

Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak *Hypericum* Türleri

Cüneyt ÇIRAK Dursun KURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bafra Meslek Yüksekokulu Bitkisel ve
Hayvansal Üretim Bölümü, Samsun, Turkey

Geliş tarihi (Received): 02.07.2013

ÖZ: Ekvator kuşağından kuzeyde İskandinav ülkelerine kadar dünyanın farklı coğrafyalarında yayılış gösteren 482 *Hypericum* türü bulunmaktadır. Bu türler dünya genelinde halk ilacı olarak yüzyıllardan bu yana sinir hastalıkları, adet krampları, siyatik, eklem iltihabı ve midevi rahatsızlıklardan kaynaklanan ağrıların giderilmesinde ve bazı cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. *Hypericum* türleri içerisinde en yaygın ve popüler olanı *Hypericum perforatum* L.'dur. Bu tür son 30 yıldan beri bitki klinik ve laboratuvar şartlarında yoğun olarak çalışılmakta olup günümüzde bilhassa depresyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Ülkemiz kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran gibi yöresel adlarla bilinen *Hypericum* türleri bakımından önemli bir merkezdir ve mevcut 96 türün 46'sı endemiktir. Ancak dünya literatürünün aksine bu türler ile ilgili ülkemiz şartlarında yürütülen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Ayrıca bu bitkiler tür ayrımı gözetmeksizin doğal floradan ihraç maksadıyla yoğun bir şekilde toplanmaktadır. Bu derlemede ülkemiz için atıl bir kaynak durumunda olan *Hypericum* türlerine dikkat çekmek ve konuyla ilgilenenler için derli toplu ve detaylı bilgi sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Hypericum* sp., kantaron, tıbbi bitki, ilaç hammaddesi, doğal kaynaklar

Hypericum Species as Important Medicinal Plants

ABSTRACT: There are 482 *Hypericum* species which grow naturally in different geographic origins of the world from equator zone to Scandinavian Countries. Those species have been used as folk remedy in world-wide in treatments of neuralgia, menstrual disorders, sciatica, arthritis and stomach diseases for centuries. Of all *Hypericum*, the most popular and common one is *Hypericum perforatum* L. It has been studied extensively in clinical trials for the last three decades and used popularly in treatment of depression. Our country is an important centre for *Hypericum* species which are known as "kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran". There are 89 *Hypericum* species in our flora of which 43 are endemic. On the contrary of world literature, however, there are only few scientific studies on those species, conducted in our country. Besides, those species have been collected extensively from natural flora for commercial purposes. In this review, it was aimed to remark *Hypericum* species which are an inactive source currently for our country and to present detailed information to the relevant.

Key words: *Hypericum* sp., St. John's wort, medicinal plant, drug raw material, natural sources

GİRİŞ

Hypericum cinsine dahil türler dünyanın birçok yerinde yara iyileştirici, bakterisit, idrar söktürücü,

iltihap giderici ve yatıştırıcı etkilerinden dolayı yüzyıllardan beri tedavi maksatlı olarak kullanılmaktadırlar (Çırak ve Kevseroğlu, 2004). Ekvator kuşağından kuzeyde İskandinav ülkelerine

kadar dünyanın farklı coğrafyalarında yayılış gösteren 482 *Hypericum* türü bulunmaktadır (Crockett ve Robson, 2011). Ülkemiz *Hypericum* türleri bakımından önemli bir merkezdir ve mevcut 96 türün 46'sı endemiktir (Güner ve ark., 2012). Bu türler halk arasında kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran gibi yöresel adlarla anılır (Baytop, 1999). *Hypericum* türleri içerisinde en yaygın ve popüler olanı *Hypericum perforatum* L.'dur. Bu tür son 30 yıldan beri bitki klinik ve laboratuvar şartlarında yoğun olarak çalışılmakta olup günümüzde bilhassa depresyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Bitkiden hazırlanan farklı formlardaki antidepresif farmakolojik ürünlerin yıllık satış değerinin Avrupa pazarlarında 100 milyon \$'ı ABD'de ise 500 milyon \$'ı aştığı; dünya genelinde ise 1 milyar \$'a yaklaştığı; *Hypericum* ürünlerinin standart antidepresant ilaçların yerine ikame olarak depresyon tedavisinin maliyetini önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmektedir (Solomon ve ark., 2013).

Bitkisel Özellikleri

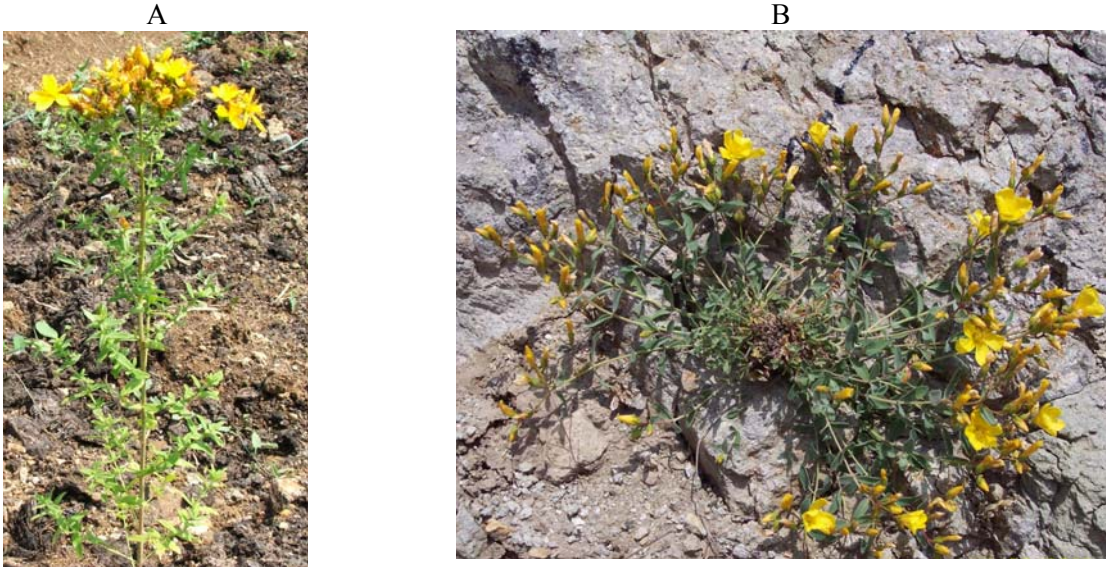
Hypericum türleri genellikle çok yıllıktır. En yaygın tür olan *H. perforatum* un temel kromozom sayısı $x=8$ 'dir ve genel anlamda tetraploid ($2n=4x=32$) bir bitki olmakla birlikte diploid ve hekzaploid formları da mevcuttur (Robson ve Adams, 1968). Bitki Avrupa ve kuzey Amerika'nın kurak bölgelerinden köken almıştır (Deltito ve Bayer, 1998) ve muhtemelen çok eski zamanlarda *H. maculatum* Crantz ve *H. attenuatum* L. arasındaki spontan melezlemenin ve müteakip kromozom katlanmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır (Robson, 1981). Bitki çok yıllık olup, saçak kök sistemine sahiptir. Yapraklar tam yaprak formundadırlar ve sap üzerinde karşılıklı olarak dizilmişlerdir (Şekil 1). Yapraklar üzerinde ışığa tutulduğunda görülebilen ve yaprağı delik deşik gibi gösteren saydam gözenekler vardır (Şekil 2). Latince de gözenekli anlamına gelen

perforatum ismi yaprak üzerindeki bu gözeneklerden kaynaklanmaktadır. Çiçekler 5-10'lu gruplar halinde ana ve yan dalların uç kısımlarında meydana gelirler. Bitki ve çiçek yapraklarının bilhassa kenarlarında yoğun olarak bulunan siyah bezeler elle ovulduğunda kırmızı renkli bir sıvı açığa çıkar ki Türkçe isimlerinden biri olan kan otu bu özelliğinden gelmektedir (Şekil 3). Bu kırmızı renkli sıvı hiperisin denen bir maddeden oluşur ve bitki fazla tüketildiğinde tüsüz ve açık renkli cilt yüzeylerinde ışığa duyarlılık meydana getirir. Hiperisinin sebep olduğu bu duyarlılık bilhassa küçükbaş hayvanlarda her sene ciddi zehirlenmelere sebep olur (Uzun, 2009) ve bu yüzden *Hypericum* türleri halk arasında kuzukıran olarak ta adlandırılır. Hiperisin maddesi sadece bu siyah bezeleri taşıyan türlerde bulunur.

Türkiye şartlarında Mart ayında havaların ısınmaya başlamasıyla birlikte toprak üzerinde bitkiler yeşermeye başlarlar. Mayısta başlayan çiçeklenme Haziranın 2. yarısında en üst seviyeye ulaşır ve Ağustos'a kadar devam eder. Temmuz başından itibaren kapsül formunda meyveler oluşur. Önceleri yeşil, olgunlukta ise kahverengi olan bu kapsüller Ağustos başından itibaren olgunlaşırlar ve çatlayarak tohum dökerler. Toprağa düşen tohumlar 10 yıldan uzun bir süre canlı kalabilir, ancak çimlenme oranları oldukça düşüktür (Çırak ve ark., 2004). Bitki daha ziyade vejetatif üremeyi yeğlemektedir. Bununla birlikte apomiksis üreme de oldukça yaygındır (Qu ve ark., 2010).

