (kuersetin, rutin, hiperozit, kuersitrin, izokuersitrin, amentoflavon), naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin, protohiperisin, protopsödohiperisin), florglisinoller (hiperforin ve adhiperforin), proantosiyanidinler, prosiyanidinler (prosiyanidin B2), tanen, uçucu yağ ( $\alpha$ -pinen ve diğer terpenler), aminoasitler, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözünen bileşikler (organik asitler, peptitler ve polisakkaritler) olmak üzere pek çok farklı çeşit biyolojik aktif bileşen içerir (Greeson ve ark. 2001; Butterweck ve Schmidt, 2007). Biyolojik olarak aktif major bileşenlerden biri florglisinol türevi olan hiperforin, diğer bileşen ise naftodiantron türevi olan hiperisindir (Nahrstedt ve Butterweck, 1997). Flavonoidler bitkinin toprak üstü kısımlarında bulunur. Flavonoid glikozidi olan kuersetin bileşeni ekstrede %2-4 oranında bulunan ana grup bileşiktir. Hiperozit gibi pek çok flavonoid, kuersetine kıyasla daha az oranda bulunmaktadır. 13,118-biapigenin ve 13',118-biapigenin (amentoflavon) bileşikleri gibi bitkide bulunan biflavonoidler, çiçeklerde ve toprak üstü kısımlarda bulunur. Fenilpropanlar; kafeik asit, para-kumarik asit, klorojenik asit gibi hidroksisinnamik asit türevleridir. Prosiyanidin grubu bileşiklerden de kateşin ve epikateşin ekstrede tanımlanmıştır (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Greeson ve ark. 2001). Hiperforin ve adhiperforin gibi florglisinoller ışığa ve ısıya dayanıksızdır, bitkinin çiçeklerinde ve tomurcuklarında bulunur (Greeson ve ark. 2001). Bitki içeriğinde aminoasit yapısında, sedatif bir transmitter olan  $\gamma$ -aminobutirik asit de bulunmaktadır (Santos ve ark. 1994).

Çok sayıda farklı hypericum ekstraksiyonu mevcuttur ve aktif bileşenler farklı ekstrelerde farklı konsantrasyonlarda bulunur. Bileşenlerin (hiperforin, hiperisin, biapigenin, amentoflavon, kuersetin, kateşin) topikal preparatlardaki gerçek konsantrasyonları; bitkinin coğrafi kökeni, yabancı ekili bitkilerin hasat edilmesi, hasat zamanı (çiçeklenmeden meyve verme zamanına kadar naftodiantronlarda azalma ve florglisinollerde artma söz konusudur), bitki materyalinin taze veya kurutulmuş olması, ekstraksiyon çözücüsünün lipofilikliği, sıcaklığı, güneş ışığına maruz kalma, saklama süresi

ve koşulları olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (Nathan, 2001; Isacchi ve ark. 2007; Wolffe ve ark. 2014).

Son yıllarda sarı kantaron içeren bitkisel ilaçların dahilen (oral yoldan) ve haricen (tentür, yağ vb.) kullanımı dramatik bir şekilde artmıştır, öyle ki en çok tüketilen bitkisel preparat olmuştur (Coppock ve Dziwenka, 2021). Bitkinin halk arasındaki kullanımı sıklıkla; haricen yara ve yanıkların tedavisi, dahilen ise depresyon tedavisi şeklindedir. En yaygın kullanılan topikal preparat, taze veya kuru çiçekler veya bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarından yapılan hypericum yağıdır. Hypericum yağının hazırlanması Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu işlemler sonucu elde edilen ürünün stabilitesi sınırlı olduğu için kahverengi cam şişelerde muhafaza edilmesi gerekir. Işığa kısa süre maruz bırakmak protohiperisini hiperisine dönüştürürken, maruziyet birkaç hafta sürdüğünde hiperisin diğer ürünlere indirgenir ve yağda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Hazırlanmış yağın yakut kırmızısı rengi, hiperisinin lipofilik parçalanma ürünlerinden



**Figür 1.** Hypericum yağının hazırlanması.

kaynaklanmaktadır. Güçlü bir antimikrobiyal ve anti-inflamatuar ajan olan hiperforini yüksek konsantrasyonlarda elde etmek için, hypericum yağı, oda sıcaklığında ışık almayan bir ortamda meyve kapsüllerinden hazırlanabilir ve daha sonra düşük sıcaklıklarda karanlıkta saklanabilir (Maisenbacher ve Kovar, 1992; Schmidt, 2003).

## ***ETKİ MEKANİZMASI***

Sarı kantaron, bitki morfolojisi kısmında belirtildiği üzere hiperisin, hiperforin başta olmak üzere pek çok aktif bileşiğe sahiptir. Bitkide bulunan bu aktif bileşikler farklı etki mekanizmaları ile terapötik aktivitelere katkıda bulunmaktadır. Derlemenin bu bölümünde antidepresan, antinosiseptif, antioksidan, anti-inflamatuar, lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif aktivite üzerindeki etki mekanizmalarına kısaca değinilmiştir. Bitkinin en çok tercih edilme sebeplerinden biri olan antidepresan aktivitenin nörotransmitterler, beta adrenerjik sistem, glutamat döngüsü, iyon kanalları ve diğer bazı yollar ile bağlantısı verilmiştir.

### ***Antidepresan aktivite üzerindeki olası etki mekanizmaları***

Sarı kantaronun antidepresan aktivitesinin mekanizması ve hangi bileşenlerin daha etkin rol oynadığı henüz net olarak açıklanamamıştır. İn vitro çalışmalar, antidepresan aktivitenin hiperisin yoluyla hem MAO-A (monoamin oksidaz A) üzerinden hem de MAO-B enzim inhibisyonu sonucunda gerçekleştiğini göstermektedir. Ama çok düşük bir inhibisyon oluşturabilmek için çok yüksek konsantrasyonlarda hiperisin olması gerektiği ve bu yüksek konsantrasyon seviyelerinde in vivo çalışmaların mümkün olmayacağı anlaşılmış ve antidepresan aktivitenin bu etki mekanizması aracılığıyla oluşamayacağı düşünülmüştür (Bladt ve Wagner, 1994; Gaster ve Holroyd, 2000).

Sarı kantaron ekstresinin bileşenleri, antidepresan etkilerinin araştırılması amacıyla in vitro ve in vivo depresyon modellerinde bağımsız olarak incelenmiş ve ekstrenin bütün olarak ele alınması gerektiği anlaşılmıştır. Öyle ki hiçbir bileşen tek başına bu aktiviteden sorumlu değildir (Butterweck ve Schmidt, 2007). Etki mekanizması için kabul edilen hipotez, beyindeki nörotransmitterler üzerinde, sinaptik aralıktan re-uptakelerinin düzenlenmesi veya nörotransmitter reseptörlerine doğrudan bağlanma ile elde edilen bir etkidir (Nathan, 2001).

Yapılan pek çok çalışmada hiperisin ve hiperforin bileşenlerinin santral nörotransmitter reseptörleri (serotonin reseptörleri, dopamin reseptörleri, adrenerjik reseptörler, asetilkolin reseptörleri, histamin reseptörleri, GABA-A reseptörleri,

benzodiazepin reseptörleri, glutamat-NMDA ve glutamat-PCP reseptörleri, opioid  $\kappa$ , opioid  $\delta$  ve opioid  $\mu$  reseptörleri, nöropeptid-Y reseptörleri) üzerinde  $K_i/IC_{50}$  değerleri sırasıyla 0,5 ve 1  $\mu M$ 'dan yüksek bulunmuştur. Bu sonuç santral nörotransmitter reseptörleri üzerinde bu bileşenlerin etkili olduğu ve antidepresan etkinin oluşmasında bu durumun da rolü olduğunu göstermektedir (Hammerness ve ark. 2003; Müller, 2005). Hypericum karmaşık ve benzersiz bir farmakolojiye sahip olmakla beraber aktivitesinin en güçlü yanları; serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin geri alım inhibisyonunu sağlamasıdır ve bu nedenle seçici olmayan bir geri alım inhibitörü olarak kabul edilebilir (Nathan, 2001).

Sarı kantaronun beta adrenerjik sistem üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada hiperforinden yoksun bir ekstrenin, kültürlenmiş sıçan C6 hücrelerinde  $\beta$ -adrenoreseptör sayısını desipramin ile aynı ölçüde azalttığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada sıçan C6 glioblastoma hücrelerinin hiperforin ve hiperozit ile ve antidepresan desmetilimipramin ile 3 gün süreyle ön inkübasyonunun, beta adrenerjik reseptör ligand bağlanmasında önemli bir azalmaya ve dolayısıyla da azalmış bir cAMP oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Hem hiperforin ve hiperozit gibi sarı kantaron ekstresinin bileşenleri hem de antidepresan olan desmetilimipramin, sıçan glioblastom hücrelerinde  $\beta_2$ -adrenerjik duyarlılığı azaltmıştır. Bu gözlem, depresif semptomların tedavisinde hiperozit ve hiperforinin potansiyel faydasını vurgulamaktadır (Prenner ve ark. 2007).

Sarı kantaronun glutamat döngüsü üzerindeki etkisi onaylanmış ve hiperisin ile ilişkilendirilmiştir. Hiperisin, sıçan serebral korteksinden saflaştırılan sinir terminallerinde konsantrasyona bağlı bir şekilde 4-aminopiridin tarafından uyarılan glutamat salınımını inhibe etmiştir. Daha detaylı incelendiğinde hiperisinin, voltaja bağlı  $Ca^{2+}$  kanalını ve MAP kinaz (mitogen activated protein kinase) aktivitesini baskıladığı ve bu şekilde uyarılmış glutamat salınımını inhibe ettiği öne sürülmektedir (Chang ve Wang, 2010).

Sarı kantaronun iyon kanalları üzerindeki etkisi; hiperforin, hücre içi  $Ca^{2+}$  geçişlerini depolarize ederek hipokampal piramidal nöronlardaki BDNF'nin (brain derived neurotrophic factor) etkilerine benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar, sarı kantaronun



antidepresan etkilerine, BDNF ile bağlantılı benzer bir mekanizmanın aracılık edebileceğini düşündürmektedir (Leuner ve ark. 2013).

