

Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum* Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri

Pharmacological Activities of Hypericum Species in Light of New Studies

Ezgi Ersoy¹ , Esra Eroğlu Özkan² , Afife Mat³ 

Öz

Hypericaceae familyasına ait *Hypericum* türleri, özellikle en çok bilinen tür olan *Hypericum perforatum*, tüm dünyada en çok kullanılan tıbbi bitkilerdendir. Son yıllarda *H. perforatum* içeren ürün sayısı tüm dünyada ciddi oranda artmıştır.¹ *H. perforatum* türünün özellikle yara iyi edici ve antidepresan özellikleri nedeniyle antik çağlardan beri kullanıldığına, hatta Ortaçağ Avrupası'nda kutsal kabul edildiğine ve birçok dini ritüelin parçası olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.² Türkçe' de en bilinen ismi "Sarı Kantaron" olan bitki, yurt dışında "St. John's Wort" ismiyle tanınmaktadır. *Hypericum* türlerinin kimyasal bileşenleri ve biyolojik aktiviteleri üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna göre, *H. perforatum* türünün majör aktif bileşikleri bir floroglusinol türevidir olan hiperforin ve bir naftodiantron bileşiği olan hiperisindir. Bitkide bunun yanında flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, uçucu yağlar, ksanton bileşikleri gibi başka çeşitli biyolojik aktif maddeler de bulunmaktadır.³ Bugüne dek, *Hypericum* türlerinin birçok farklı farmakolojik etkisi kayıt altına alınmıştır. Bu çalışma; *Hypericum* türlerinin antidepresan etkisi, yara iyi edici etkisi, antiinflamatuvar etkisi, antioksidan etkisi, antimikrobiyal etkisi, nörodegeneratif hastalıklar üzerine etkisi, sitotoksik etkisi, analjezik ve antinöroseptik etkisi gibi önemli bazı etkileri ile ilgili yapılan güncel çalışmaları özet olarak sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum*, Sarı Kantaron, Biyolojik Aktivite

ABSTRACT

The *Hypericum* species that belong to the family Hypericaceae, especially the most common *Hypericum perforatum*, are presently one of the most consumed medicinal plants in the world. In recent years, the use of products containing *H. perforatum* has increased dramatically all over the world.¹ There is evidence that *H. perforatum* has been used for its wound healing and antidepressant effects since ancient times and was even believed to be "sacred" and was a part of religious rituals in medieval Europe.² *H. perforatum* is known as "sarı kantaron" in Turkish, whereas the most common name in other countries is "St. John's Wort". Numerous studies have been conducted on the chemical constituents and biological activities of the *Hypericum* species. The major active constituents are considered to be hyperforin which is a phloroglucinol derivative, and hypericin, a naphthodianthrone compound. Furthermore, other biologically active constituents, such as flavonoids, phenolic acids, tannins, volatile compounds and xanthenes are also present in the plant extracts.³ Several pharmacological activities of the *Hypericum* species have been documented so far. The present study gives a summary of the most recent studies related to some important properties, including its antidepressant effect, wound-healing effect, anti-inflammatory effect, antioxidant effect, antimicrobial effect, effects on neurodegenerative disorders, cytotoxic effect, analgesic, and antinociceptive effect.

Keywords: *Hypericum*, St. John's Wort, Biological Activity

¹ Dr. Ec., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: E.E. 0000-0002-6913-1952;
E.E.Ö. 0000-0002-1569-2535;
A.M. 0000-0002-9225-8572

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ezgi Ersoy,
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 535 395 32 64
E-posta: ecz.ezgiersoys@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.02.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 13.03.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.04.2019

Kabul/Accepted: 16.04.2019

Atıf/Citation: Ersoy E., Eroglu-Ozkan E., Mat A. (2019): Pharmacological activities of hypericum species in light of new studies, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2): 71-79.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616370>

GİRİŞ

Hypericum L. türleri; Hypericaceae familyasına ait, çok yıllık otsu veya çalimsı bitkilerdir. Dünyada şu an bilinen 500'den fazla *Hypericum* türü vardır, ülkemizde ise 20 sekiyon altında 106 tür tespit edilmiştir.⁴ Tüm dünyada en çok bilinen tür *Hypericum perforatum* türüdür. *H. perforatum*, Türkiye'de sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu, koyunkıran gibi isimlerle bilinmektedir. Dünyada ise en yaygın kullanılan isim ise "Saint John's Wort" tur.