Tarihçesi ve Yayılışı

Hypericum türlerinin tıbbi amaçlı kullanımı günümüzden 2400 yıl öncesine kadar uzanmaktadır ve bilhassa yara iyileştirici etkileri milattan önce 5. yy'dan beri bilinmektedir. Milattan sonra 1. yy'da ünlü Yunan hekimlerden Galen ve Dioscorides *H. perforatum* u idrar söktürücü ve yara iyileştirici bir ot olarak tanımlamışlar ve menstural rahatsızlıkların tedavisinde tavsiye etmişlerdir.



Şekil 1. En yaygın kantaron türü olan *H. perforatum* (A) ve ülkemize özgü endemik bir tür olan *H. aviculariifolium* (B) bitkilerinin genel görünüşü.

Figure 2. A view from the most common species, *H. perforatum* (A) and *H. aviculariifolium* (B), an endemic species of our country



Şekil 2. Yaprak yüzeyindeki saydam gözenekler.
Figure 2. Light glands on leaf surface.



Şekil 3. Çiçeklerdeki siyah bezeler ve hiperisin içeren kırmızı sıvı.
Figure 3. Dark glands on flowers and the red liquid including hypericin

Hıristiyanlığın yayılışı ile birlikte bitki Müslümanların Hz. Yahya olarak tanıdığı Saint John Baptist ile ilişkilendirilmiştir. Hz. Yahya Kuran-ı Kerimde isim verilerek zikredilen peygamberlerden biridir. Tıpkı Hz. İsa gibi mucizevi bir şekilde doğmuştur ve onu kendinden sonra gelecek peygamber olarak müjdelemiştir. Bu yüzden Hıristiyanlarca kutsal bir kişi olarak kabul edilmektedir. İnanışa göre kantaron ilk defa onun doğum gününde çiçek açmıştır. St. John günü adıyla her sene kutlanan bu gün çiçeklenmenin en yoğun olduğu 24 Hazirana rastlamaktadır. Matta inciline göre Hz. Yahya Filistin’de yaşıyordu ve insanlar günahlarını itiraf ettikten sonra Erdin ırmağında onun tarafından vaftiz ediliyorlardı. Bu yüzden John the Baptist (Vaftizci Yahya) adıyla tanınıyordu. Hz. Yahya’nın peygamberlik görevini ifa ettiği dönemin kralı Herod, kardeşinin karısı Herodias ile yasak aşk yaşıyordu. Yahya (a.s.) işlediği bu günaha karşı uyardığında, kral onu hapse attırması ancak, halkın ona gösterdiği teveccühten dolayı idam ettirmekten çekinmiştir. Herodias ise Yahya’nın halk arasında yaymaya çalıştığı ahlakı duyarlılığın kendisi gibi kadınları hedef aldığını ve halkın gözünden düşürdüğünü bildiği için ondan nefret ediyor, onu öldürmek istiyordu. Daha sonra kral Herod’un doğum gününde Herodias’ın kızı dans etmiş ve kral bunu beğenerek kıza “dile benden ne dilersem. Dileğin geri çevrilmeyecektir” demiştir. Herodias’da kızına kraldan Vaftizci Yahya’nın başını istemesini öğütlemiştir. Bunun üzerine kral Hz. Yahya’yı başını kestirmek suretiyle öldürtmüştür (Mevdudi, 1991). O günden sonra kantaron çiçeklerinde yoğun olarak bulunan kırmızı renkli sıvının Hz. Yahya’nın kanı olduğuna inanılmıştır. Bu inanışlardan dolayı kantaronu birçok mistik ve kutsal özellikler isnat edilmiş, insanlar ruhlarını şeytanlardan korumak için kantaronu bir tılsım olarak kullanmışlardır. Kantaron hala Hıristiyan aleminde kutsal bir bitki olarak tanınır. Örneğin, bitki St. John gününde toplandığında, şifa verici ve kötü ruhları kovucu etkisinin en fazla olacağına ve o gün birisi yastığının altına bir kantaron çiçeği koyarsa, rüyasında Hz. Yahya’yı göreceğine ve Onunda bir sonraki yıla kadar o kişiyi kutsayacağına inanılmaktadır. Benzer şekilde Galler’de ailenin her ferdi için bir kantaron filizi

geceleyin çatıya asılmakta ve sabahleyin kurumanın etkisiyle bitkide meydan gelen büzülme durumuna göre o aile ferdinin ne zaman öleceği hakkında bir tahmin yapılmaktadır.

Istikoqlou ve ark. (2010)’na göre ünlü İngiliz bitki bilimcileri Gerard (1597) ve Withering (1796) Amerikan yerlileri olan Kızılderili kabileleri *Hypericum* türlerini oldukça iyi tanıdıklarını ve bu bitkileri yüzyıllar boyunca ateş düşürücü ve öksürük ilacı olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Gerard (1597) *H. perforatum* u kullanarak hazırladığı merhemi, bilinen en iyi ve etkili yara iyileştirici ilaç olarak kendi sözleriyle şöyle tanımlamıştır: “kantaron çiçekleri ve tohumları kaynatılıp suyu içildiğinde idrar söktürür ve böbrek taşları düşürür. Yapraklardan hazırlanan lapa ateş ve kaynar su yanıklarına, her türlü yaraya ve eziğe sıvandığında iyi gelir, yapraklar kaynatılıp içildiğinde ülser ağrılarını giderir.” 16. yy dan itibaren *H. perforatum* un toprak üstü aksamından distile edilen uçucu yağ Avrupa’da yara iyileştirici olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yağ öylesine etkiliydi ki cerrahlar onu sadece yaraları temizlemek için kullanmakla kalmamışlar aynı zamanda “Oleum Hyperici” adı altında Avrupa’nın ilk resmi farmakopiyasına dahil etmişlerdir.

1633 yılında ünlü İngiliz bitki bilimci Gerard hazırladığı tıbbi bitkiler listesinde yanıklar, yaralar, ülser ve yılan/böcek sokmalarına karşı *H. perforatum* balsamını tavsiye etmiştir. İngiliz Hekim Culpeper (1652) bu bitkisel merhemem emsalsiz yara iyileştirici etkisini işaret etmiş ve zehirli hayvanların ısırık ve sokmalarına karşı kantaronun etkili olduğu belirtmiştir. Ona göre kantaron vücuttaki dahili ezik ve incinmeleri gideren emsalsiz bir ottur, vücuttaki tıkanıklıkları açar, ödemleri çözer ve yara kesiklerini bitişirir.

H. perforatum dan hazırlanan dekoksasyon idrar yollarındaki iltihabın ve kum giderilmesi (Hill, 1808), böbrek taşarlı, sarılık, gut ve romatizma tedavilerinde (Greene, 1824) kullanılmaktaydı. Bu dekoksasyon aynı zamanda ateş düşürücü ve bağırsak parazitlerini düşürücü etkilere sahiptir. Amerikalı eczacı Griffith (1847) *H. perforatum* yağının ülser ve kanser tedavisinde dahili ve harici olarak kullanılabileceğini aynı zamanda bitkinin

diüretik etkili olduğunu bildirmiştir. Roma imparatoru Neron'un ordularında doktor olarak görev yapan ünlü hekim Dioskorides *H. perforatum* yağını siyatik ağrıları ve yanıkların tedavisi, dekoksionunu ise kadınlarda âdetin teşvik edilmesi ve adet sancılarının azaltılması için tavsiye etmiştir (Gunter, 1968).

1800 lerin sonlarında Amerikalı eczacı King (1876) hazırladığı Amerikan kodeksinde *H. perforatum* un üriner ağrılar, ishal, sarılık, ağıl adet, histeri, depresyonla ilgili sinirsel rahatsızlıkların tedavisindeki dahili ve fiziksel travmaların tedavisindeki harici kullanımından bahsetmektedir. Bu kodeksin 22 yıl sonra güncellenen baskısında Felter ve Lloyd (1898) *H. perforatum* tentürünü omurga rahatsızlıkları, fiziksel şoklar, beyin sarsıntısı, delik şeklinde açılan yaralar ve histeri tedavisinde tavsiye etmişlerdir.

Geride bıraktığımız yüzyılda Duke (1985) adlı araştırmacı Tıbbi Bitkiler Elkitabında *H. perforatum* un yumurtalık polipleri, rahim kanseri, mide kanseri ve lenf tümörlerinin tedavisindeki folklorik kullanımlarını derlemiştir. Araştırmacı Rus halk hekimliğinde bitkinin astım bronşit başta olmak üzere dizanteri, ishal, sinir hastalıkları, depresyon, histeri, kronik nezle, kuduz, kanamalar, bağırsak parazitleri, idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığını bildirmektedir.

Moerman (1998) adlı Amerikalı eczacı Çeroki Kızılderililerinin *Hypericum* türlerini adet söktürücü, ishal kesici, ve infüzyon formunda ateş düşürücü olarak, ayrıca toprak üstü aksamın preslenmiş suyunu boğaz ağrıları ve zührevi hastalıkların tedavisinde, öğütülmüş yaprakları enfiye olarak burun kanamalarının durdurulmasında ve çiğnenerek lapa haline getirilen kökleri yılan sokmalarında kullandıklarını bildirmiştir. Ayrıca bu yerli kabilesi kantaron köklerinden hazırladıkları infüzyonla yeni doğmuş çocukları yıkayarak onların güçleneceğine inanmaktadırlar. Montagni Kızılderilileri bitkinin dekoksionunu öksürük ilacı olarak; İroki Kızılderilileri ise bitkiyi ateş düşürücü olarak ve erkeklerde kısırlığı önlemek için kullanmışlardır. Son 30 yıldan beri bitki klinik ve laboratuvar şartlarında yoğun olarak çalışılmakta olan kantaron günümüzde bilhassa depresyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır.