Sarı kantaronun hipotalamo-hipofizer adrenal aks üzerindeki etkisi üzerine yapılan son araştırmalar, sarı kantaronun geleneksel antidepresanlar gibi hipotalamo-hipofizer adrenal aks fonksiyonunu kontrol eden genlerin düzenlenmesinde rol oynadığını ve kısmen nöroplastisite ve nörojenez üzerine stres kaynaklı etkileri kontrol ettiğini göstermektedir (Crupi ve ark. 2013).

Depresyonla ilişkili anti-inflamatuar etkilerin mekanizmasında hiperforin, nöropatolojik bozuklukların ilerlemesinde rol oynayan mikroglia süreçlerinin proinflamatuar ve immünolojik tepkilerini azaltmaktadır. Beyindeki immünokompetan hücreler olan mikroglialar aktifleşince oldukça fagositik hale gelir ve nitrik oksit (NO) gibi proinflamatuar aracılar oluştururlar. Nörodejeneratif bozukluklarda aşırı NO üretimi çok önemlidir ve NO üretimindeki inflamatuvar yanıtlardaki anormalliklerin depresyon da dahil olmak üzere bir dizi nöropsikiyatrik bozukluğu destekleyebileceğine dair kanıtlar vardır. Sarı kantaronun (% 50 etanol h/h ile laboratuvar ekstraktı) lipopolisakkarite bağlı NO salımını etkili bir şekilde bastırđıęı gösterilmiştir ve hiperforin, 0.25 ila 0.75 µM arasındaki konsantrasyonlarda bu etkiden sorumlu bileşik olarak tanımlanmıştır (Kraus ve ark. 2010).

### ***Antinosiseptif aktivite üzerindeki olası etki mekanizmaları***

Ağrı mekanizmasında etkili bileşenleri tespit etmek üzere yapılan çalışmalarda hiperisinler, hiperforinler ve flavonoidlerin etkiden sorumlu temel unsurlar olduğu bulunmuştur (Agostinis ve ark. 2002). Sarı kantaron bitkisi bileşenlerinin ağrı mekanizmasındaki etkilerinin incelendiği çalışmalarda hiperisin ve hiperforinin ağrı eşiğini artırmak için farklı yollar izlediği gösterilmiştir. Antinosiseptif aktivitede her iki bileşen de eşiş derecede rol oynamaktadır; hiperforin, opioide bağlı bir yolu aktive ederek artan ağrı eşiğini düşürürken hiperisin, protein kinaz C (PKC)'yi bloke eden bir yolla artan ağrı eşiğini düşürmektedir (Galeotti ve ark. 2010).

### ***Antioksidan aktivite üzerindeki olası etki mekanizmaları***

Hiperforinin antioksidan aktivitesi de tanımlanmıştır (Meinke ve ark. 2012). Genel olarak oksidatif stresin nöropati modellerinde sinir hasarını indükleyen önemli bir patolojik süreç olduğuna inanılmaktadır. Geniş kullanımlarına ve klinik etkinliklerine rağmen, şimdiye kadar mevcut olan antioksidanlar nöropatik ağrıya yalnızca hafif ila orta derecede ağrı kesici etki sağlayabilirken sarı kantaronun seçici bir antioksidan aktivite yoluyla ağrı eşliğini artırması olası görünmemektedir (Galeotti, 2017).

### ***Anti-inflamatuar aktivite üzerindeki olası etki mekanizmaları***

Hiperisin ve psödohiperisin, PKC'nin güçlü ve seçici inhibitörleridir. PKC izoenzimlerinin indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) dahil olmak üzere çeşitli inflamasyon genlerinin ekspresyonunda rol oynadığını gösterilmiştir. Nitrik oksit, akut ve kronik ağrıya rol oynayan moleküldür. iNOS gen ekspresyonunun indüksiyonu, ağrı ve inflamasyon modülasyonunda rol oynayan iki ana faktöre [NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B) ve STAT-1 (Signal transducers and activators of transcription)] bağlıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalar, standardize sarı kantaron ekstrelerinin iNOS üretimini azalttığını göstermiştir (Kubin ve ark. 2005; Miclescu ve Gordh, 2009; Kleinert ve ark. 2010). Bazı raporlar, sarı kantaronun anti-inflamatuar etkilerini, PKC'nin inhibisyonunun yanı sıra NF- $\kappa$ B aktivasyonunun inhibisyonuna ve STAT-1'in azalmasına bağlamaktadır (Bork ve ark. 1999; Tedeschi ve ark. 2003).

### ***Lipit peroksidasyonu üzerindeki olası etki mekanizmaları***

Sarı kantaronun standardize ekstresinin sıçan beyinde enzimatik ve non-enzimatik lipit peroksidasyonuna karşı koruma, NADPH bağımlı lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve serebral korteks mitokondrilerinde enzimatik olmayan Fe<sup>2+</sup> / askorbat bağımlı lipit peroksidasyonunu önleme yeteneğine sahip olduğu da belirtilmiştir. Lipit peroksidasyon inhibisyonunun, ekstrenin NADPH ve Fe<sup>2+</sup> / askorbat tarafından üretilen serbest radikaller üzerindeki temizleme etkisinin sonuçları olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sarı kantaronun etanolik ekstresiyle yapılan tedavinin, Alzheimer hastalığında amiloid aracılı toksisiteyi azaltarak mikroglyal yaşayabilirliği eski haline getirebileceği veya

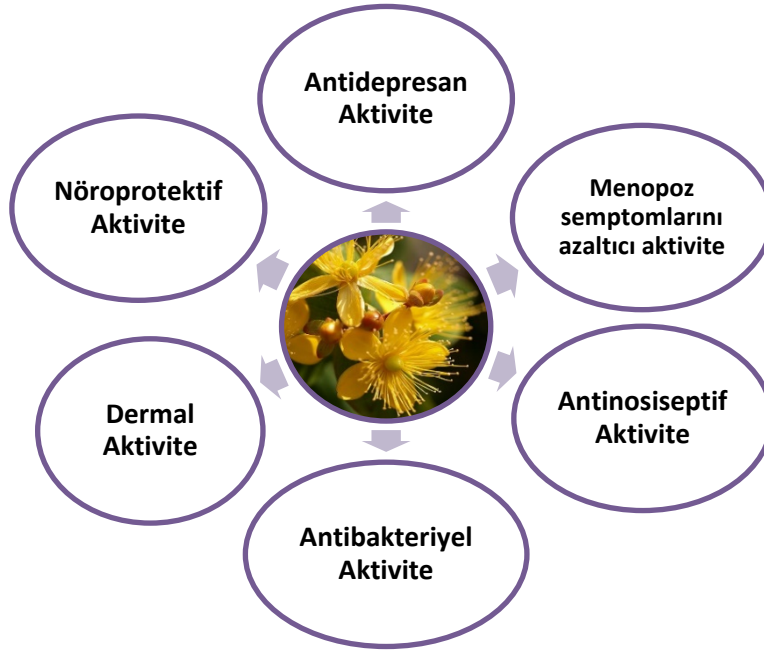
iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (Benedí ve ark. 2004).

### **Nöroprotektif aktivite üzerindeki olası etki mekanizmaları**

*Hypericum perforatum*'un nöroprotektif aktivitesi de diğer bileşiklerle birlikte araştırılmıştır. Örneğin, bromokriptin isimli ilaç in vivo olarak güçlü nöroprotektif ve serbest radikal süpürücü etkiye sahiptir. Parkinson hastalığının tedavisinde de yaygın olarak kullanılır. Bromokriptin monoterapisinin çeşitli olumsuz etkileri nedeniyle Mohanasundari ve ark. (2006), bromokriptin ve *H. perforatum* alkolik ekstresinin farelerde bir nörotoksin olan MPTP'ye karşı kombine etkisini değerlendirmiştir. *H. perforatum* özütü ve tek başına bromokriptin, lipid peroksidasyonunu düşürmüştür ( $p < 0.05$ ). Fakat kombine tedavi, diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar ortaya çıkarmıştır ( $p < 0.05$ ) (Mohanasundari ve ark. 2006; Oliveira ve ark. 2016).

### **TERAPÖTİK ENDİKASYONLAR**

*H. perforatum* özleri ile yapılan birçok in vivo ve in vitro çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar en çok psikiyatrik etkileri üzerine yoğunlaşsa da birçok kullanım alanı bilinmektedir. Bu derlemede depresyon, ağrı, cilt lezyonları, menopoz ve bakteriyel enfeksiyonlar üzerine olan etkileri ile nöroprotektif etkileri incelenmiştir ve konu edinilen başlıklar Şekil 2'de özetlenmiştir. Değerlendirilen aktiviteler için endike dozlar ve uygulama yolları Tablo 1'de verilmiştir.



**Figür 2.** *H. Perforatum*'un terapötik endikasyonları.

### ***Antidepresan Aktivite***

*H. perforatum* günümüzde, hafif ve orta şiddetteki depresyon hastalarında ayaktan tedavi şeklinde kullanılan tıbbi bir bitkidir. Bazı AB ülkelerinde bu endikasyon ile reçete edilirken, başka ülkelerde bitkisel takviye olarak satılmaktadır (Shakya ve ark. 2019). *H. perforatum* bu etkisini içinde bulunan hiperisin, hiperforin ve flavanol glikozitleri sayesinde, nörotransmitterler üzerinden özellikle de serotonin, dopamin, noradrenalin, glutamat ve gama-aminobütirik asidin geniş spektrumlu inhibisyonuna aracılık ederek sağlamaktadır (Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019).