H. perforatum; Hippocrates, Theophrastus, Dioscorides, Galenos gibi devirlerinin en önemli bilim insanlarının eserlerinde çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle yer almaktadır. Bitkinin psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılabileceğini kayıt altına alan ilk kişi, modern tıbbın kurucularından kabul edilen İsviçreli hekim ve kimyager Paracelsus (1493-1541)'tur. Paracelsus, *H. perforatum* bitkisinin kaynatılarak sterilize edildiği takdirde öfke sorunu ve anksiyete problemi olan kişilerde dahilen kullanılmasını tavsiye etmiştir.⁵ Bitki, Nicholas Culpeper (1616-1654)'in çabalarıyla İngiltere'de de oldukça popüler hale gelmiş ve 1618'de tedavi edici bir bitki olarak Londra Farmakopesi'nde yer almıştır. Daha sonra İngiltere, Fransa ve Almanya gibi ülkelerden Amerika'ya göç eden kişiler bitkinin bu kıtada da bilinmesini sağlamışlar, bu dönemlerde antidepresan etkinliği tüm dünyada bilinir hale gelmiş ve bitki yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.⁶ 1984 yılında Almanya Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Komisyon E monograflarında *H. perforatum* ekstresinin psiko-vegetatif bozukluklarda, depresif bozukluklarda, anksiyete ve/veya ajitasyon durumlarında ve uyum bozukluklarında kullanıldığı belirtilmektedir.⁷ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2002 yılında *H. perforatum* türünü tıbbi bitki olarak ilan etmiş ve *Hyperici herba* olarak monograflarında geniş bir yer vermiştir. Bu monograflarda bitkinin antidepresan, antibakteriyel, antiviral, protein kinaz – C inhibitörü ve yara iyi edici etkileri yer almaktadır.⁸

H. perforatum, çok eski zamanlardan beri tedavide rol oynayan bir bitki olmasının sonucu olarak pek çok farklı şekilde hazırlanarak kullanılabilir. Temel materyal olarak, genellikle çiçeklenme

evresindeki taze bitki veya kurutulmuş gövde kısımları (*Hyperici herba*) kullanılır. Kullanılan bitkinin nerede yetiştiği, bu bölgenin iklimi, toplanma zamanı, kurutma işlemi gibi etmenler drog kalitesine doğrudan etki eder. Taze bitkiden homeopatide kullanılan tentürler, bitkinin preslenmesiyle elde edilen bitki suları veya yağları hazırlanır.⁹ Bitkinin geleneksel kullanım alanları ise çok daha geniştir. Yağ bazlı preparatlar dispepsi şikâyetlerinde tercih edilmektedir. Haricen ise yaraları iyi etmede, miyaljide ve yanıklarda kullanılmaktadır. Taze haldeki bitki ufalandıktan sonra zeytinyağı veya bir başka yağ ile güneş ışığında bekletildiğinde oluşan kırmızı renkli yağ haricen direkt olarak kullanılabilirdiği gibi, merhemlere karıştırılarak veya kapsül halinde de kullanılabilir. Taze haldeki bitkinin kurutulmasıyla kuru drog elde edilir. Toz haldeki kuru drogün alkol ile ekstraksiyonu sonucu oluşan sıvı ekstre bu şekilde veya bazı damlaların, merhemlerin veya tentürlerin bileşimine girmektedir. Alkol ekstresinin yoğunlaştırılması ve sonrasında liyofilizatör ile kuru toz haline getirilmesi ile oluşan ürün, standardizasyon aşamasının ardından tablet veya kapsüllerin bileşimine girerek dâhilen kullanılmaktadır.¹⁰

Yapılan birçok çalışma ile *H. perforatum* türünün kimyasal içeriği aydınlatılmıştır. Buna göre, naftodiantron yapısındaki bileşikler (hiperisin, psödohiperisin vb), floroglusinoller (hiperforin, adhiperforin vb), flavonoidler (hiperozit, rutin, kersetin vb), biflavonlar (biapigenin, amentoflavon), fenolik asitler (ferulik asit, kafeik asit vb), proantosiyandinler, uçucu yağlar ve diğer bazı kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bu maddeler bitkinin sahip olduğu önemli farmakolojik etkilerden sorumludur.¹¹