Halk Arasındaki Kullanımları

Hypericum türleri, halk arasında yüzyıllardan bu yana şifa verici bir ot olarak sinir hastalıkları, adet krampları, siyatik, eklem iltihabı ve midevi rahatsızlıklardan kaynaklanan ağrıların giderilmesinde ve bazı cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kaçar ve Azkan, 2010). Aşağıda bu kullanım biçimlerinden bazıları hakkında bilgi verilmiştir.

Kantaron Çayı: Çiçeklenmenin en fazla olduğu Haziran-Temmuz aylarında toplanan bitkiler ince bir şekilde kıyıldıktan sonra gölgede kurutulur. 1 tatlı kaşığı dolusu kuru bitki, 200 cc hacminde kaynamış suya eklenir ve 3-4 dakika demlendikten sonra süzülerek günde 2-3 bardak içilir. Kantaron çayı ülkemizde bilhassa orta Anadolu'da mide ağrılarında ve kolit gibi bağırsak rahatsızlıklarında çokça kullanılır (Sezik ve ark., 2001). Bu çay aynı zamanda bronşit gibi rahatsızlıklara da iyi gelir.

Kantaron Dekoksionu: Bitkinin kurutulmuş toprak üstü kısımları yaklaşık 10-15 dakika suyla kaynatılır, süzildikten sonra sıcak yada soğuk olarak içilir.

Kantaron Yağı: Bu yağ iki şekilde hazırlanabilir. Birinci yöntemde 100 gr kantaron çiçeği içinde 250 gr zeytinyağı bulunan bir şişeye konur. Bu karışım ara sıra çalkalanarak 15 gün güneşte bırakılır ve sonra pamuktan süzülür. Bu hazırlama şekli ülkemizde oldukça yaygındır. İkinci yöntemde ise 100 gr çiçek 1000 gr zeytinyağı içine konur. Karışım zaman zaman çalkalanarak iki saat su banyosunda tutulur ve bu sürenin sonunda süzülür. Bu yöntemde kantaron yağı daha çabuk hazırlanmaktadır, ancak ülkemizde pek yaygın değildir. Kantaron yağı hazırlanırken taze ya da kurutulmuş çiçekler kullanılabilir. Yanık yaraları ya da çıbanlar bu yağ ile pansuman yapılır (Baytop, 1999). Bu iki yöntemin haricinde tohumlardan da yağ hazırlanmaktadır. Bu gaye ile tohumlar 1/10 zeytinyağı içinde bir hafta bekletilerek süzülür ve elde edilen bu yağ daha ziyade güneş yanıklarında kullanılır.

Kantaron Tentürü: 1 lt konyağın içine, güneşte kurutulmuş ve ince kıyılmış 2 avuç bitki (sap, yaprak ve çiçek) eklenir. Şişe 14 gün boyunca güneşte bekletilir ve arada bir çalkalanır. Süre

sonunda süzülür ve koyu renkli şişelere aktarılarak, serin bir ortamda saklanır.

Kantaron Ekstresi: Özellikle Avrupa ve Amerika'da çay yerine, bitkinin çiçek, yaprak ve saplarından elde edilen ve kapsül şeklinde satılan ekstreside kullanılmaktadır. Bu ürün T.C. Tarım Bakanlığı'nın izniyle ithal edilmiş olup %0,3 hiperisin içeren 300 mg'lık kapsüller halinde sunulmaktadır. Bu kapsüllerden günde 3 kez yemeklerle birlikte 1 kapsül alınabilir.

İçerdiği Biyoaktif Bileşenler

Hypericum türleri nafrodiantronlar, flurogonol türevleri, flavonoidler, organik asitler, uçucu yağlar, amino asitler, ksantonlar, taninler, proksiyanidinler ve diğer suda çözünen bileşenler olmak üzere en az 11 farklı sınıfa dahil çok sayıda sekonder metabolit içermektedir (Greenson ve ark., 2001; Tanaka ve Takaiishi, 2006). Bununla birlikte *Hypericum* ekstraktlarının farmakolojik etkileri daha ziyade nafrodiantron pigmentleri olan hiperisin ve psedohiperisin, flurugonol türevi olan hiperforin, flavonoidler ve uçucu yağlara atfedilmektedir (Patocka, 2003) (Çizelge 2).

Tıbbi Etkileri

Hypericum türleri ihtiva ettikleri yukarıda tanımlanan sekonder metabolitlerden dolayı birçok

farklı tıbbi etkiye sahiptir. *Hypericum* ekstraktlarının sergilediği farmakolojik etkiler ve konuyla ilgili yapılmış çalışmalar şöyle özetlenebilir.

Antidepresan Etkiler

H. perforatum ekstraktları yüzyıllardan beri bitkisel tıpta antidepresan olarak kullanılmaktadır ve bitki 1990'lerden beri antidepresan etkisi de dahil birçok biyoaktivite bakımından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Röder ve ark. 2004).Günümüzde *Hypericum* kökenli ilaçlar Avrupa da büyük ölçüde kullanılmaktadır ve Amerika'da da her geçen gün popülerlik kazanmaktadır (Kasper ve Dienel, 2002; Lecrubier ve ark., 2002). *Hypericum* ekstratları içerisinde antidepresant etkinin daha ziyade hiperforin, hiperisin ve kuersitrin den kaynaklandığı düşünülmektedir (Westerhoff ve ark., 2002). *H. perforatum* un antidepresant aktivitesinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılmış birçok klinik ve deneysel çalışma vardır. Bu çalışmalarda farklı *H. perforatum* ekstraktları plasebo, trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin gerilim inhibitörü (SSGİ) grubu standart antidepresantlar ile tedaviye verilen tepki, Hamilton Depresyon Seviye Skalasındaki (HDSS) düşüş, görülen yan etkilerdeki azalma ve ilaç etkileşimleri bakımından mukayese edilmiştir. Bu çalışmalar 3 alt başlıkta toplanabilir.

Çizelge 1. *Hypericum* türlerinde bulunan metabolitlerin biyoaktiviteleri

Table 1. Bioactivities of *Hypericum* metabolites

Metabolit <i>Compound</i>	Aktivite <i>Activity</i>
Amentoflavon	İltihap giderici, antiülser (Berghöfer ve Hölzl, 1989), yara iyileştirici (Hammer ve ark. (2007)
Hiperforin	Antibakteriyel, yara iyileştirici (Gurevich ve ark., 1971; Bystrov ve ark., 1975; Maisenbacher ve Kovar, 1992b), antidepresant (Chatterjee ve ark., 1998), kanser önleyici (Schempp ve ark., 2002), antimalariyal (Verotta ve ark., 2007)
Hiperisin	Antiviral (Meruelo ve ark., 1988; Lavie ve ark., 1995), antidepresant (Eckert ve Muller, 2001), iltihap giderici (Panossian ve ark., 1996)
3', 8"-biapigenin	Sedatif (Berghöfer ve Hölzl, 1989)
Fenolikler	Antioksidant, antimikrobiyal, antiviral, dammar içi basıncı azaltan (Nahrstedt ve Butterweck, 1997), yara iyileştirici (Süntar ve ark., 2010)
Psedohiperisin	Antiviral (Meruelo ve ark., 1988)
Kuersitrin, rutin	Antidepresant (Noldner ve Schotz, 2002)
Ksantonlar	Antidepresant, antimikrobiyal, antiviral, diuretik, kardiyotonik (Kitanov ve Blinova, 1987; Hölzl ve ark., 1989; Sparenberg ve ark., 1993; Nahrstedt ve Butterweck, 1997)
Uçucu yağlar	Antibakteriyel ve antifungal (Gudzic ve ark., 2002; Couladis ve ark., 2003; Cakir ve ark., 2005; Ghasemi ve ark., 2007; Saroglou ve ark., 2007; Ladeira ve ark., 2009)

Çizelge 2. Ülkemizde yetişen Hypericum türlerinin kimyasal içerikleriyle ilgili güncel çalışmalar.
Table 2. Current studies on chemical content of Hypericum species growing in our country.

Türler <i>Species</i>	Hiperisin	Pseudohiperisin	Hiperforin	Hiperosid	Klorogenik asit	Rutin	Quersetin	Quersitrin	Kaynak <i>Literature</i>
<i>H. perforatum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007a; 2008a)
<i>H. organifolium</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007b)
<i>H. perfoliatum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007c)
<i>H. scabrum</i>	+	-	-	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. montbretii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2008b)
<i>H. adenotrichum*</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2009)
<i>H. confertum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2010)
<i>H. leptophyllum*</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	Çamaş ve ark. (2012)
<i>H. aviculariifolium*</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2006, 2013a)
<i>H. bupleuroides</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. orientale</i>	+	-	-	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2012)
<i>H. triquetrifolium</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2013b)
<i>H. pruinatum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2006)
<i>H. hysopifolium</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. linarioides</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. heterophyllum</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. lydium</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Çırak (2006); Çırak ve ark. (2007d)
<i>H. androsaemum</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. bithynicum</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. hirsutum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. montanum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. nummularioides</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. venustum</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	Smelcerovic ve ark. (2008)
<i>H. pallens</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	Çamaş ve ark. (2014a)
<i>H. olivieri</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Çamaş ve ark. (2014b)
<i>H. thymifolium</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	Çamaş ve ark. (2014b)

*endemik (endemic)

Çizelge 3. Ülkemizde yetişen Hypericum türleriyle ilgili güncel farmakolojik çalışmalar.
Table 3. Current studies on pharmacologic activities of Hypericum species growing in our country.