2015 yılında yayınlanan çalışmada, 1592 hasta üzerinde, çeşitli ticari preparatlar kullanılarak yapılan 25 klinik çalışmanın sonuçları derlenmiştir. Kullanılan bütün preparatlar aktif madde olarak *H. Perforatum*'un alkol özütlerini içermektedir. Bu ekstrenin hastalara verilen günlük doz aralığı 300-900 mg arasında olup, tedavi planı 4 haftalık periyotlar şeklinde ayarlanmıştır. İstisnalar hariç çift kör çalışmaların 15'i plaseboya karşı, 10'u ise tedavi şekillerine özellikle amitriptilin, imipramin ve maprotiline

karşı yapılmıştır. Çalışmaların çoğu değerlendirmek için Hamilton Depresyon Skalası'nı (HAM-D) kullanmıştır. Araştırmacılar standart sentetik antidepresanlar ile *H. Perforatum*'u karşılaştırdığında etkilerini eşdeğer olarak bildirmişlerdir. Özellikle orta dereceli depresyonda, ayaktan tedavide kullanılması görüşüne katılmışlardır (Harrer ve Schulz, 1994).

Randomize, çift kör, hafif-orta depresyonlu 263 hasta ile yapılan çalışmada, 106 hasta günde 3 kez 350 mg *H. perforatum* ekstresi, 110 hasta günde 100 mg imipramin (50 mg, 25 mg ve 25 mg bölünmüş üç doz şeklinde) ve 47 hasta da 8 hafta süreyle plasebo kullanmıştır. Düşük doz imipramin, yüksek doz *H. perforatum* ekstresi ile karşılaştırıldığında yaklaşık aynı etkiye sahip bulunmuştur. Hafif orta derece depresyon hastalarında ise ekstre, plaseboya göre çok daha etkili bulunmuştur (Philipp ve ark. 1999).

ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases) kriterlerine göre hafif-orta derecede depresyonu olan 348 hastayı içeren bir çalışmada, 6 hafta boyunca, hastalar üç gruba bölünerek gruplara sırasıyla 0,17 mg, 0,33 mg ve 1 mg hiperisin içeren *H.perforatum* tabletleri günde üç kez verilmiştir. Tedavi sonunda HAM-D skorlarında belirgin düşüş olup, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında yanıt oranları sırasıyla %62, %65 ve %68 olarak açıklanmıştır. Araştırmacılar bu çalışma sonunda hiperisinin doza bağımlı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (Lenoir ve ark. 1999).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada menapoza bağlı ruhsal vejetatif semptomları olan 179 kadın hastaya *H. perforatum* ve *Cimicifuga racemosa* (Siyah yılankökü otu) preparat kombinasyonu ve plasebo 6 hafta boyunca verilmiştir. Kombinasyon preparatının plaseboya kıyasla çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (Barnes ve ark. 2001).

Günümüzde en çok kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve essitalopram) karşı *H. perforatum* standardize ekstrelerinin etkinliği incelenmiş ve bunların sonucunda ekstrenin plaseboya göre daha etkili, sentetik antidepresanların birçoğuyla da aynı etkiye ve daha az yan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada da *H. perforatum* ekstreleri depresyon

tedavisinde fluoksetin, sertralin ve diğerk önde gelen antidepresan ilaçlar gibi ilaç muadilleri kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (Özbek ve ark. 2019; Shakya ve ark. 2019).

### **Antinositif Aktivite**

*H.perforatum*'un yara iyileştirici ve anti-inflamatuar özellikleri bitkinin en belirgin özellikleri arasındadır ve inflamatuvar durumlardan iyileşmenin bir sonucu olarak *H.perforatum*'un ağrı giderici aktivitesi geniş bir şekilde tanımlanmıştır. Bu özelliğe ek olarak, geleneksel kullanımlar ve bilimsel çalışmalar, *H.perforatum*'un ağrı eşliğini düzenleme, akut ve kronik ağrı durumlarında analjezi sağlama yeteneğini de tanımlamaktadır (Galeotti, 2017).

*Allium sativum*, *Verbascum thapsus* ve *Calendula officinalis* yaprakları ile birlikte kulak damlası olarak kullanılan *H.perforatum*'un akut orta kulak iltihabı olan çocuklarda kulak ağrısı skorunu iyileştirdiği görülmüştür (Sarrell ve ark. 2001).

Herpes cilt lezyonları olan 149 hasta üzerindeki prospektif, randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, bakır sülfat ve *H.perforatum* içeren topikal bir formülasyonun akut ağrı dahil olmak üzere çeşitli semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (Clewel ve ark. 2012).

Cerrahi doğum yapan 144 kadın üzerinde yapılan randomize, çift kör bir klinik çalışmada, *H.perforatum* içeren merhem kullanılması ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Samadi ve ark. 2010).

*H.perforatum* ve çarkıfelek çiçeğinin (passion flower) menopoz semptomları üzerindeki etkilerini incelemek üzere 59 kadının dahil olduğu karşılaştırmalı bir çalışmada, *H.perforatum* tabletlerinin (480 mg/gün) oral uygulamasının baş ağrısı dahil menopozun erken dönem semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Fahami ve ark. 2010).

Kronik ağrı için yapılan bazı prelinik çalışmalar, *H.perforatum*'un nöropatik ağrıyı iyileştirme yeteneğini göstermiştir. Doz-yanıt çalışmaları *H.perforatum* standardize kuru ekstrelerinin (% 0,32 hiperisin, %0,42 hiperforin) sinir lezyonlarında ve bazı toksik ajanlar ile nöropatik ağrı oluşturulan rat ve fare modellerinde antihiperaljezik aktivitesini göstermiştir (Galeotti ve ark. 2010).

Bir çalışmada *H.perforatum* ekstresinin analjezik dozu (% 0,3 hiperisin, %3,2 hiperforin), formalin testinde akut morfin uygulamasının antinosiseptif etkisini önemli ölçüde artırmıştır. Başka bir çalışmada *H.perforatum* kuru ekstresinin (% 0,3 hiperisin, % 4,2 hiperforin) analjezik olmayan çok düşük dozlarının (1,5 mg/kg) farede morfin antinosisepsiyonunu artırdığı ve uzattığı bildirilmiştir (Uchida ve ark. 2008; Galeotti ve ark. 2014).

Bir vaka raporunda, trigeminal nevraljisi olan 53 yaşında kadın hasta ağrısını hafifletmek için *H.perforatum*'un homeopatik preparatını kullanmış ve bu preparat ağrısını önemli ölçüde azaltmıştır. Hasta sadece bu preparatı almış olup hastaya başka tedavi yaklaşımı uygulanmamıştır. Hasta homeopatik preparatı bırakır bırakmaz atakları yeniden başlamış ve preparatın yeniden başlatılması ile ağrının azalması sağlanmıştır (Galeotti ve ark. 2010).

Ağrı aktivitesi üzerine bildirilen bu sonuçların aksine, ağrılı polinöropati şikâyeti olan 54 hastada (18'i diyabetik olan, 29'u diyabetik olmayan toplam 47 hasta çalışmayı sonuna kadar tamamlamıştır) randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz klinik çalışmada negatif sonuçlar bildirilmiştir. Hastalara beş hafta boyunca günlük olarak bir tabletinde 0,9 mg hiperisin içeren üç tablet *H.perforatum* (% 0,3 hiperisin) veya plasebo verilmiş olup, daha sonra diğer tedaviye geçilmiştir. Dört ağrı semptomu (sürekli ağrı, bıçak saplanması benzeri ağrı olayları, dokunma ile uyarılan ağrı ve basınca bağlı ağrı) değerlendirilmiş ve ağrı indeksinde önemli farklılıklar kaydedilmemesine rağmen tedavi grubundan 9 kişi, plasebo grubundan 2 kişi ağrısının tamamen geçtiğini belirtmiştir (Sindrup ve ark. 2001).

Ağrı azaltıcı aktivitenin bulunmadığına dair bir başka kanıt ise premenstrual sendromun tedavisinde *H.perforatum*'un (900 mg /gün ekstresi) etkinliğini değerlendirmek için 36 kadın üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü, çapraz çalışmadan gelmektedir. Bitkisel ilacın ağrıya bağlı semptomlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmaksızın fiziksel ve davranışsal semptomları iyileştirme yeteneği gösterilmiştir (Canning ve ark. 2010).

Preklinik çalışmalarda ve vaka raporunda gözlenen ağrı giderici aktiviteyi doğrulamak ve bu bitkisel ilacın nöropatik ağrı için klinik terapötik bir bakış açısı oluşturup oluşturmayacağını açıklığa kavuşturmak için *H.perforatum*'un ek klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır (Galeotti, 2017).

### ***Dermal Aktivite***

Cerrahi doğum yapan 144 kadın üzerinde yapılan randomize klinik çalışmada, *H.perforatum* içeren merhem tedavi grubuna 16 gün boyunca günde 3 kez uygulanmıştır. Plasebo grubuna aynı sıklıkla uygulama yapılmış olup kontrol grubunda ise postoperatif herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Plasebo grubunda yara iyileşmesi ve skar oluşumu açısından kontrol grubundan bir fark gözlenmemiştir. Doğum sonrası 40. günde plasebo ve kontrol gruplarına kıyasla tedavi grubu tarafından anlamlı derecede düşük düzeyde ağrı ve kaşıntı bildirilmiştir. Bu çalışma, *H. perforatum*'un cerrahi yaraların tedavisinde olumlu etkisi olduğunu pratik olarak doğrulamaktadır (Samadi ve ark. 2010).

Atopik dermatit tedavisinde istenilen anti-inflamatuar ve antibakteriyel aktivite, keratinosit farklılaşmasının uyarılması ve kaşıntıların yatıştırılmasıdır. *H. perforatum* özü bu talepleri karşılamak için oldukça uygun görünmektedir; bununla birlikte çok sayıda bileşen içeren bitkisel ekstrelerin atopik cilde uygulanması, hassasiyet açısından daha fazla risk içerir. Hiperforin, *H. perforatum*'un diğer bileşenlerine kıyasla daha az fotosensitizasyon riski taşımaktadır.. Bu sebeple de flavonoidler ve hiperisin bakımından fakir, ancak hiperforin ile zenginleştirilmiş kremin etkinliği subakut atopik dermatit tedavisi için plaseboya kıyasla değerlendirilmiş ve plasebodan önemli ölçüde üstün olduğu görülmüştür (Wölfle ve ark. 2014).