Farmakolojik Aktiviteler

Antidepresan Etki

H. perforatum türünün majör depresif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, distimik bozukluk, somatoform bozukluklar, anksiyöz depresyon ve mevsimsel affektif bozukluk gibi çok farklı psikiyatrik rahatsızlıklarda etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.¹² ESCOP monografları *H. perforatum*

bitkisinin hidroalkolik ekstre ve tentürlerinin hafif şiddetteki depresif bozukluklar veya hafif ile orta arası şiddetteki depresif bozukluklarda kullanıldığını belirtmektedir. Tüm dünyada geçerli olan ICD (International Classification of Diseases - Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi) kodlarına göre *H. perforatum* ekstrelerinin kullanılabileceği hastalıklar: F32.0 (Hafif depresif nöbet), F32.1 (Orta depresif nöbet), F33.0 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet hafif şiddetli), F33.1 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet orta şiddetli) olarak tanımlanmıştır.⁷

2008 yılında yapılan Cochrane meta analiz çalışması *H. perforatum* ile yapılan antidepresan aktivite çalışmalarını ile ilgili detaylı bilgi veren en geniş kapsamlı çalışmadır. Toplamda 5489 hastanın katılmış olduğu 29 klinik deneyin dahil edildiği çalışmada, majör depresif bozukluğa sahip hastalarda *H. perforatum* ekstresinin plaseboya göre kesin olarak daha etkili olduğu; standart sentetik antidepresanlarla benzer etkiye sahip olduğu ve bunlara göre daha az yan etkiye neden olduğu tespit edilmiştir.¹³

2017 yılında yapılan bir diğer meta analiz çalışmasının sonuçları yine Cochrane Analizi'ni destekler niteliktedir. *H. perforatum* ekstreleri ile sentetik antidepresanlar ve plasebonun karşılaştırdığı çalışmalar değerlendirildiğinde, ekstrelerin plaseboya göre etkili olduğu, sentetik antidepresanlarla yaklaşık aynı etkiye sahip ve daha az yan etkiye olduğu sonucuna varıldığı belirtilmiştir.¹⁴

H. perforatum türünden başka türlerle yapılan antidepresan aktivite çalışmaları da mevcuttur. *H. uralum* ile yapılan bir çalışmada, bitkinin kimyasal içeriğinde yer alan Uralodin A isimli maddenin farelere uygulanması sonucunda antidepresan etkinin varlığı tespit edilmiştir.¹⁵ *H. androseamum*, *H. foliosum* ve *H. perforatum* türlerinin antidepresan etkinliği fluoksetinle karşılaştırmalı ve *in vivo* olarak araştırıldığı bir çalışmada *H. foliosum* türünün fare kuyruktan asma deneyine göre antidepresan etkinliği diğer türlere göre yüksek bulunmuştur.¹⁶

Yara İyi Edici Etki

Hypericum türleri, özellikle de en yaygın olarak kullanılan *H. perforatum*, yara iyi edici etkisi yaklaşık 2000 yıldır bilinen ve halk arasında bu amaçla kul-

lanılan bitkilerdir. Çiçekli topraküstü kısımlar tentür veya yağ halinde yanıklara ve yaralara uygulanmaktadır.¹⁷ Yara iyi edici etkinin bitkinin fibroblastları uyarması ve kolajen yapımının buna bağlı olarak artmasıyla oluştuğu saptanmıştır.¹⁸ *H. perforatum* ekstrelerinin yalnız başına veya bazı bitki ekstreleriyle kombine halde topikal olarak kullanımında gösterdiği yara iyileştirici aktivite genellikle fareler üzerinde denenmiştir.¹⁹⁻²¹ İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur.^{17,22,23} Bunun yanında *in vitro* olarak NIH3T3 fibroblast hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar vardır.^{24,25} 2017 yılında ise İtalya'da ilk kez atlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır.²⁶ Bu çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Antienflamatuar Etki

Hypericum türlerinin çok uzun yıllardır yara, yanık ve egzama tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda bu bitkilerin antienflamatuar etkilerinin ve etki mekanizmasının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