Tür / <i>Species</i>	Biyoaktivite / <i>Bioactivity</i>	Kaynak / <i>Literature</i>
<i>H. hysopifolium</i> ; <i>H. lysimachioides</i>	Antimikrobiyal	Toker ve ark. (2006)
<i>H. perforatum</i>	Antioksidan	Altun ve ark. (2013)
<i>H. linarioides</i>	Antifungal	Çakır ve ark. (2005)
<i>H. lysimachioides</i>	Antioksidan ve kolesterol düşürücü	Hakimoğlu ve ark. (2007)
<i>H. lydium</i>	Antioksidan	Şerbetçi ve ark. (2012)
<i>H. thasium</i>	Antioksidan	Demirkıran ve ark. (2009)
<i>H. perforatum</i>	Yara iyileştirici	Süntar ve ark. (2010); Öztürk ve ark. (2007)
<i>H. calycinum</i>	Antidepresan	Öztürk ve ark. (1996)
<i>H. triquetrifolium</i>	Ağrı kesici	Apaydın ve ark. (1999)
<i>H. kazdaghensis</i>	Antibakteriyel	Dulger ve Gonuz (2005)
<i>H. empetrifolium</i> ; <i>H. triquetrifolium</i>	İltihap giderici	Pabuçcuoğlu ve ark. (2003)
<i>H. scabrum</i> ; <i>H. lysimachioides</i> , <i>H. resutum</i>	Antimikrobiyal ve antioksidan	Bariş ve ark. (2011)
<i>H. montbretii</i>	Antidepresan	Devrim ve ark. (2011)
<i>H. scabroides</i>	Antioksidan	Kızıl ve ark. (2008)

H. perforatum Ekstraktları ve Plasebo: *H. perforatum* ekstraktlarının hafif orta dereceli ve major depresyon hastalarında HDSS değerindeki düşüş ve tedaviye verilen tepki bakımından plaseboya göre çok daha etkili olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (Lehrl ve Woelk, 1993; Hübner ve ark., 1994; Hansgen ve Vesper, 1996; Laakmann ve ark., 1998; Kalb ve ark., 2001; *Hypericum* Depression Trial Study Group, 2002; Lecrubier ve ark., 2002; Philipp ve ark., 1999; Kasper ve ark., 2006, 2008a,b). Bu sonuçlar açık bir şekilde *Hypericum* ekstraktlarının bilhassa hafif orta dereceli depresyon tedavisinde plaseboya göre önemli derece etkili olduğuna işaret etmektedir.

H. perforatum Ekstraktları ve Tirisiklik Antidepresanlar: *H. perforatum* ekstraktlarının depresyon tedavisinde en az tirisiklik antidepresanlar kadar etkin olduğunu ve bu ilaçlardan daha iyi tolere edildiğini bildiren pek çok çalışma vardır (Bergmann ve ark., 1993; Harrer ve ark., 1994; Wheatley, 1997; Philipp ve ark., 1999; Woelk, 2000). Bu çalışmalardan ikisinin sonuçları aşağıda özetlenmiştir. Yapılan dört haftalık klinik bir çalışmada *H. perforatum* ekstraktı LI 160 ile maprotiline adlı tirisiklik antidepresant ilacın hafif orta derecede depresif hastalarda etkinliği karşılaştırılmıştır. 4 hafta sonunda tedaviye tepki verenlerin oranı (LI 160 için %61 ve maprotiline için % 67) ve HDSS değerindeki düşüş istatistik anlamda aynı olmuştur. Ancak maprotiline alan hastaların %35'inde artan yorgunluk ağız kuruluğu ve kalp çarpıntısı gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu oran LI 160 grubu hastalarda %25 olmuştur. Müteakiben, LI 160 6 hafta süren çift körlü klinik çalışmada bir diğer tirisiklik antidepresant ilaç imipramine ile mukayese edilmiştir. 6 hafta sonunda LI 160 grubu hastalarda HDSS değeri 20.2'den 8.8'e, imipramine grubu hastalarda ise 19.4'den 10.7'ye düşmüştür (Vorbach ve ark., 1994)

H. perforatum Ekstraktları ve Selektif Serotonin Gerialum İnhibitörü (SSGİ) Grubu Antidepresanlar: *H. perforatum* ekstraktları ve farklı SSGİ ilaçların depresyon tedavisindeki etkinliğinin mukayeseli olarak denendiği birçok çalışma vardır (Brenner ve ark., 2000; *Hypericum* Depression Trial Study Group, 2002; Behnke ve ark., 2002; van Gurp ve

ark., 2002; Gastpar ve ark., 2005; Szegedi ve ark., 2005; Fava ve ark., 2005; Bjerkenstedt ve ark., 2005; Moreno ve ark., 2006; Gastpar etal., 2006; Papakostas ve ark., 2007). Anılan ilk çalışmalarda LI 160 ile SSGİ sertraline hafif orta derecede depresif 30 hasta üzerinde denenmiştir. LI 160 grubu hastaların % 54 'ü tedaviye tepki verirken, sertraline grubu hastaların sadece % 40' ı tedaviye cevap vermiştir (Brenner ve ark., 2000) Benzer bir diğer çalışmada, major depresyonlu 90 hastaya aynı ilaç (Günde 50-100 mg) ve standart % 0.3 hiperisin içeren *H. perforatum* ekstraktı (Günde 900-1800 mg) verilmiştir; 2, 4, 8 ve 12. haftaların sonunda değerlendirmeler yapılmıştır. 12. haftanın sonunda setraline grubu hastalarda HDSS değeri 18.9'dan 9,4'e; LI 160 grubunda ise aynı değer 19.7'den 11.5'e düşmüştür. Ancak çalışma boyunca sertraline grubu hastalarda yan etki ortaya çıkma sıklığı önemli ölçüde yüksek olmuştur (van Gurp ve ark., 2002). *H. perforatum* ekstraktı calmigen ile SSGİ fluoxetine nin karşılaştırıldığı birçok çalışmanın sonuçlarına göre etkinlik ve tolere edilebilme ile HDSS değerindeki düşüş bakımından bu iki tedavi arasında önemli bir fark yoktur. Ayrıca calmigen tedavisinde ishal, bulantı, terleme ve orgazm olamama gibi yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı çok daha düşüktür (Fava ve ark., 2005; Bjerkenstedt ve ark., 2005; Moreno ve ark., 2006; Papakostas ve ark., 2007). 12 hafta süren plasebo kontrollü bir diğer klinik çalışmada 135 hafif orta derecede depresif hastaya günde 900 mg LI 160 ve 20 mg fluoxetine verilmiştir. 12 hafta sonunda kantaron tedavisi alan hastalarda HDSS değerinde her iki gruba göre önemli seviyede düşme meydana gelmiştir. Bu değerdeki düşüşe bağlı iyileşme kantaron grubunda %38 fluoxetine grubunda %30 ve plasebo grubunda %21 olmuştur. Çalışma boyunca kantaron ve plasebo gruplarında kopma olmamış ancak fluoxetine grubunda hastaların %4'ü şiddetli yan etkilerden dolayı çalışmayı terk etmiştir (Fava ve ark., 2005). Szegedi ve ark. (2005) 6 hafta boyunca 251 orta ve aşırı derece depresif hastaya 6 hafta boyunca günde 20 mg paroxetine ve *H. perforatum* ekstraktı WS 5570 vermişlerdir. 2 hafta sonra kantaron grubunun % 57'sinde, paroxetine grubunun % 48'inde dozlar biraz daha artırılmıştır.

Çalışma sonunda HDSS değerindeki düşüş WS 5570 grubunda 11.4, paroxetine grubunda ise 14.4; tedaviye tepki verenlerin oranı WS 5570 grubunda % 70.5 paroxetine grubunda ise % 59.8 olmuştur. Ayrıca paroxetine grubundaki hastalarda yan etkilerin oluşma sıklığı önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak WS 5570in depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan SSGİ grubu antidepresanlara alternatif olduğunu ve sadece hafif orta dereceli değil şiddetli depresyon vakalarında da etkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gastpar ve ark. (2006) *H. perforatum* ekstraktı STW3-VI ve SSGİ citalopram mukayese ettikleri 388 orta derecede depresif hasta üzerinde yürüttükleri klinik çalışmada benzer sonuçları bildirmişlerdir.

Anılan bu klinik çalışmaların meta analizleri de çalışma sonuçlarının güvenilirliğine, kantaron ekstraktlarının plasebodan daha etkin olduğuna ve depresyon tedavisinde en az standart antidepresanlar kadar etkili olduğuna işaret etmektedir (Linde ve ark., 2008; Rahimi ve ark., 2009). Önemli bir hususta şudur ki depresyon tedavisinde yan etkilerin sıklığı tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Zira hastaların çoğu tedavi boyunca günlük hayatlarına devam etmektedir. Bu yüzden kantaron ekstraktlarının standart antidepresan ilaçlara göre yan etki oluşturma sıklığının son derece düşük oluşu, depresyon tedavisinde bu bitkinin önemini daha da artırmaktadır.