*H. perforatum*'un içeriğinde bulunan hiperforin, T hücreleri üzerinde anti-inflamatuar etki gösterir ve keratinosit farklılaşmasının uyarır. Bir olgu serisinde, plak tipi sedef hastalığı olan 10 hasta *H. Perforatum* merhem ile tedavi edilmiş ve hastaların vücudunun bir tarafına hypericum merhem diğer tarafına plasebo merhem günde 2 kere olmak üzere 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Sonuç olarak hypericum merhemi, hafif plak tipi sedef hastalığında PASI (Psoriasis Area Severity Index) skorlarını önemli ölçüde



düşürmüştür, ancak daha kesin bir sonuç elde etmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (Najafizadeh ve ark. 2012).

Herpes simpleksin *H.perforatum* ile tedavisinde, hiperisinlerin protein kinaz C'yi inhibe ettiği özellikle UV veya görünür ışıkla kombine edildiğinde viral replikasyonu baskıladığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, depresyon tedavisinde kullanılan 900-1800 mg %70 etanolik *H.perforatum* ekstresinin oral uygulaması için herpes simpleks 1 ve 2'ye (herpes labialis ve herpes genitalis) karşı klinik etkinlik de bildirilmiştir. Sırasıyla 94 ve 110 hasta ile yapılan iki bağımsız çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma, semptom skorlarında (ağrı ve kaşıntı, kabarcık sayısı ve etkilenen alanın büyüklüğü gibi öznel semptomlar) oldukça anlamlı farklılıklar gösterilmiştir (Wölfle ve ark. 2014).

### ***Menapoz Tedavisinde Etkileri***

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada tedavi grubu iki ay boyunca günde üç kez 270-330 µg *H. perforatum* (n = 40) almış olup diğer grup plasebo (n = 40) tablet aldı. *H. perforatum* grubunda sıcak basma sıklığı ve şiddeti ile Kupperman skalası skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (p <0,001). Ek olarak, depresyon yoğunluğu *H. perforatum* grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı. Bu çalışma sonucunda *Hypericum perforatum*'un, menopoz sonrası kadınlarda sıcak basmaları, menopoz semptomları ve depresyonu azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Eatemadnia ve ark. 2019).

### ***Antibakteriyel Aktivite***

Vajinal bölgede bakteriyel büyümenin inhibisyonunu test eden bir çalışmada *Lactobacillus acidophilus* hariç diğer suşlar için inhibisyon kaydedilmiştir. *L. acidophilus* normal vajina florasında bulunduğu için *H.perforatum* yağı ile hazırlanan merhemlerin vajinal florayı bozmayacağını ve antibakteriyel krem olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir. (Bu suşlar: *Streptococcus pyogenes* (iki suşu), *Streptococcus viridans*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella catarrhalis* ve *Lactobacillus acidophilus*). Başka bir çalışma, etanolü ekstrenin sulu ekstreden daha iyi bir antibakteriyel etkiye sahip olduğunu ve etanolü ekstrenin anti-stafilokok aktivitesinin,

MSSA (metisiline duyarlı *S. aureus*) suşlarına oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Saddiçe ve ark. 2010).

Hiperforinin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Corynebacterium diphtheriae* gibi bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Oliveira ve ark. 2016; Delcanale ve ark. 2020).

### **Nöroprotektif Aktivite**

Bitkinin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Özellikle hiperforinin nörotransmitter geri alım inhibitörü etkisi, hücre içi sodyum ve kalsiyum seviyelerini artırması, NMDA reseptör antagonisti olması gibi özellikler, nörodejeneratif hastalıklarda önleyici olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Ayrıca yapılan in vitro çalışma ile hiperforinin amiloid- $\beta$  plaklarını parçalama özelliği olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç hiperforinin özellikle Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilceğini göstermesi açısından son derece önemlidir (Özbek ve ark. 2019).

**Tablo 1.** Sarı kantaronun terapötik etkinliği için endike doz ve uygulama yolları.

<b>Aktivite</b>	<b>Endike doz (mg/gün)</b>	<b>Endike uygulama yolu</b>
Antidepresan	300-900	Oral
Antinosiseptif	480-900	Oral
Antimezapozal	0,8-0,9	Oral
Dermoprotektif	900-1800	Oral*

*\*Farklı formülasyonlarda topikal kullanımı da mevcuttur*

## **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

Bitkisel ürün ve diyet takviyelerinin kullanımı tüm dünyada son derece yaygındır. Düzenli olarak reçeteli ilaç alan yetişkinlerde yapılan bir araştırmada, %18,4'ünün en az bir bitkisel ürün veya yüksek doz vitamin takviyelerini reçeteli ilacıyla birlikte kullandığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu kişilerin %61,5'i kullandıkları konvansiyonel olmayan tedavileri doktorlarına açıklamamıştır.

### ***Etkileşime giren ilaç ve ilaç grupları***

Antikoagülanlar, antikonvülzanlar, anti-HIV ilaçlar, antidepresanlar, immünsüpresan ajanlar, antimikrobiyal ilaçlar, hipoglisemik ilaçlar ve oral kontraseptifler olmak üzere piyasada bulunan çoğu ilaç sitokrom P450 (CYP) enzimleri ve/veya P-glikoproteinler için substrat olup bu etkileşimler, terapötik etkinin kaybı nedeniyle potansiyel bir tehlike oluşturmaktadır (Galeotti, 2017). Sarı kantaronun en fazla etkileşime girdiği ilaçların siklosporin, loperamid, nefazodon, oral kontraseptifler, paroksetin, sertralin, teofilin, venlafaksin ve varfarin olduğu 1999-2000 yıllarındaki çalışmalarda yayınlanmıştır. Sarı kantaron, ilaçları metabolize eden enzimleri indükte ederek bu etkileşimlere neden olmaktadır. Sarı kantaronla beraber kullanıldığında etkinlikleri düşen ilaçlar şunlardır: Siklosporin, etinilöstradiol, desogestrel, oral kontraseptifler, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, midazolam, nifedipin, proteaz inhibitörleri, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, varfarin, trisiklik antidepresanlar (Hammerness ve ark. 2003, Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019). Etkileşime giren ilaç etken maddeleri, etken madde özellikleri ve etkileşme sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Sarı kantaron bitkisinin ilaç etkileşimleri tablosu.

<b>İlaç etken maddesi</b>	<b>Etken madde özellikleri</b>	<b>Etkileşme sonucu</b>
Etinilöstradiol (Zhou ve ark. 2004)	Kontraseptif ilaçların major komponentidir. Aynı zamanda postmenapozal hormon replasman tedavisinde de kullanılmaktadır. CYP3A4 enzimiyle metabolize olmaktadır.	CYP3A4 indükleyicisi olan sarı kantaron ile etkileşime girme olasılığı çok yüksektir. Özellikle de istenmeyen östrojenik etkilerden kaçınmak için östrojen seviyeleri düşük preparatlar kullanıldığında kontraseptif etkiyi bozabilmektedir.
İbuprofen (Bell ve ark. 2007a)	Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçtır.  CYP2C9 ile metabolize olmaktadır.	Plazma konsantrasyonu azalmaktadır.
İvabradin (Zhou ve Lai, 2008)	Pacemaker aktivitesini azaltır ve kalp atımını yavaşlatır.  CYP3A4 ile metabolize edilir	İvabradin ile birlikte 900 mg sarı kantaron alan bir grup hastada ivabradin yarılanma ömrünün kısaldığı ve kan konsantrasyonlarının düştüğü gözlemlendi.
Steroidler (Bell ve ark. 2007b)	CYP3A4'ü güçlü olarak indüklerler ve temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilirler.	Plazma konsantrasyonu azalmaktadır.
Statinler (Sugimoto ve ark. 2001)		Yapılan çalışmalarda plazma pravastatin konsantrasyonunu düşürmediği, simvastatinin ise konsantrasyonunu düşürme eğilimi gösterdiği rapor edilmiştir.
Siklosporin (Barone ve ark. 2000)	İmmüsupresif bir ajandır.  P-glikoprotein ve CYP3A4'ün bir substratıdır.	Sitokrom enzimlerinin indüksiyonu ve P-glikoproteinleri aracılığıyla plazma konsantrasyonunda azalma olmaktadır. Sarı kantaron + siklosporin uygulanan

Takrolimus (Bolley ve ark. 2002)		bir grup hastada siklosporin seviyeleri %25-62 aralığında iken, kullanılmayan bir başka grupta %187 olarak tespit edilmiştir.
Varfarin (Yue ve ark. 2000; Jiang ve ark. 2004)	Antikoagülan bir ilaçtır.	Antikoagülan etkinin kaybı söz konusudur; rasemik varfarinin farmakolojik etkisinde önemli azalma olmaktadır. Kombine kullanımının en sık gözlenen yan etki INR değerinde azalmadır.
Gliklazid (Izzo ve Ernst, 2001)	Hipoglisemik bir ajandır.	Sitokrom enzimlerinin indüksiyonu ve P-glikoproteinleri aracılığıyla plazma konsantrasyonunda azalma olmaktadır.
Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazol (Wang ve ark. 2004)	Proton pompası inhibitörleridir.	CYP2C19'un indüksiyonu aracılığıyla plazma konsantrasyonlarında azalma olmaktadır.

Tabloda özetlenen ilaçların dışında da pek çok ilaç sarı kantaronla etkileşme potansiyeline sahiptir. Örneğin; sarı kantaron, imitanibin eliminasyon yarılanma ömrünü kısaltmıştır ve maksimum konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. İrinotekanın aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu ise %42 azaltmıştır. Sonuç olarak topoizomeras inhibitör kemoterapisi alan kanser hastaları sarı kantaron ürünlerinin tüketiminden kaçınmalıdır (Zhou ve Lai, 2008). Konvansiyonel antidepresanlarla kombine edildiğinde ise aditif etki oluşturarak serotonin seviyelerinin aşırı artmasına sebep olduğu ve bazı vakalarda serotonin sendromu gözlemlendiği bildirilmiştir (Zhou ve ark. 2004).