Oral yoldan aşırı doz parasetamol uygulanarak hepatotoksisite, enflamasyon ve oksidatif stres meydana getirilen farelere *H. perforatum* ekstresinin oral olarak verilmesiyle hem enflamasyonun hem de karaciğer hasarının gerilediği tespit edilmiştir.²⁷ Erzincan - Kelkit bölgesinden toplanan *H. scabroides* türü ile yapılan bir çalışmada karagenin nedenli fare pençe ödemi üzerinde standart madde olarak diklofenak kullanılarak bir dizi deney yapılmıştır. Buna göre bitkinin metanol ekstresinin belirgin antienflamatuar etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.²⁸ *H. empetrifolium* türünden izole edilen iki adet yeni floroglusinol türevi bileşiğin antienflamatuar etkinliği incelenmiştir. Bu bileşiklerin yapılan *in vitro* deneylerle COX-1 ve COX-2 inhibitörü etkilerinin olduğu belirlenmiştir.²⁹ *H. oblongifolium* türüyle karagenin nedenli fare pençe ödemi geliştirilen fareler üzerinde yapılan çalışmada günde 100, 200 ve 300 mg/kg metanol ekstresi uygulanan farelerde belirgin antienflamatuar etki saptanmıştır.³⁰

Antioksidan Etki

Hypericum türleri içerdikleri çok sayıda farklı fenolik bileşiklerden dolayı genellikle iyi antioksidan etkiye sahiptir. *H. perforatum* bitkisinin *in vitro* olarak

serbest radikal giderici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre, ekstrenin antioksidan etkinin konsantrasyonla doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bitki ekstresinin kuvvetli hidroksil ve süperoksit anyon giderici etkili olduğu ve lipid peroksidasyonunu da önlediği belirtilmiştir.³¹ *H. perforatum* L., *H. maculatum* Cr., *H. hirsutum* L., *H. tetrapterum* Fr. türlerinin polifenolik bileşikler ve hiperisin içeriği ile antioksidan aktiviteleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, tüm türler iyi antioksidan etki göstermiş; *H. maculatum* ve *H. perforatum* en yüksek antioksidan aktivite gösteren türler olarak belirlenmiştir.³²

Sicilyada yetişen 11 farklı *Hypericum* türünün (*H. perforatum* L., *H. calycinum* L., *H. aegypticum* L., *H. androsaemum* L., *H. patulum* Thunb., *H. perfoliatum* L., *H. pubescens* Boiss., *H. tetrapterum* Fr., *H. hircinum* L., *H. hirsutum* L., *H. montanum* L) antioksidan özellikleri değerlendirilmiştir. Türlerin hepsinde antioksidan ve serbest radikal giderici aktivite saptandığı belirtilmiştir. Folin-Ciocalteu yöntemine göre etkili türler sırasıyla *H. perforatum*, *H. androsaemum*, *H. tetrapterum* ve *H. calycinum* türleridir.³³

H. neurocalycinum ve *H. malatyanum* türlerinin antioksidan aktivelere incelendiği bir çalışmada, iki türün de iyi antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir. *H. neurocalycinum* türünün, *H. malatyanum* türüne göre antioksidan etkinliği daha yüksek bulunmuştur. Aktivitedeki bu farklılığın *H. neurocalycinum* türünün bileşimindeki antioksidan etkili rutin, kersetin, kempferol gibi flavonoid bileşiklerinin diğer türe göre daha yüksek miktarda bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.³⁴

Antimikrobiyal Etki

H. perforatum türünün antik çağlardan bu yana yara iyileştirici olarak kullanılması başlıca olarak antibakteriyel etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Ortaçağ'da doktorların ameliyat yaralarını ve enfekte yaraları *H. perforatum* yağı ile tedavi ettiği bilinmektedir. *H. perforatum* ekstresi ile amoksisilinin antibakteriyel etkinliği karşılaştırıldığı bir çalışmada, ekstre *S. aureus* suşunda amoksisiline göre %227; *P. aeruginosa* suşunda ise %141 oranında daha etkili bulunmuştur. Daha sonra *H. perforatum* ekstresi ile çeşitli polimerlerden elektro-eğirme metoduyla nanolif-