Antiviral Etkiler

Hypericum türleri geleneksel tıpta lenfatit, kabakulak, hepatit, bağırsak tümörleri gibi viral kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Andrade ve ark., 1998; Ishiaguro ve ark., 1998). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü *Hypericum* türleri üzerinde yoğun çalışmalar yürütmektedir ve sonuçlara göre bu türlerden elde edilen bazı metabolitlerin oldukça güçlü antiviral etkiler göstermektedir (Mckee ve ark., 1998; Fuller ve ark., 1999). Bilhassa hiperisin ve psedohiperisin lipidle çevreli ya da lipidsiz DNA ve RNA virüslerine karşı oldukça etkindir. Bu maddelerin çok sayıda virüsten kaynaklanan enfeksiyonlarının ve HIV virüsünün yayılışının önlenmesinde

oldukça etkin olduğu bildirilmiştir (Meruelo ve ark., 1988; Vlietinck ve ark., 1998).

H. perforatum un yanı sıra hiperisin ve psedohiperisin içermemelerine rağmen Brezilya'ya özgü *H. connatum*, *H. caprifoliatum* ve *H. polyanthemum* türlerinin de HIV (Human Immunodeficiency Virus; insan savunma sistemini çökerten virüs; AIDS virüsü) çalışmalarında model olarak kullanılan FIV (kedigil savunma sistemini çökerten virüs)'e karşı güçlü antiviral etki gösterdiği ve dolayısıyla bu türlerin AIDS gibi virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyelleri olduğu bildirilmiştir (Schmitt ve ark., 2001).

Kanser Önleyici Etkiler

Hypericum türlerinin içerdiği metabolitlerden hiperisin ve hiperforinin farklı kanser hücre hatlarında programlı hücre ölümlerine sebep olarak kanser oluşumu ve gelişimini önlediği belirlenmiştir (Hostanska ve ark., 2003; Schempp ve ark., 2002). Ayrıca hiperisinin üç farklı prostat kanser hücre hattında güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Xie ve ark., 2001). Bitkinin prostat kanseri tedavisinde ayrı bir önemi vardır zira bu tip kanserin erken aşamada teşhisinde, kandaki prostat spesifik antijen seviyesi ve farklı tiplerde hücre büyümesini teşvik eden bir hormon olan serotoninin artan miktarı tanı olarak kullanılmaktadır. Bu aşamada çoğu hasta hormonal tedaviye olumlu yanıt vermektedir. Ancak klinik kontrollerde prostat kanseri tanısı çoğu zaman hastalığın ilerleyen evrelerine tekabül etmektedir ve bu aşamada hormonal tedavi yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden hastalığın ilerleyen aşamalarında etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hayati önem arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada *H. perforatum* metanol ekstraktının hem serotonin gerilimini bloke edip kanserli hücrelerin büyümesini önlediği hem de ihtiva ettiği hiperforin, hiperisin ve kuersetinin kimyasallarının sitotoksik etkisi ile bu hücreleri öldürdüğü, böylelikle prostat kanserinin ilerleyen aşamalarındaki tedavisinde ümitvar bir alternatif olduğu bildirilmiştir (Martarelli ve ark., 2004). Kantaron halihazırda kanser tedavisinde kullanılan sınırlı sayıdaki bitkilerden biridir (Kintzios, 2006).

Yara İyileştirici ve İltihap Giderici Etkiler

Resmi monograflarda *H. perforatum* ekstraktlarının ve toprak üstü bitki kısımlarının depresyon, ülser, hazımsızlık, karın ağrıları, yanıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, migren, baş ağrısı ve siyatik tedavilerinde etkili olduğu kayıtlıdır (German Commission E, 1998; WHO Monographs, 1999; ESCOP, 2003). *Hypericum* türlerinin sulu ekstraktı (genellikle dekoksasyon formunda bazen de infüzyon olarak) Türk halk hekimliğinde idrar yolu enfeksiyonları, şeker, nevralji, kalp hastalıkları, gastrit, hemoroit ve ülser gibi birçok hastalığa karşı ilaç olarak kullanılmaktadır (Yeşilada ve ark., 1995). Bilhassa zeytinyağıyla hazırlanan meserat bir yara iyileştirici ilaç olarak hem ülkemizde hem de dünya genelinde oldukça popülerdir. Saljic (1975)'in bildirdiğine göre *H. perforatum* çiçek ekstraktından hazırlanan merhem kullanıldığında birinci derece yanık 48 saat içinde iyileşmiştir. 2. ve 3. derece yanıklarda ise bu merhem iyileşme hızını geleneksel tedavi metotlarına göre 3 kat artırmıştır. Benzer şekilde, sezaryenle doğum yapmış 24 hasta üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada aynısefa (*Calendula* sp.) ve *H. perforatum* yağı karışımının (30:70) yara iyileştirici etkisi buğday tohumu yağı ve plasebo ile karşılaştırmalı olarak denenmiştir. 4 haftalık uygulama sonunda plasebo ve buğday tohumu yağı uygulanan hastalarda ameliyat kesiginde % 16 kapanma gözlenirken bu değer aynısefa ve kantaron yağı karışımı uygulanan hastalarda % 38 olmuştur (Lavagna ve ark., 2001). Hiperforinin bu yara iyileştirici yağlı preparatın aktif ana maddesi olduğu tespit edilmiştir (Maisenbacher ve Kovar, 1992a). Bitkinin çiçekli üst kısmından hazırlanan alkolik ekstraktın yara iyileştirici (Öztürk ve ark., 2007) ve antiülser (Yeşilada ve Gürbüz, 1998) etkileri bilinmektedir. Benzer şekilde *H. patulum* ve *H. hookerianum* türlerinin yaprakları Hindistan'da yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Mukherjee ve ark. (2000) bu iki türün metanolik ekstraktının farelerde kesik yaralarını bitişirici, doku yenileyici ve yara yüzeyinde epitelyum oluşumunu hızlandırıcı etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Hammer ve ark. (2007) *H. perforatum* un iltihap giderici etkilerini tespit ettikten sonra bu etkinin alkolik ekstraktın flavonoit bileşikleri olan kuersetin ve amentoflavon

ile psedohiperisin ve hiperforinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. İspanya'da bulunan kanarya takımadalarına özgü endemik bir tür olan *H. reflexum* un metanollü ve sulu ekstraktlarının farelerde asetik asit uygulaması ile oluşturulan ağrıları ve tetrakanoliforbol asetat uygulaması ile oluşturulan kulak ödemi önemli seviyede azalttığı; böylelikle bu endemik bitkinin ağrılı ve iltihabi hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Sanchez-Mateo ve ark., 2006). Halihazırda bir diğer kanatron türü olan *H. perforatum* çocuklarda kulak ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır (Sarrell ve ark. 2003).

Benzer şekilde Süntar ve ark. (2010) *H. perforatum* un yağlı maseratının ana bileşenlerinin hiperisin ve flavonoid bileşikleri olan hiperosid, isokuersitrin, rutin ve epikateşin olduğunu; bu maseratın güçlü yara iyileştirici ve iltihap giderici etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada Anadolu'da yaygın olarak bulunan diğer bir kantaron türü olan *H. scabrum* dan hazırlanan alkolik preparat ve yağlı maserat farelerde oluşturulan deneysel yaralarda hiçbir biyoaktivite göstermemiştir.

Antibakteriyel Etkiler

H. perforatum un toprak üstü aksamlarından hazırlanan ham bitki ekstraktlarının güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğunu ve bakteriyel kaynaklı yaralar ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini bildiren birçok çalışma vardır (Keles ve ark., 2001; Tolkunova ve ark., 2002). Tüm çalışmalarda alkolik ekstraktların sulu ekstraktlara göre daha etkin olduğu; *Hypericum* ekstraktlarının sergilediği bu antibakteriyel etkinin büyük ölçüde hiperforin ve hiperisinlerden kaynaklandığı ve gram-negatiflere göre gram-pozitif bakterilere karşı daha güçlü olduğu bildirilmektedir. Schempp ve ark. (2003) *H. perforatum* ekstraktından hazırlanan ve %1.5 hiperforin içeren merhemin hafif/orta derecede egzama tedavisinde plaseboya göre çok daha etkili olduğunu bildirmiştir. Peeva-Naumovska (2010) üç farklı dozda (30%, 40% ve 50%) *H. perforatum* yağı içeren, dermal ve vajinal uygulamaya müsait lipofilik merhem *Streptococcus pyogenes* (iki hat), *Streptococcus viridans*, *Micrococcus luteus* ATCC9341,

Moraxella catarrhalis ve *Lactobacillus acidophilus* organizmalarına karşı antibakteriyel etkilerini karşılaştırmışlardır. Merhemler *Lactobacillus acidophilus* hariç diğer organizmaların gelişimini önemli ölçüde engellemiştir ve bu etki en yüksek dozda *Hypericum* içeren merhemde en yüksek olmuştur. *Lactobacillus acidophilus* vajina dokusunda doğal olarak bulunan ve diğer denenen türlerin aksine patojenik olmayan bir bakteridir. Çalışma sonuçları *Hypericum* ekstraktlarının bakteri kökenli vajinal enfeksiyonlarda güvenli bir şekilde kullanılabilmesine işaret etmektedir.

% 10 su ve %10/30 su/etanol (v/v) solüsyonlarıyla hazırlanan *H. perforatum* ekstratlarının insan kalın bağırsaklarından izole edilen *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum* ve *E. coli* bakterilerine karşı etkileri araştırılmıştır. Çalışmada en yüksek antibakteriyel etki tüm organizmalara karşı % 30 luk etanol ekstresinden elde edilmiştir (Lasik ve ark., 2007).