Sarı kantaron, epilepsili hastalarda yaklaşık %7 oranında kullanılan popüler bir bitkisel üründür. Bulgular sarı kantaronun karbamazepinin metabolizmasını ve klirensini indüklediğini göstermektedir. Ve yapılan çalışmalar sarı kantaronun CYP2C19'u için bir indükleyici olduğunu ve fenitoin klirensini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.

Klinisyenler sarı kantaron ile fenitoin gibi CYP2C19 substratı olan ilaçların kombinasyonundan kaçınmalıdır (Zhou ve Lai, 2008). Tek bir sarı kantaron dozu digoksinin farmakokinetiğini değiştirmezken çok dozlu tedaviden sonra digoksinin değişmiş farmakokinetiğinin, bağırsak P-glikoproteinini indüklenmesinden kaynaklandığı düşünölmektedir. Böylelikle digoksin emilimini azaltıp etkisini inhibe etmektedir (Mueller ve ark. 2004). İlave olarak sarı kantarondaki tanninlerin demir emilimini azaltabileceği akılda tutulması gereken bir diğer önemli noktadır (Hammerness ve ark. 2003).

Sarı kantaron bitkisi, ilaç etkileşimleri ile kullanılan ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltarak istenilen etkinin oluşmasına engel olmaktadır. Bu sebeple, başka ilaçlarla beraber kullanılacağı zaman şu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:

-Oral kontraseptif (OKS) kullanan genç kadınlarda bir hafta kadar kısa süre sarı kantaron kullanımında intermenstrual kanamalar bildirilmiştir. Yine OKS ve sarı kantaronu birlikte kullanan az sayıdaki kadının gebe kaldığı rapor edilmiştir. Düşük doz progesteron ya da sadece progesteron içeren kontraseptif ilaçlar ile ilgili kanıtlar mevcut değildir. Fakat östrojen ile etkileşiminden dolayı OKS kullanan kadınlar sarı kantaron kullanımına karşı uyarılmalıdır.

-Siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresan ilaç alan hastalar, organ reddi riskinden kaçınmak için sarı kantaron tüketmemelidirler.

-Varfarin ile kullanımında sarı kantaron kullanımı sonlandırıldığında veya varfarin dozu artırıldığında antikoagölan aktivite düzelmektedir.

-Diyabet hastaları, gliklazidin etkisinin azalmasına bağlı oluşabilecek olası belirtilerin değerlendirilebilmesi için yakından izlenmelidir.

*H. perforatum*, ilaç eliminasyonundan sorumlu adenosin trifosfata bağımlı bir ilaç taşıyıcısı olan P-glikoproteinini aktivitesini artırmaktadır ayrıca yüksek dozlarda ilaçların metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimlerini aktive etmektedir (Galeotti, 2017). Antikoagölanlar, antikonvölzanlar, anti-HIV ilaçlar, antidepresanlar, immünsüpresan ajanlar, antimikrobiyal ilaçlar, hipoglisemik ilaçlar ve oral kontraseptifler,

CYP'ler ve/veya P-glikoprotein için substratlar olup, etkinin kaybı nedeniyle potansiyel tehlike oluşturmaktadır (Borrelli ve Izzo, 2009; Chen ve ark. 2012). Bu nedenle *H. perforatum*'un başka ilaç tedavileri ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Hekim tarafından kombine tedavi verilecekse mutlaka ilave edilen ilaçların dozları ayarlanmalıdır.

### ***İlaç etkileşimi mekanizmaları***

Sarı kantaron monoterapi olarak kullanıldığında güvenli olmasına rağmen, başka ilaç tedavileri ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Sarı kantaron, özellikle reçetesiz satılan diğer geleneksel ilaçlarla birlikte kullanıldığında bitki ilaç etkileşimleri için potansiyel oluşturur (Galeotti, 2017).

Sarı kantaronun CYP3A4 ve P-glikoprotein üzerine etkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. CYP3A4 farmakolojik ilaçların %50'sinin metabolizmasında görev alan bir enzim ailesidir. Bu nedenle CYP3A'yı etkileyen ajanlar pek çok terapötik ajanın farmakokinetiği ve dolayısıyla klinik etkinliğini değiştirme potansiyeline sahiptir (Whitten ve ark. 2006). Sarı kantaronun CYP3A4'ü akut dönemde inhibe ettiği, tekrarlı dozlarda ise indüklediği gösterilmiştir (Hammerness ve ark. 2003).

Sarı kantaronun antidepresan olarak önerilen dozundaki (500-1800 mg/gün) ekstreleri çeşitli sitokrom P450 enzimlerinin güçlü aktivatörleridir. Böylelikle tedavide birlikte kullanılan ilaçların metabolizmalarını artırmakta ve plazmadaki düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca sarı kantaron, ilaç eliminasyonundan sorumlu ATP bağımlı bir ilaç taşıyıcısı olan P-glikoproteinini aktivitesini de artırmaktadır (Galeotti, 2017).

Sarı kantaron içindeki etken maddeler intestinal çoklu ilaç direnci 1 gen ekspresyonunun (MDR1, ABCB1), intestinal ve hepatik CYP3A4'ün ve diğer sitokrom izoformlarının indüksiyonu yoluyla ilaçların intestinal emilimlerinde ve biyoyararlanımlarında belirgin azalmaya aracılık etmektedir. Rengelshausen ve arkadaşları tarafından vorikonazol ile yapılan ve bitki-ilaç etkileşimini araştıran çalışma, ilaçla birlikte uygulanan sarı kantaronun kısa vadede ilaç metabolizmasını inhibe ettiğini ancak uzun vadede bir indükleyici olabileceğini göstermiştir. Bu durum sarı kantaronun karmaşık uyarıcı ve anti-uyarıcı etkilerinin bir sonucudur (Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019).

### ***Hiperforin ve ilaç etkileşimi***

Günlük dozu <1 mg hiperforin içeren ekstrelerle CYP3A4 veya P-glikoprotein substratı olan ilaçların major etkileşim oluşturması daha az olasıdır. Yine de düşük dozlarda bile etkileşim riski göz ardı edilmemelidir (Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019).

Klinik çalışmalar, sarı kantaronun enzim indüksiyonunun derecesinin üründe bulunan hiperforin miktarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. İn vitro çalışmalar hiperforinin “pregnane X reseptörü”nü aktive ederek CYP3A4 ekspresyonunu artırdığını göstermiştir (Whitten ve ark. 2006). Yüksek doz hiperforin ekstreleri (>10 mg/gün), CYP3A4 indüksiyonunda tutarlı sonuçlara sahipken, düşük doz hiperforin ekstreleri (<4 mg/gün) enzim üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Sarı kantaronun diğer ilaçlarla birlikte alınması gerektiğinde düşük hiperforin içerikli preparatlarının kullanılması ve dikkatli bir izlem sağlanması önemlidir. Düşük miktarlarda hiperforin içeren sarı kantaron ekstrelerinin depresyon hastalarının yönteminde etkili ve güvenli olduğunun gösterilmesi, günlük dozajdaki hiperforin içeriğinin kısıtlanarak ciddi bitki-ilaç etkileşiminden kaçınılabileceğini ortaya koymuştur (Galeotti, 2017).

Sarı kantaron ekstresi ve hiperforin, P-glikoprotein aktivitesini doğrudan inhibe ederken; hiperisin ve kuersetin protein kinaz C'yi içeren bir mekanizma yoluyla P-glikoprotein taşıma fonksiyonunu modüle etmektedir. Kuersetin yüksek konsantrasyonlarda P-glikoprotein taşıma fonksiyonunu azaltmaktadır, ancak düşük konsantrasyonlarda taşıyıcı fonksiyonunu artırmaktadır. Hiperforin ve analoglarının bir dizi in vitro deneyde CYP3A4 aktivitesinin güçlü inhibitörleri olduğu da gösterilmiştir. CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibisyonunun, sarı kantaronun bitki-ilaç etkileşimlerine aracılık etmedeki klinik etkisi belirsizliğini korumaktadır (Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019).

Yüksek doz hiperforin ürünleri ile ilgili çelişkili bulgulardan bazıları; katılımcıların geno/fenotipi ve ilaçları normal ya da hızlı metabolize etmeleri de dahil olmak üzere metabolik yollar ve aktivitelerdeki bireyler arası farklılık ile açıklanabilmektedir. İn-vitro çalışmalar ve hayvan araştırmaları, insanlarda oluşacak etkiler için yol gösterici veri sağlamamaktadır (Chrubasik-Hausmann ve ark. 2019).



## **YAN ETKİ, TOKSİSİTE, GÜVENLİK**

### **Toksisite**

2001 yılında bitkinin ekstre ve yağının güvenlik değerlendirmesine ilişkin hazırlanan rapora göre, karsinojenite veya üreme ve gelişimsel toksisite verisi mevcut değildir. Klinik çalışmalarda ekstre ve yağ karışımının tahriş edici etkisi bulunmadığı ortaya çıkmıştır. Sıçanlar, gine domuzları ve fareler kullanılarak yapılan akut toksisite çalışmaları, ekstrenin göreceli olarak non-toksik olduğunu göstermektedir. Mutajenik etki ve 5000 mg'a kadar toksik etki saptanmamıştır (Hammerness ve ark. 2003).

### **Genel yan etkiler**

Sarı kantaron; etkinlik, toksikoloji ve güvenlik açısından en iyi araştırılan bitkisel ilaçlardan biridir. Hiperforinin diğer ilaçlarla klinik olarak etkileşimleri, topikal uygulamada, çok düşük plazma konsantrasyonları nedeniyle ihmal edilebilir düzeydedir. Topikal hiperisin tedavisinin düşük fototoksik potansiyeline rağmen, hiperisin lezyonlu cilde yüksek oranda penetre olabileceğinden geleneksel sarı kantaron ekstrelerinin dikkatli uygulanması gerekli görünmektedir. Ayrıca açık tenli bireylerde ve güneş ışınına uzun süre maruziyetten sonra, hiperisin içeren preparatlar deriyi ışığa karşı daha duyarlı hale getirdiğinden hastalarda hassasiyet artışı gözlenebilir (Wofle ve ark. 2014).

Sarı kantaronun standart antidepresanlara göre kısa dönem güvenlik profili daha olumludur. Hastanın sarı kantaronu başka ilaçlar ile birlikte kullanması ayrı bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır (Barnes ve ark. 2001)

Sarı kantaron, önerilen dozlarda 1-3 ay iyi tolere edilebilmektedir. En yaygın yan etkileri; sindirim sistemi semptomları, deri reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar, halsizlik, yorgunluk, sedasyon, huzursuzluk, anksiyete, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu olarak sıralanabilir. Sarı kantaronun yan etkileri hafif ve geçici olarak kabul edilmektedir ve bu yan etkiler sarı kantaron alan hastaların %1-3'ünde görülebilmektedir. Fototoksisite nadir görülen advers reaksiyonlar arasında belirtilmiş olup bu advers reaksiyonlar naftodiantronlara bağlanmıştır. Belirtilen diğer nadir görülen advers reaksiyonlar alopesi,

nöropati ve manidir. Bir incelemede 1991-1999 arası yaklaşık 8 milyon insanda 95 kişide yan etki bildirilmiştir (Hammerness ve ark. 2003; Oliveira ve ark. 2016).

3250 hastada yapılan bir başka çalışmada yan etkiler (çoğunlukla hafif) vakaların %2,5'unda görülmüştür. Bir başka çalışmada sarı kantaronun herhangi bir sedatif etkisinin olmadığı, alkolle etkileşime girmediği, bu yüzden de hastaların yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür 3250 hastada yapılan bir başka çalışmada yan etkiler (çoğunlukla hafif) vakaların %2,5'unda görülmüştür. Bir başka çalışmada sarı kantaronun herhangi bir sedatif etkisinin olmadığı, alkolle etkileşime girmediği, bu yüzden de hastaların yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür (Harrer ve Schulz, 1994).

Sarı kantaronun yan etki görülme oranı düşüktür. Sarı kantaronun klinik çalışmalarındaki 1757 hastanın meta-analizi göstermiştir ki; geleneksel antidepresan ilaç alan hastalardan 7'si (%3) yan etkiler nedeniyle ilacı bırakırken, sarı kantaron tedavisinde advers reaksiyonlara bağlı olarak sadece 3 kişi (%0,8) tedaviyi bırakmıştır. Sarı kantaron preparatları ile yapılan, toplam 34.804 hastayı kapsayan on altı pazarlama sonrası sürveyans çalışması %0 ile %6 arasında bir yan etki insidansı göstermiştir. Bu çalışmalardan toplam 14.245 hastayı kapsayan dört büyük ölçekli çalışma %0,1 ile %2,4 arasında bir advers olay oranı ve %0,1 ila %0,9'luk advers olaylara bağlı tedaviyi bırakma oranı kaydetmiştir (Zhou ve Lai, 2008). 663 Alman doktor tarafından 3250 hafif veya orta dereceli depresyon hastasında, günde üç kez 300 mg sarı kantaron özü bir aylık süre ile denenmiş ve 79 kişi yan etki bildirimini yapmıştır. En çok bildirilen yan etki gastrointestinal semptomlar olup bunu alerjik reaksiyonlar ve yorgunluk izlemiştir. Yetersiz terapötik etki ve alerjik reaksiyon nedeniyle 48 kişi çalışmayı bırakmıştır. Bu çalışmanın sarı kantaronun uzun vadeli güvenliği hakkında sonuçların çıkarılabilmesi için yeterli süreye sahip olmadığını ve nadir görülen advers etkileri tanımlamak için yeterince büyük olmadığını da belirtmek gerekmektedir (Ernst ve ark. 1998)

### ***Dermatolojik yan etkiler***

- 1) Alerji: 1991-1999 yılları arası için yapılan incelemede 8 milyon kişiden 27'sinde cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Hammerness ve ark. 2003).

- 2) Fotosensitizasyon: Çeşitli vakalar bildirilmiştir. Bunlardan bir tanesi şu şekildedir: 3 yıl boyunca 240 mg/gün dozunda sarı kantaron kullanan hastanın ışık gören yerlerinde kaşıntılı, eritamatoz lezyonlar görülmüştür. Bir diğer vaka 4 gün boyunca 333 mg/gün dozda sarı kantaron kullanan hastada eritamatoz erupsiyonlar gözlenmiştir. Bunun dışında 3 vakada eritema bullöz dermatoz, UV ışık kaynaklı fasiyal büller, foliküler eritem, ürtikerial ödem bildirilmiştir (Hammerness ve ark. 2003).
- 3) Hiperisin varlığı nedeniyle *H. Perforatum*, ışığa duyarlılaştırıcıdır.
- 4) Sarı kantaronla ilgili bilinen en ciddi yan etki fotosensitivitedir ve oldukça nadir görülmektedir. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların bulgularına dayanarak, sarı kantaronun insanlarda ciddi fototoksik reaksiyonlara yol açabilmesi için bir seferde önerilen günlük dozdan 30-50 kat daha fazla dozda alınması gerektiği tahmin edilmiştir. Bu tür bir aşırı doz durumunda, hastayı bir hafta boyunca ultraviyole ışıktan koruyarak ciddi komplikasyonlardan kaçınılabılır (Ernst ve ark. 1998). Sarı kantarona bireysel alerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Terapötik dozda hiperisin kullananlar güneş ışığı maruziyetinden kaçınmalıdır (Barnes ve ark. 2001). Bu bileşenlerin kozmetik formülasyonlarda güvenliğini desteklemek için mevcut verilerin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

***Nörolojik yan etkiler*** (Hammerness ve ark. 2003)

- 1) Baş ağrısı: Geniş bir çalışmada plaseboya göre sık saptanmasına rağmen diğer çalışmalarda nadir olarak bildirilmiştir.
- 2) Nöropati: Nöropati ve parestezi bildirilmiştir. 35 yaşında bir kadın hastada 500 mg/gün dozunda 4 hafta kadar kullanımın ardından, güneş gördükten sonra el sırtı ve yüzde dokunmakla kötüleşen batıcı tarzda ağrılar bildirilmiştir. Şikayetler doz artışından sonra başlayıp 2 ay sonra kaybolmuştur.

***Psikiyatrik yan etkiler*** (Hammerness ve ark. 2003)

- 1) Anksiyete: Huzursuzluk, uykusuzluk, anksiyete bildirilmiştir. 3250 hastanın 8'inde anksiyete bildirilmiştir. Bir pazarlama sonrası araştırmada 2404 hastanın 5'inde sinirlilik ve anksiyete saptanmıştır.
- 2) Mani: Bipolar bozukluk veya majör depresyon öyküsü olan hastalarda sarı kantaron maniye tetikleyebilmektedir. Bir vakada sertralin ile beraber 5 hafta kullanımın ardından manik epizodlar görülmüştür. Diğer bir vakada da fluoksetin ve buspiron kullanımına sarı kantaron ve *Ginkgo biloba* eklenmesi sonucu hipomani görülmüş, kesilmesinin ardından da düzelmiştir.
- 3) Serotonin Sendromu: Çeşitli çalışmalarda SSRI ile birlikte kullanımında serotonin sendromu bildirilmiştir. Öyküsünde SSRI kullanımı olan bir hastada sadece sarı kantaron kullanımı sonrası flushing, terleme, hipertansiyon, dezoryantasyon, dispne ve tremor bildirilmiştir.

#### ***Sindirim sistemi yan etkileri:***

Dispepsi, iştahsızlık, bulantı, ishal, kabızlık bildirilmiş (3250 hastanın 18'inde) (Hammerness ve ark. 2003).

#### ***Genitoüriner sistem yan etkileri:***

Anorgazmi; sarı kantaron için %25, plasebo için %16, sertralin için %32 saptanmıştır. Sık idrara çıkma; sarı kantaron için %27, plasebo için %11, sertralin için %21 olarak saptanmıştır (Hammerness ve ark. 2003).

#### ***Gebelik ve emzirme***

Bitkisel ilaçlar emziren kadınlar tarafından da kullanılmaktadır. Fakat klinik verilerin metodolojisinin zayıf olması sebebiyle bu ilaçların emziren kadınlar arasında etkinlik ve güvenliklerini destekleyen çok az kanıt vardır (Izzo ve ark. 2016).

Bitkisel ilaçlar farmakolojik olarak aktif moleküller içermektedir ve genel bir kural olarak hamile kadınlar ve bebekleri için riskle ilişkilendirilmişlerdir. Başka çalışmalarla yararlı ve güvenli olduğu kanıtlanmadığı sürece (örneğin: mide bulantısı için zencefil ve hazımsızlık için nane suyu) kontraendike olarak düşünülmalıdır (Izzo ve ark. 2016).

Kullanımına dair bilgiler yetersiz olmakla beraber postpartum depresyon çalışmalarında anne ve bebekte herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Anne sütüne sadece hiperforinin ölçülebilir düzeyde geçtiği bildirilmiştir (Hammerness ve ark. 2003).

#### **Diğer**

Psikometrik testler sarı kantaronun alkolle etkileşmediğini göstermiştir, böylelikle yazarlar sarı kantaron ve alkol etkileşimini hariç tutmuşlardır. Diğer ilaçlarla etkileşimlerde sarı kantaronun güvenliğine ilişkin kanıtların bulunmaması nedeniyle, diğer ilaçlarla ve özellikle diğer antidepresan ajanlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bu nedenle bu koşullarda kullanımından kaçınılmalıdır (Ernst ve ark. 1998).

Topikal ilaçlar ve non-psikotropik ilaçlardan böbrek yoluyla atılanlar sarı kantaronla etkileşime girme ihtimali düşüktür. Bunun yanında sarı kantaronun topikal ve homeopatik preparatlarının da reçete edilen ilaçlarla etkileşime girme olasılığı düşüktür (Barnes ve ark. 2001).

Sarı kantaronun zayıf MAOI etkisi vardır. Bu yüzden tiraminden zengin besinler hipertansif kriz riskini artırmaktadır (Hammerness ve ark. 2003).