Antimikrobiyal Etkiler

Brezilya'ya özgü *H. caprifoliatum*, *H. carinatum*, *H. connatum*, *H. ternum*, *H. myrianthum* ve *H. polyanthemum* türleri Brezilya halk hekimliğinde yüzyıllardan beri aft gibi ağız yaralarının ve bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu bitkilerin metanol ekstraktlarının insanlarda önemli cilt hastalıklarına sebep olan bakteriyel bir mikrop olan *Staphylococcus aureus* ve AIDS hastalarında sıklıkla gözlenen fırsatçı enfeksiyonların en önemli amillerinden olan *Candida albicans* mantarına karşı güçlü antimikrobiyal etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Agnol ve ark., 2003). Bu mantar kemik iliği alıcılarının % 73 ünde ölüme sebep olan ve yanık vakalarında ölümcül enfeksiyonlar meydana getiren önemli bir mikroorganizmadır. Yapılan müteakip bir çalışmada anılan türlerden *H. ternum* un kloroform ekstraktının bu mantarın birçok hattına karşı oldukça aktif olduğu belirlenmiştir (Fenner ve ark., 2005). Bu çalışmada ayrıca *H. ternum* un kloroform ekstraktının ayaklarda en sık rastlanan mantar türü olan *Trichophyton rubrum* enfeksiyonlarını önemli

seviyede engellediği belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada, *H. carinatum* ve *H. myrianthum* un yanı sıra *H. linoides* türünün de bilhassa *Candida* hatlarına karşı oldukça aktif olduğu gözlenmiştir (Barros ve ark., 2013). Bu sonuçlar son derece önemlidir, zira günümüze kadar belirlenen antifungal ajanların sayısı antibakteriyel ajanların ¼'ü kadardır. Bu durumda mantarı hastalıkların tedavisinde başvurulacak ilaçların sayısı da sınırlıdır (Newman ve Cragg, 2007).

Ülkemizde Yetişen *Hypericum* Türleriyle İlgili Çalışmalar

Ülkemizde doğal yayılış gösteren kantaron türleriyle ilgili kimyasal çalışmalar Çizelge 2, farmakolojik çalışmalar ise Çizelge 3'te özetlenmiştir. Çizelgelerden de anlaşılacağı üzere toplam tür sayısı göz önüne alındığında yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır ve endemikler başta olmak üzere birçok türün kimyasal içeriği ve tıbbi etkisiyle ilgili yayınlanmış hiçbir çalışma yoktur.

SONUÇ

H. perforatum başta olmak üzere *Hypericum* türleri son 30 yıldır farmakolojik ve kimyasal anlamda yoğun olarak çalışılmaktadır ve bu bitkilerin tıbbi özellikleri / önemleriyle ilgili bilimsel çalışmalara her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Ancak dünya literatürünün aksine bu türler ile ilgili ülkemiz şartlarında yürütülen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Halbuki Türkiye *Hypericum* türleri bakımından bir merkez konumundadır ve mevcut 89 türün 43'ü dünyada ülkemiz coğrafyası dışında hiçbir yerde bulunmamaktadır. Bilhassa son 20 yıldır bu bitkiler tür ayrımı gözetmeksizin doğal floradan ihraç maksadıyla yoğun bir şekilde toplanmaktadır. Bu yüzden endemikler başta olmak üzere birçoğunun doğal popülasyonları hızla azalmaktadır. Bu bağlamda ülkemiz için atıl bir kaynak durumunda olan *Hypericum* türlerinin kimyasal içeriklerinin belirlenerek farmakolojik potansiyellerinin ortaya konması ve kültüre alınarak hem korunmaları hem de seri halde üretilmelerine ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır.

LİTERATÜR LİSTESİ

- Agnol, R.D., Ferraz, A., Bernardi, A.P., Albring, D., Nör, C., Sarmiento, L., Lamb, L., Hass, M., Von Poser, G., Schapoval, E.E.S., 2003. Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. *Phytomedicine* 10: 511-516.
- Altun, M.L., Yılmaz, B.S., Orhan, İ.E., Citoglu, G.C., 2013. Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort). *Industrial Crops and Products*. 43: 87-92.
- Andrade, M.R., Almeida, E.X., Conserva, L.M., 1998. Alkyl chromone and other compounds from *Clusia nemorosa*. *Phytochemistry* 43, 1431-1433.
- Apaydın, Ş., Zeybek, U., Ince, I., Elgin, G., Karamenderes, C., Ozturk, B., Tuglular, I., 1999. *Hypericum triquetrifolium* Turra. extract exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology* 67: 307-312.
- Barış, D., Kızıl, M., Aytekin, Ç., Kızıl, G., Yavuz, M., Çeken, B., Ertekin, S., 2011. In Vitro Antimicrobial and Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Three *Hypericum* and Three *Achillea* Species From Turkey. *International Journal of Food Properties*. 14: 339-355.
- Barros, F.M.C., Pipi, B., Dresch, R.R., Dauber, B., Luciano, S.C., Apel, M.A., Fuentesfria, A.M., Von Poser, G.L., 2013. Antifungal and antichemotactic activities and quantification of phenolic compounds in lipophilic extracts of *Hypericum* spp. native to South Brazil. *Industrial Crops and Products* 44: 294-299.
- Baytop, T., 1999. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. Nobel Tıp Yayınevi. 2. Baskı. İstanbul, s:256.
- Behnke, K., Jensen, G.S., Graubau, H.J., Gruenwald, J., 2002. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv. Ther.* 19, 43-52.
- Berghöfer, R., Höelzl, J., 1989. Isolation of (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 55, 91.
- Bergmann, R., Nussner, H., Demling, J., 1993. Behandlung leichter bis mittelschwerer depressionen. *Therapiewoche Neurol. Psychiatr.* 7, 235-240.
- Bjerkenstedt, L., Edman, G.V., Alken, R.G., Mannel, M., 2005. *Hypericum* extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 40-47.
- Brenner, R., Azbel, V., Madhusoodanan, S., Pawlowska, M., 2000. Comparison of an extract of *Hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin. Ther.* 22, 411-419.
- Bystrov, N.S., Chernov, B.K., Dobrynin, V.N., Kolosov, M.N., 1975. The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters*. 32: 2791-2794.
- Cakir, A., Kordali, S., Kilic, H., Kaya, E., 2005. Antifungal properties of essential oil and crude extracts of *Hypericum linarioides* Bosse. *Biochemical Systematics and Ecology* 33, 245-256.
- Chatterjee, S.S., Noldner, M., Koch, E., Erdelmeier, C., 1998. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl. 1), 7-15.
- Couladis, M., Chinou, I.B., Tzakou, O., Petrakis, P.V., 2003. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hypericum rumeliacum* subsp. *apollinis* (Boiss. & Heldr.). *Phytotherapy Research* 17, 152-154.
- Crockett, S.L. and Robson, N.K.B., 2011. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 5 (Special Issue 1), 1-13.
- Culpeper, N., 1652. *The English Physician or an Astrologo-Physical Disclosure on the Vulgar Herbs of this Nation*. Nathaniel Brook, London, England.
- Çamaş, N., Radusiene, J., Stanius, Z., Çalışkan, Ö., Çırak, C., 2012. Secondary metabolites of *Hypericum leptophyllum* Hochst., an endemic Turkish species. *The Scientific World Journal*. Vol. 2012, Article ID 501027, 4 pages, 2012. doi:10.1100/2012/501027.
- Çamaş, N., Radusiene, J., Ivanauskas, L., Jakstas, V., Çırak, C., 2014a. Altitudinal changes in the content of bioactive substances in *Hypericum orientale* and *Hypericum pallens*. *Acta Physiologia Plantarum*, baskıda.
- Çamaş, N., Radusiene, J., Ivanauskas, L., Jakstas, V., Kayıkçı, S., Çırak, C., 2014b. Chemical composition of *Hypericum* species from the *Taeniocarpium* and *Drosanthe* sections. *Plant Systematic and Evolution*, baskıda.
- Çırak, C., 2006. Hypericin in *Hypericum lydium* Boiss. growing in Turkey. *Biochemical Systematics and Ecology* 34: 897-899.
- Çırak, C., Kevseroğlu, K. 2004. Kantaron bitkisinin eski çağlardan günümüze kullanım şekilleri ile modern tıptaki yeri ve önemi. *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*. 19:74-84.
- Çırak, C., Ayan, A., Kevseroğlu, K., 2004. The effects of light and some presoaking treatments on germination rate of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) seeds. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 7:182-186.
- Çırak, C., Sağlam, B., Ayan, A.K., Kevseroğlu, K., 2006. Morphogenetic and diurnal variation of hypericin in some *Hypericum* species from Turkey during the course of ontogenesis. *Biochemical Systematics and Ecology*. 34 : 1-13.
- Çırak, C., Radusiene, J., Karabük, B., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2007a. Variation of bioactive compounds in *Hypericum perforatum* growing in Turkey during its phenological cycle. *Journal of Integrative Plant Biology*. 49 (5): 615-620.

- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2007b. Variation of bioactive secondary metabolites in *Hypericum origanifolium* during its phenological cycle. *Acta Physiologia Plantarum*, 29:197–203.
- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2007c. Secondary metabolites in *Hypericum perforatum*: variation among plant parts and phenological stages. *Botanica Helvetica*. 117 (1):29-36.
- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2007d. Chemical constituents of some *Hypericum* species growing in Turkey. *Journal of Plant Biology*. 50(6) : 632-635.
- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2008a. Pseudohypericin and hyperforin in *Hypericum perforatum* from Northern of Turkey: variation among populations, plant parts and phenological stages. *Journal of Integrative Plant Biology*. 50 (5): 575–580.
- Çırak, C., Radusiene, J., Sağlam, B., 2008b. Variation of bioactive substances in *Hypericum montbretii* during plant growth. *Natural Product Research*. 22(3): 246–252.
- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2009. Chemical constituents of *Hypericum adenotrichum* Spach, an endemic Turkish species. *Natural Product Research*. 23 (13): 1189–1195.
- Çırak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., 2010. Secondary metabolites of *Hypericum confertum* and their possible chemotaxonomic significance. *Natural Product Communications*. 5(6): 897-898.
- Çırak, C., Radusiene, J., Stanius, Z., Çamaş, N., Çalışkan, Ö., Odabaş, M.S., 2012. Secondary metabolites of *Hypericum orientale* L. growing in Turkey: variation among populations and plant parts. *Acta Physiologia Plantarum*. 34: 1313–1320.
- Çırak, C., Radusiene, J., Çamaş, N., Çalışkan, Ö., Odabaş, M.S., 2013a. Changes in the contents of main secondary metabolites in two Turkish *Hypericum* species during plant development. *Pharmaceutical Biology*. 51(3): 391-399.
- Çırak, C., Radusiene, J., Karpaviciene, B., Çamaş, N., Odabaş, M.S., 2013b. Changes in phenolic content of wild and greenhouse-grown *Hypericum triquetrifolium* during plant development. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*. 37: 307-314.
- Deltito, J., Bayer, D., 1998. The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's wort in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 51:345-351.
- Demirkiran, Ö., Mesaik, M.A., Beynek, H., Abbaskhan, A., Choudhary, M.I., 2009. Cellular reactive oxygen species inhibitory constituents of *Hypericum thasium* Griseb. *Phytochemistry*. 70: 244-249.
- Devrim, C.Ö., Bilal, İ., Yusuf, Ö., Nilgün, Ö., İsmühan, P., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F., 2011. New antidepressant drug candidate: *Hypericum montbretii* extract. *Natural Product Research*. 11: 1-4.
- Duke, J.A., 1985. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 242–243.
- Dulger A, Gonuz B. 2005. Antibacterial activity of the endemic *Hypericum kazdagensis*. *Fitoterapia*. 6:237-9.
- Eckert, G.P., Muller, W.E., 2001. Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes. Department of Pharmacology, Biocenter Niederursel, University of Frankfurt, Frankfurt/Main, Germany. *Pharmacopsychiatry* 34, S22–S25.
- ESCOP Monographs, 2003. *The European Scientific Cooperative on Phytotherapy*, 2nd edition. Exeter, United Kingdom
- Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A.A., Mischoulon, D., Otto, M.W., Zajecka, J., Murck, H., Rosenbaum, J.F., 2005. A double-blind, randomized trial of St. John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 441–447.
- Felter, H.W. and J.U. Lloyd., 1898. *King's American Dispensatory*, 18th ed., reprinted by Eclectic Medical Publications, Portland, OR.
- Fenner, R., Sortino, M., Kuze Rates, S.M., Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A.P., Albring, D., Nör, C., Von Poser, G., Schapoval, E., Zacchino, S., 2005. Antifungal activity of some Brazilian *Hypericum* species. *Phytomedicine* 12: 236-240.
- Fuller, R.W., Blunt, J.W., Boswell, J.L., Cardellina, J.H., Boyd, M.R., 1999a. Guttiferone F, the first prednylated benzophenone from *Allanblackia stuhlmannii*. *Journal of Natural Products* 62 (1), 130–132.
- Gastpar, M., Singer, A., Zeller, K., 2005. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 38, 78–86.
- Gastpar, M., Singer, A., Zeller, K., 2006. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of *Hypericum* extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 39, 66–75.
- Gerard, J., 1597. *The Herballe or General History of Plantes*. Imprinted by John Norton, London.
- German Commission E Monographs, 1998. American Botanical Council. Boston, MA.
- Ghasemi, Y., Khalaj, A., Mohagheghzadeh, A., Khosravi, A.R., Morowvat, M.H., 2007. Composition and antimicrobial activity of the essential oil and extract of *Hypericum elongatum*. *Journal of Applied Sciences* 7 (18), 2671-2675.
- Greene, T., 1824. *The Universal Herbal*. Caxton Press, London.
- Greeson, J., Sanford, B., Monti, D. A., 2001. St. John's worth (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature. *Psychopharmacology*. 153:402-414.

- Griffith, R.E., 1847. Medical Botany. Lea & Blanchard, Philadelphia.
- Gudzic, B., Djokovic, D., Vajs, V., Palic, R., Stojanovic, G., 2002. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hypericum maculatum* Crantz. *Flavour and Fragrance Journal* 17, 392-394.
- Gunther, R.T., 1968. The Greek Herbal of Dioscorides. Hafner Publishing Company.
- Gurevich, A.I., Dobrynin, V.N., Kolosov, M.N., Popravko, S.A., Riabova, I.D., 1971. Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum* L. *Antibiotiki* 16, 510-513.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T., (edlr.), (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul.
- Hakimoglu, F., Kızıl, G., Kanay, Z., Kızıl, M., Isı, H., 2007. The effect of ethanol extract of *Hypericum lysimachoides* on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis* 192: 113-122.
- Hammer, K.D., Hillwig, M.L., Solco, A.K., Dixon, P.M., Delate, K., Murphy, P.A., Wurtele, E.S., Birt, D.F., 2007. Inhibition of prostaglandin E(2) production by antiinflammatory hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *J Agric Food Chem.* 55(18):7323-31.
- Hängsen, K.D., Vesper, J., 1996. Antidepressive wirksamkeit eines hochdosierten Hypericum-extraktes. *Münch. Med. Wochenschrift* 138, 29-33.
- Harrer, G., Hubner, W.D., Podzuweit, H., 1994. Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl 1), S24-S28.
- Hill, J., 1808. The Family Herbal. C. Brightly & T. Kinnersley, Bungay.
- Hostanska, K., Reichling, J., Bommer, S., Weber, M., Saller, R., 2003. Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56: 121-132.
- Hölzl, J., Demisch, L., Gollnik, B., 1989. Investigation about antidepressive and moodchanging effects of *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 55, 643.
- Hübner, W.D., Lande, S., Podzuweit, H., 1994. *Hypericum* treatment of mild depressions with somatic symptoms. *J Geriatr. Psychiatry Neurol.* S1, S12-S14.
- Hypericum* Depression Trial Study Group, 2002. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 287, 1807-1814.
- Ishiguro, K., Nagareya, N., Fukumoto, H., 1998. A phoroglucinol derivative from cell suspension cultures of *Hypericum patulum*. *Phytochemistry* 47, 1041-1043.
- Istikoqlou C, Mavreas V, Geroulanos G., 2010. History and therapeutic properties of *Hypericum perforatum* from antiquity until today. *Psychiatriki.* 21: 332-8.
- Kaçar., O, Azkan, N., 2010. Tıbbi bitki olarak sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) ve halk sağlığındaki yeri, *Dünya Gıda Dergisi* Mayıs, 82-89.
- Kalb, R., Trautmann-Sponsel, R.D., Kieser, M., 2001. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized doubleblind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 34, 96-103.
- Kasper, S., Diemel, A., 2002. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology.* 164: 301-308.
- Kasper, S., Anghelescu, I.G., Szegedi, A., Diemel, A., Kieser, M., 2006. Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Med.* 4, 14.
- Kasper, S., Gastpar, M., Müller, W.E., Volz, H.P., Diemel, A., Kieser, M., Möller, H.J., 2008a. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in acute treatment of mild depression: a reanalysis of data from controlled clinical trials. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 258, 59-63.
- Kasper, S., Volz, H.P., Möller, H.J., Diemel, A., Kieser, M., 2008b. Continuation and long-term maintenance treatment with *Hypericum* extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression—a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18: 803-813.
- Keles, O., Seyyal, A.K., Bakirel, T., Alpınar, K., 2001. Screening of some Turkish plants for antibacterial activity. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 25, 559-565.
- Kızıl, G., Kızıl, M., Yavuz, M., Emen, S., Hakimoglu, F., 2008. Antioxidant activities of ethanol extracts of *Hypericum triquetrifolium* and *Hypericum scabroides*. *Pharm. Biol.* 46, 231-242.
- King, K., 1876. The American Dispensatory, tenth ed. Wilstach, Baldwin & Company, Cincinnati.
- Kintzios, S.E., 2006. Terrestrial Plant-Derived Anticancer Agents and Plant Species Used in Anticancer Research. *Critical Reviews in Plant Sciences,* 25:79-113.