#### **4. TARTIŞMA**

Sarı kantaronun biyolojik olarak aktif major bileşenlerden biri floriglisinol türevi olan hiperforin, diğer bileşen ise naftodiantron türevi olan hiperisindir (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Marrelli ve ark. 2020). Ancak bitkinin farmakolojik aktivitelerinden tek bir bileşenin sorumlu olmadığı, pek çok bileşenin farklı etki ve yan etki profilinin olduğu, bu etkilerin de doza bağlı olarak değişiklik gösterebildiği gösterilmiştir. *H. perforatum*'un ağrı eşliğini değiştirebilen dozlar antidepresan etki oluşturmak için gerekenden önemli ölçüde daha düşüktür (Galeotti, 2017). Bitkinin doz yanıt eğrisindeki farklılıklar, bu bitkisel ilacın antidepresan dozlarında ağrı giderici etkisinin sona erdirilebileceğini veya büyük ölçüde azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Sarı kantaronun antidepresan etkisini kanıtlamak için birçok klinik araştırma

yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda sentetik antidepresanlarla hemen hemen aynı etkiye ve çok daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri beyindeki birçok nörotransmitterin re-uptake ve reseptör düzeylerinin değiştirebilmesi ve beyindeki NO salınımını baskılayarak anti-inflamatuar etki ile sağladığı gibi birçok mekanizma tespit edilmiştir.

Antinosiseptif etki hakkında farklı görüşler mevcuttur. Karşıt görüşlerin klinik araştırmaları bulunmaktadır. Bu derlemede her iki görüşe de yer verilmiştir. Ağırlıklı olarak antinosiseptif etki mekanizmalar açıklığa kavuşmuştur bu etki PKC, NF-κB, ve STAT-1 inhibisyonu gibi birçok mediyatör ile sağlandığı belirtilmiştir.

Antidepresan etkide bahsedilen mekanizmalar ile ortak olarak sarı kantaronun nöroprotektif etkisi üzerinde durulmuştur. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalar ile lipit peroksidasyonunu önleyebilme, serbest radikalleri temizleme ve amiloid-β plaklarını parçalama özelliği olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar hiperforinin özellikle alzheimer ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılabileceğini göstermesi açısından son derece önemlidir. Bu konular üzerine ek araştırmalar yapılmalıdır.

Sarı kantaron özellikle zeytinyağında bekletilerek yanık tedavisi, dekübitüs ve cerrahi yaraların rahat iyileşmesi bakımından etkinliği kanıtlanmıştır. Yara iyileşmesinde kaşıntı, ağrı ve skar oluşumunu belirgin ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Bunların yanında sarı kantaronun menopoza tedavisinde etkin rolü ve özellikle kadın genital bölge enfeksiyonlarında anti-bakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Sarı kantaron; etkinlik, toksikoloji ve güvenlik açısından en iyi araştırılan bitkisel ilaçlardan biridir. Yan etkileri ise genellikle hafif ve geçici olarak kabul görmüştür. En bilinen yan etkisi fototoksitesidir. Bu da molekülde bulunan naftodiantronlardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Oliveira ve ark. 2016). Bitki kullanımında standardize dozlarda bileşenler içeren sarı kantaron preparatlarını kullanmak, etki ve yan etkileri ön görebilmek için gerekli görülmektedir. Aksi takdirde beklenmeyen etkilerle karşılaşılabilir.

Sarı kantaronun gebelik üzerine etkilerini araştırmak için ratlarla yapılan çalışmada doz arttıkça gebelik oranının azaldığı fakat anomalinin görülmediği tespit edilmiştir. Bu

yüzden hamilelere ve hamile kalmak isteyenlere tavsiye edilmemesi bildirilmiştir (Kahyaoglu ve ark. 2018).

Hamilelik sırasında sarı kantaron kullanımı ile yapılan in vitro hayvan çalışmalarında uzun vadeli davranış bozukluklarına neden olmadığına ancak yavruların doğum ağırlığını azaltabileceğine dair kanıtlar raporlanmıştır (Dugoua ve ark. 2006).

Emzirme döneminde sarı kantaron kullanımının anne sütü üretimini ve bebeğin ağırlığını etkilemediğine dair çeşitli yayınlar vardır. Hatta aktif maddelerin süte geçme oranına bakıldığında oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir ancak yapılan bir çalışmada bebeklerde letarji veya uyuşukluğa neden olabildiği belirtilmiştir (Deligiannidis ve Freeman, 2014). Bu nedenle hamilelik ve emzirme döneminde sarı kantaron kullanımını tavsiye edebilmek için insanlar üzerinde yapılan ek çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çoğu toplumda artan bitkisel ilaç kullanımına rağmen; bu ilaçların güvenli görülmesi ve doktorların bu konularda bilgi ve ilgi eksikliği olması nedeniyle kullanımları doktora söylenmemektedir. Bu durum doktorlar için bitkisel ilaçların riskleri ve doğru kullanımı gibi konularda bilgi sahibi olmayı gerekli hale getirmektedir (Hammerness ve ark. 2003). Klinisyenler, hastalara yargılayıcı olmayan tarzda, rahat bir şekilde bitkileri nasıl kullandıklarını sormalıdır. Kınayıcı bir üslup sadece hastanın kullanımını daha fazla gizlemesine sebep olacaktır. Hasta, olumsuz reaksiyonları veya etkileşimleri gözlemlerken bir partner olarak tedavi edilmeli ve bitki ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgi eksikliği giderilmeli, bitkisel ilaçların kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir. Bitkilerin formülasyonu, markası, dozu ve kullanım nedeni hastanın çizelgelerinde belgelenmeli ve düzenli olarak güncellenmelidir (Fugh-Berman, 2000; Coppock ve Dziwenka, 2021).

Bununla birlikte doktorlar hastaları sarı kantaron ile farmasötik ilaçları birlikte kullanmaya karşı uyarmalıdır, ilaçların etkileşimlerini göz önünde bulundurarak hareket etmelidir (Zhou ve Lai, 2008). Eğer kişinin sarı kantaron ve ürünlerine karşı alerji veya hipersensitivite öyküsü varsa, AIDS hastası proteaz inhibitörü veya non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü alıyorsa, transplant alıcıları siklosporin alıyorsa sarı kantaron kullanmaktan kaçınmalıdır. Sitokrom P450 (özellikle CYP3A4) ve/veya P-glikoprotein ile

elimine olan ilaçlar kullanılıyorsa (antikoagülanlar, antikonvülzanlar, antidepresanlar, immünsupresan ajanlar, antimikrobiyal ilaçlar, hipoglisemik ilaçlar ve oral kontraseptifler), fotosensitif ilaç veya bitki kullanılıyorsa, öyküde mani, hipomani veya duygu durum bozuklukları varsa, demir eksikliği varsa doktor kontrolünde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Borrelli ve Izzo, 2009; Chen ve ark. 2012; Soleymani ve ark. 2017).

## **5. SONUÇ**

Sarı kantaron üzerinde daha çok bilimsel araştırma yapılması gereken bir terapötik bitkidir. Bu derlemenin araştırma yapacak olan yeni bilim insanlarına ilham olması ve araştırma yapılmasına teşvik etmesi beklenmektedir. Çeşitli konular hala açıklığa kavuşmayıp literatürde karşıt görüşlerde pek çok makale bulunmaktadır. Doktorların günlük hayatta sarı kantaron kullanımını teşvik edebilmesi için gelecekte birçok deneysel çalışmalar yapılmalıdır. Bu sayede elde edilen bilgiler bilime katkı sağlayıp yeni ilaçların üretilmesine ve klinik kullanıma fayda sağlayacaktır.

### ***Çıkar Çatışması***

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder



## **KAYNAKLAR**

- Agostinis, P., Vantieghem, A., Merlevede, W., & de Witte, P. A. (2002). Hypericin in cancer treatment: more light on the way. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 34(3), 221-241.
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2001). St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 53(5), 583-600.
- Barone, G. W., Gurley, B. J., Ketel, B. L., Lightfoot, M. L., & Abul-Ezz, S. R. (2000). Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(9), 1013-1016.
- Bell, E. C., Ravis, W. R., Lloyd, K. B., & Stokes, T. J. (2007a). Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(2), 229-234.
- Bell, E. C., Ravis, W. R., Chan, H. M., & Lin, Y. J. (2007b). Complementary and Alternative Medicine: Lack of Pharmacokinetic Interaction Between St. John's Wort and Prednisone. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(11), 1819-1824.
- Benedí, J., Arroyo, R., Romero, C., Martín-Aragón, S., & Villar, A. M. (2004). Antioxidant properties and protective effects of a standardized extract of *Hypericum perforatum* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. *Life sciences*, 75(10), 1263-1276.
- Bladt, S., & Wagner, H. (1994). Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 7(1), 57-59.
- Bolley, R., Zülke, C., Kammerl, M., Fischereeder, M., & Krämer, B. K. (2002). Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation*, 73(6), 1009.
- Bork, P. M., Bacher, S., Schmitz, M. L., Kaspers, U., & Heinrich, M. (1999). Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF- $\kappa$ B. *Planta medica*, 65(04), 297-300.
- Borrelli, F., & Izzo, A. A. (2009). Herb–drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal*, 11(4), 710-727.
- Butterweck, V., & Schmidt, M. (2007). St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13), 356-361.
- Canning, S., Waterman, M., Orsi, N., Ayres, J., Simpson, N., & Dye, L. (2010). The efficacy of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) for the treatment of premenstrual syndrome. *CNS drugs*, 24(3), 207-225.
- Chang, Y., & Wang, S. J. (2010). Hypericin, the active component of St. John's wort, inhibits glutamate release in the rat cerebrocortical synaptosomes via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *European journal of pharmacology*, 634(1-3), 53-61.
- Chen, X. W., B Sneed, K., Pan, S. Y., Cao, C., R Kanwar, J., Chew, H., & Zhou, S. F. (2012). Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current drug metabolism*, 13(5), 640-651.
- Chrubasik-Hausmann, S., Vlachojannis, J., & McLachlan, A. J. (2019). Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(1), 129-138.
- Clewell, A., Barnes, M., Endres, J. R., Ahmed, M., & Ghambeer, D. K. (2012). Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and *hypericum perforatum* on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 11(2), 209-215.
- Coppock, R. W., & Dziwenka, M. (2021). St John's wort (*Hypericum perforatum* L). In *Nutraceuticals* (pp. 661-695). Academic Press.

- Crupi, R., Abusamra, Y. A., Spina, E., & Calapai, G. (2013). Preclinical data supporting/refuting the use of *Hypericum perforatum* in the treatment of depression. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 12(4), 474-486.
- Delcanale, P., Hally, C., Nonell, S., Bonardi, S., Viappiani, C., & Abbruzzetti, S. (2020). Photodynamic action of *Hypericum perforatum* hydrophilic extract against *Staphylococcus aureus*. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 19(3), 324-331.
- Deligiannidis, K. M., & Freeman, M. P. (2014). Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(1), 85-95.
- Dugoua, J. J., Mills, E. M., Perri, D., & Koren, G. (2006). Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(3).
- Eatemadnia, A., Ansari, S., Abedi, P., & Najar, S. (2019). The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 45, 109-113.
- Ernst, E., Rand, J. I., Barnes, J., & Stevinson, C. (1998). Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *European journal of clinical pharmacology*, 54(8), 589-594.
- Fahami, F., Asali, Z., Aslani, A., & Fathizadeh, N. (2010). A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 15(4), 202.
- Final report on the safety assessment of *Hypericum perforatum* extract and *Hypericum perforatum* oil. (2001). *International journal of toxicology*, 20, 31-39.
- Fugh-Berman, A. (2000). Herb-drug interactions. *The Lancet*, 355(9198), 134-138. Galeotti, N. (2017). *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of ethnopharmacology*, 200, 136-146.
- Galeotti, N., Farzad, M., Bianchi, E., & Ghelardini, C. (2014). PKC-mediated potentiation of morphine analgesia by St. John's Wort in rodents and humans. *Journal of pharmacological sciences*, 124(4), 409-417.
- Galeotti, N., Vivoli, E., Bilia, A. R., Bergonzi, M. C., Bartolini, A., & Ghelardini, C. (2010). A prolonged protein kinase C-mediated, opioid-related antinociceptive effect of St John's Wort in mice. *The Journal of Pain*, 11(2), 149-159.
- Gaster, B., & Holroyd, J. (2000). St John's wort for depression: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 160(2), 152-156.
- Greeson, J. M., Sanford, B., & Monti, D. A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, 153(4), 402-414.
- Hammerness, P., Basch, E., Ulbricht, C., Barrette, E. P., Foppa, I., Basch, S., ... & Natural Standard Research Collaboration. (2003). St. John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*, 44(4), 271-282.
- Harrer, G., & Schulz, V. (1994). Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of *Hypericum*. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 7(1\_suppl), 6-8. Isacchi, B., Bergonzi, M. C., Carnevali, F., Van der Esch, S. A., Vincieri, F. F., & Bilia, A. R. (2007). Analysis and stability of the constituents of St. John's wort oils prepared with different methods. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 45(5), 756-761.
- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2001). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs*, 61(15), 2163-2175.
- Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2016). A critical approach to evaluating

- clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytotherapy Research*, 30(5), 691-700.
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C., ... & McLachlan, A. J. (2004). Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 57(5), 592-599.
- Kahyaoğlu, F., Gökçimen, A., & Demirci, B. (2018). Investigation of the embryotoxic and teratogenic effect of *Hypericum perforatum* in pregnant rats. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 15(2), 87.
- Kleinert, H., Art, J., & Pautz, A. (2010). Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*, 211-267.
- Kraus, B., Wolff, H., Elstner, E. F., & Heilmann, J. (2010). Hyperforin is a modulator of inducible nitric oxide synthase and phagocytosis in microglia and macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 381(6), 541-553.
- Kubin, A., Wierrani, F., Burner, U., Alth, G., & Grunberger, W. (2005). Hypericin-the facts about a controversial agent. *Current pharmaceutical design*, 11(2), 233-253.
- Lenoir, S., Degenring, F. H., & Sailer, R. (1999). A double-blind randomised trial to investigate three different concentrations of a standardised fresh plant extract obtained from the shoot tips of *Hypericum perforatum* L. *Phytomedicine*, 6(3), 141-146.
- Leuner, K., Li, W., Amaral, M. D., Rudolph, S., Calfa, G., Schuwald, A. M., ... & Pozzo-Miller, L. (2013). Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca<sup>2+</sup>-permeable TRPC6 channels. *Hippocampus*, 23(1), 40-52.
- Maisenbacher, P., & Kovar, K. A. (1992). Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta medica*, 58(04), 351-354.
- Marrelli, M., Statti, G., & Conforti, F. (2020). *Hypericum* spp.: An Update on the Biological Activities and Metabolic Profiles. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(1), 66-87.
- Meinke, M. C., Schanzer, S., Haag, S. F., Casetti, F., Müller, M. L., Wölflle, U., ... & Schempp, C. M. (2012). In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo. *European Journal of pharmaceuticals and Biopharmaceutics*, 81(2), 346-350.
- Melzer, M., Fuhrken, D., & Kolkman, R. (1998). Hyperforin im Johanniskraut. *Deutsche Apotheker-Zeitung*, 138(49), 56-62.
- Miclescu, A., & Gordh, T. (2009). Nitric oxide and pain: 'Something old, something new'. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(9), 1107-1120.
- Mohanasundari, M., Srinivasan, M. S., Sethupathy, S., & Sabesan, M. (2006). Enhanced neuroprotective effect by combination of bromocriptine and *Hypericum perforatum* extract against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Journal of the neurological sciences*, 249(2), 140-144.
- Mueller, S. C., Uehleke, B., Woehling, H., Petzsch, M., Majcher-Peszynska, J., Hehl, E. M., ... & Drewelow, B. (2004). Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(6), 546-557.
- Müller, W. E. (2005). *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety*. Springer Science & Business Media. Nahrstedt, A., & Butterweck, V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 30(S 2), 129-134.
- Najafzadeh, P., Hashemian, F., Mansouri, P., Farshi, S., Surmaghi, M. S., & Chalangari, R. (2012). The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australasian journal of dermatology*, 53(2), 131-135.
- Nathan, P. J. (2001). *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review

- of the recent advances in its pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 15(1), 47-54.
- Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 210, 211-221.
- Oliveira, A. I., Pinho, C., Sarmiento, B., & Dias, A. C. (2016). Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Frontiers in plant science*, 7, 1004.
- Özbek, M. U., Koc, M., & Hamzaoglu, E. (2019). Contributions to the *Hypericum* L. section *Oligostema* (Boiss.) Stef.(Hypericaceae), and *Hypericum turcicum* sp. nov. as a new species from Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 43(5), 694-702.
- Philipp, M., Linde, K., Kohnen, R., Hiller, K. O., & Berner, M. (1999). *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight Weeks Commentary: Has hypericum found its place in antidepressant treatment?. *Bmj*, 319(7224), 1534-1539.
- Prenner, L., Sieben, A., Zeller, K., Weiser, D., & Häberlein, H. (2007). Reduction of high-affinity  $\beta$ 2-adrenergic receptor binding by hyperforin and hyperoside on rat C6 glioblastoma cells measured by fluorescence correlation spectroscopy. *Biochemistry*, 46(17), 5106-5113.
- Saddiqe, Z., Naeem, I., & Maimoona, A. (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum*
- L. *Journal of ethnopharmacology*, 131(3), 511-521. Samadi, S., Khadivzadeh, T., Emami, A., Moosavi, N. S., Tafaghodi, M., & Behnam, H. R. (2010). The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(1), 113-117.
- Santos, M. S., Ferreira, F., Faro, C., Pires, E., & Carvalho, A. P. (1994). The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H] GABA release in synaptosomes. *Planta medica*, 60(5), 475-476.
- Sarrell, E. M., Mandelberg, A., & Cohen, H. A. (2001). Efficacy of naturopathic extracts in the management of ear pain associated with acute otitis media. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 155(7), 796-799.
- Schmidt, A. H. (2003). Use of an on-line, precolumn photochemical reactor in high-performance liquid chromatography of naphthodianthrones in *Hypericum perforatum* preparations. *Journal of Chromatography A*, 987(1-2), 181-187.
- Shakya, P., Marslin, G., Siram, K., Beerhues, L., & Franklin, G. (2019). Elicitation as a tool to improve the profiles of high-value secondary metabolites and pharmacological properties of *Hypericum perforatum*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(1), 70-82.
- Sindrup, S. H., Madsen, C., Bach, F. W., Gram, L. F., & Jensen, T. S. (2001). St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy. *Pain*, 91(3), 361-365.
- Soleymani, S., Bahramsoltani, R., Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2017). Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 13(10), 1047-1062.
- Sugimoto, K. I., Ohmori, M., Tsuruoka, S., Nishiki, K., Kawaguchi, A., Harada, K. I., ... & Fujimura, A. (2001). Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 70(6), 518-524.
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., & Wagner, H. (1984). Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta medica*, 50(03), 272-274.

- Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Förstermann, U., & Kleinert, H. (2003). Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1 $\alpha$  (STAT-1 $\alpha$ ) activation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 307(1), 254-261.
- Uchida, S., Hirai, K., Hatanaka, J., Hanato, J., Umegaki, K., & Yamada, S. (2008). Antinociceptive effects of St. John's wort, Harpagophytum procumbens extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(2), 240-245.
- Wang, L. S., Zhu, B., El-Aty, A. A., Zhou, G., Li, Z., Wu, J., ... & Zhou, H. H. (2004). The influence of St. John's wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44(6), 577-581.
- Whitten, D. L., Myers, S. P., Hawrelak, J. A., & Wohlmuth, H. (2006). The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *British journal of clinical pharmacology*, 62(5), 512-526.
- Wölfle, U., Seelinger, G., & Schempp, C. M. (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta medica*, 80(02/03), 109-120.
- Yue, Q. Y., Bergquist, C., & Gerdén, B. (2000). Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *The Lancet*, 355(9203), 576-577.
- Zhou, S., Chan, E., Pan, S. Q., Huang, M., & Lee, E. J. D. (2004). Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *Journal of Psychopharmacology*, 18(2), 262-276.
- Zhou, S. F., & Lai, X. (2008). An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Current drug metabolism*, 9(5), 394-409.