- Kitanov, G.M., Blinova, K.F., 1987. Modern state of the chemical study of species of the genus *Hypericum*. *Chemistry of Natural Compounds* 23, 151–166.
- Laakmann, G., Schule, C., Baghai, T., Kieser, M., 1998. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl 1), 54–59.
- Ladeira AM, da Silva GB, Raggi L, Young MCM, Agripino DG, Lima MEL, Moreno Paulo RH (2009) Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oil of *Hypericum cordatum*. *Journal of Essential Oil Research* 21, 558-560.
- Lasik, M., Nowak, J., Stachowiak, B., Czarnecki, Z., 2007. Evaluation of the antagonistic properties of natural antibacterial substances extracted from herbs: poster presentation. *Eurobiotech* 54, 10.
- Lavagna, S.M., Secci, D., Chimenti, P., Bonsignore, L., Ottaviani, A., Bizzarri, B., 2001. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco* 56, 451–453.
- Lavie, G., Mazur, Y., Lavie, D., Meruelo, D., 1995. The chemical and biological properties of hypericin – a compound with a broad spectrum of biological activities. *Medicinal Research Reviews* 15, 111–119.
- Lecrubier, Y., Clerc, G., Didi, R., Kieser, M., 2002. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 159, 1361–1366.
- Lehrl, S., Woelk, H., 1993. Ergebnisse von messungen der kognitiven leistungsfähigkeit bei patienten unter der therapie mit johanniskraut. *Nervenheilkunde* 12, 281–284.
- Linde, K., Berner, M.M., Kriston, L., 2008. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000448.
- Maisenbacher, P., Kovar, K.A., 1992a. Adhyperforin: a homologue of hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 58, 291–293.
- Maisenbacher, P., Kovar, K.A., 1992b. Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta Medica* 58, 351–354.
- Martarellia, D., Martarellib, B., Pediconia, D., Nabissic, M.I., Perfumia, M., Pompei, P. 2004. *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice. *Cancer Letters* 210: 27–33.
- McKee, T.C., Covington, C.D., Fuller, R.W., Bokesh, H.R., Young, S., Cardellina, J.H., Kadushin, M.R., Soejarto, D.D., Stevens, P.F., Cragg, G.M., Botd, M.R., 1998. Pyranocoumarins from tropical species of the genus *Calophyllum*: a chemotaxonomic study of extracts in the National Cancer Institute collection. *Journal of Natural Products* 61 (10), 1252–1256.
- Meruelo, D., Lavie, G., Lavie, D., 1988. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85, 5230–5234.
- Mevdudi, E. A., 1991. Kuran'ın Anlamı ve Tefsiri. İnsan yayınları. Cilt 3; sf:331-366.
- Moerman, D.E., 1998. *Native American Ethnobotany*. Timber Press, Portland, OR, pp.272–273.
- Moreno, R.A., Teng, C.T., Almeida, K.M., Tavares Junior, H., 2006. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 28, 29–32.
- Mukherjee, P.K., Verpoorte, R., Suresh, B., 2000. Evaluation of in vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 70, 315–321.
- Nahrstedt, A., Butterweck, V., 1997. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 30, 129–134.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2007. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 70, 461–477.
- Noldner M, Schotz K. 2002. Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta Med.* 68:577-80.
- Öztürk Y, Aydın S, Beis R, Başer KHC, Berberoğlu H. 1996. Effects of *Hypericum perforatum* L. And *Hypericum calycinum* L. extracts on the Central Nervous System in mice. *Phytomedicine.* 3: 139-146.
- Öztürk, N., Korkmaz, S., Öztürk, Y., 2007. Wound-healing activity of St. John's Wort (*L.*) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology* 111, 33–39.
- Pabuçcuoglu, A, Konyalıoglu S, Baş M, Meral GE. 2003. The in vitro effects of *Hypericum* species on human leukocyte myeloperoxidase activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 87: 89-92.
- Panossian, A.G., Gabrielian, E., Manvelian, V., Jurcic, K., Wagner, H., 1996. Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B4 and interleukin-1 alpha production, and activation of nitric oxide formation. *Phytomedicine* 3, 19–28.
- Papakostas, G.I., Crawford, C.M., Scialia, M.J., Fava, M., 2007. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. A replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of *Hypericum perforatum* versus fluoxetine. *Neuropsychobiology* 56, 132–137

- Peeva-Naumovska, V., Panovski, N., Grdanovska, T., Fredro-Kumbaradzi, E., 2010. Formulations of St. John's Wort oil ointment and evaluation of its antibacterial effect. Available from: www.amapseec.org/cmapseec.1/Papers/pap067.htm
- Philipp, M., Kohlen, R., Hiller, K.O., 1999. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicenter study of treatment for eight weeks. *BMJ* 319, 1534–1538.
- Qu, L., Widrechner, M.P., Rigby, S.M. 2010. Analysis of breeding systems, ploidy, and the role of hexaploids in three *Hypericum perforatum* L. populations. *Industrial Crops and Products*. 32:1-6.
- Rahimi, R., Nikfar, S., Abdollahi, M., 2009. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 118–127.
- Robson, N. K. B. 1981. Studies in the genus *Hypericum* L.(Guttiferae) 2. Characters of the genus. *Bulletin of the British Museum (Natural History) Botany Series*, 8, 55-226.
- Robson, N. K. B., Adams, P., 1968. Chromosome number in *Hypericum* and related genera. *Brittonia*. 20:95-106.
- Röder, C., Schaefer, M., Leucht, S., 2004. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 72: 330-43.
- Saljic, J., 1975. Ointment for the treatment of burns, *Ger. Offen.* 2,406,452 (CL. A61K), 21 Aug 1975 (CA 83: 197797).
- Sanchez-Mateo, CC, C.X. Bonkanka, M. Hernández-Pérez, R.M. Rabanal. 2006. Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum* L. fil.. *Journal of Ethnopharmacology* 107: 1-6.
- Saroglou, V., Marin, P.D., Rancic, A., Veljic, M., Skaltsa, H., 2007. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of six *Hypericum* species from Serbia. *Biochemical Systematics and Ecology* 35, 146-152.
- Sarrell, E.M., Cohen, H.A., Kahan, E., 2003. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics* 111: 574-579.
- Schempp, C.M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B., Kersten, A., Kiss, J., Termeer, C.C., Gilb, B., Kaufmann, T., Borner, C., Sleeman, J.P., Simon, J.C., 2002. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's Wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 21, 1242–1250.
- Schempp, C.M., Windeck, T., Hezel, S., Simon, J.C., 2003. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's Wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine* 10, 31–37.
- Schmitt, A.C., Ravazzolo, A.P., Von Poser, G.L., 2001. Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 77: 239–245.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T., 2001. Traditional medicine in Turkey 10: Folk medicine in central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol:75. P:95-115.
- Smelcerovic, A., Zuehlke, S., Spittler, M., Raabe, N., Özen, T., 2008. Phenolic constituents of 17 *Hypericum* species from Turkey. *Biochem Syst Ecol* 36: 316-319.
- Solomon, D., Adams, J., Graves, N., 2013. Economic evaluation of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) for the treatment of mild to moderate depression. *Journal of Affective Disorders* 148: 228-234.
- Sparenberg, B.L., Demisch, J., Holzl, J., 1993. Untersuchungen über die antidepressiven Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharm Ztg Wiss.* 138, 239–254.
- Süntar, I.P., Akkol, E.K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E., 2010. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 127: 468-477.
- Szegedi, A., Kohlen, R., Dienel, A., Kieser, M., 2005. Acute treatment of moderate to severe depression with *Hypericum* extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 330, 503.
- Şerbetci, T., Özsoy, N., Demirci, B., Can, A., Kültür, Ş., Baser, K.H.C., 2012. Chemical composition of the essential oil and antioxidant activity of methanolic extracts from fruits and flowers of *Hypericum lydiu*m Boiss. *Industrial Crops and Products* 36: 599-606.
- Tanaka, N., Takaishi, Y., 2006. Xanthenes from *Hypericum chinense*. *Phytochemistry*. 67: 2146-51.
- Toker, Z., Kızıl, G., Özen, H.Ç., Kızıl, M., Ertekin, S., 2006. Compositions and antimicrobial activities of the essential oils of two *Hypericum* species from Turkey. *Fitoterapia*. 77: 57-60.
- Tolkunova, N.N., Cheuva, E.N., Bidyuk, A.Ya., 2002. Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost* 8, 70–71.
- Van Gurp, G., Meterissian, G.B., Haiek, L.N., McCusker, J., Bellavance, F., 2002. St John's wort or sertraline Randomized controlled trial in primary care. *Can. Fam. Physician* 48, 905–912.
- Uzun, F. 2009. Ontogenic changes in hypericin content of some *Hypericum* species in natural pastureland of Turkey. *Bangladesh J. Bot.* 38: 13-18.
- Verotta, L., Appendino, G., Bombardelli, E., Brun, R., 2007. In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17, 1544–1548.

- Vlietinck, A.J., De Bruyne, T., Apers, S., Pieters, L.A., 1998. Plant derived leading compounds chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *Planta Medica* 64, 97–109.
- Vorbach, E.U., Hubner, W.D., Arnoldt, K.H., 1994. Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl 1), S19–S23.
- Westerhoff, K., Kaunzinger, A., Wurglics, M., Dressman, J., Schubert-Zsilavecz, M., 2002. Biorelevant dissolution testing of St John's wort products. *J. Pharm. Pharmacol.* 54, 1615–1621.
- Wheatley, D., 1997. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients—a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl 2), 77–80.
- WHO, 1999. World Health Organization Monographs on Selected Medicinal Plants, vol. 2, Geneva.
- Withering, W., 1796. An arrangement of British plants third ed. Published by Swinney, London.
- Woelk, H., 2000. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 321, 536–539.
- Xie, X., J.B. Hudson, E.S. Guns, 2001. Tumor-specific and photodependent cytotoxicity of hypericin in the human LNCaP prostate tumor model, *Photochem. Photobiol.* 74: 221–225.
- Yesilada, E., Gürbüz, I., 1998. Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University* 15, 25–31.
- Yesilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., 1995. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology* 46, 133–152