ler oluşturulmuş ve bunların mikroorganizmalarla mücadelede inovatif ve çevre dostu çok önemli potansiyel bir alternatif oldukları belirtilmiştir.³⁵ *H. japonicum* türüyle yapılan bir çalışmada bitkinin içeriğinde yer alan antibakteriyel etkili dimerik açılfloroglusinol türevi dokuz farklı bileşimin *E. coli* (ATCC 11775), *S. typhimurium* (ATCC 6539), *S. aureus* (ATCC 25922) ve *E. faecalis* (ATCC 10541) suşlarına karşı sefotaksim sodyum ile karşılıklı olarak etkinliği test edilmiştir. Buna göre, bu çalışma sırasında ilk kez keşfedilen dört bileşimin (Hiperjaponikol A-D), tüm suşlara karşı etkili olduğu tespit edilmiştir.³⁶ Türkiye'de endemik bir tür olan *H. havvae* A. Guner bitkisinin *C. albicans* (ATCC 10231), *C. tropicalis* (ATCC 13808), *M. guilliermondii* (ATCC 6260), *C. neoformans* (ATCC 90112) ve *C. laurentii* (34142) suşlarına karşı antifungal etkisi araştırılmış; bitkinin yaprak ve kök ekstrelerinde ayrı ayrı antifungal aktivite tespit edilmiştir. Yaprak ve kök ekstrelerinin birlikte kullanılması durumunda ise antifungal etkinin arttığı belirtilmiştir.³⁷ *H. carinatum* Griseb türünün flukonazol ile birlikte sinerjik antifungal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada bitkinin iki farklı lipofilik fraksiyonun flukonazolun MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerini azalttığı saptanmıştır. Bu durum, flukonazole dirençli enfeksiyonlarda bitkinin flukonazole kombine halde kullanılmasıyla olumlu sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.³⁸

H. perforatum bitkisinin bileşiminde bulunan hiperisin ve psödohiperisinin antiviral etkili bileşikler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.³⁹ Antiviral aktiviteden sorumlu başlıca bileşik olan hiperisin, yapılan *in vitro* çalışmalarla birçok virüs suşuna karşı etkili bulunmuştur. Hiperisinin antiviral etkisi ışığa bağımlı reaksiyonlar sonucu gerçekleşmektedir ve bu nedenle ışık faktörü etkinlik açısından önemli rol oynamaktadır.

Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etki

En yaygın olarak rastlanan ve en çok bilinen nörodejeneratif hastalıklar; Alzheimer, Parkinson, Huntington sendromu, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) olarak sayılabilir. Bunun dışında da birçok nörodejeneratif hastalık mevcuttur.

Hypericum türlerinin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımını araştıran birçok çalışma vardır. Nörodejeneratif hastalıklar çok ciddi sonuçları olan ve tedavisi olmayan hastalıklar olduğu için elde edilen olumlu sonuçlar tüm dünyada ilgiyle takip edilmektedir. Hiperforince zengin standardize *H. perforatum* ekstresinin Parkinson hastalığı üzerindeki etkilerinin değerlendirdiği bir çalışmada sıçanlarda nörotoksosite meydana getirilmiş, bu sıçanlara %6 hiperforin içeren ekstre günde 4 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Buna göre, ekstre uygulanan grupta sinir harabiyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Tetrahidrohiperforinin hücre içinde Ca^{+2} konsantrasyonunu artırarak daha güçlü sinaptik cevaplar sağlanmasına neden olduğunu, bunun da amiloid- β oligomerlerden kaynaklanan dejenerasyonu önlediği belirtilmiştir.^{41,42} *H. scabrum* türünden izole edilen polisiklik açılfloroglusinol türevi bileşiklerin glutamat indüklü toksite meydana getirilen beyin SK-N-SH hücrelerinde belirgin nöroprotektif etkilerinin olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.⁴³ *H. uralum* türünden izole edilen hiperuralon C ve D bileşiklerinin Ellman metoduyla asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada bileşiklerin orta derecede inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁴

Sitotoksik Etki

Bazı *Hypericum* türlerinde doğal olarak bulunan hiperisin, oldukça güçlü fotosensibilizan bir maddedir. Bu özelliğinden dolayı son yıllarda kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir molekül olduğu düşünülmekte ve bu amaçla *in vivo* ve *in vitro* pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Yapılan çalışmalar hiperisinin kanser hücrelerinde fototoksosite oluşturduğunu ve olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Hiperisin; uyarılmış triplet haldeki yüksek kuantum verimi nedeniyle sahip olduğu yüksek fotooksidasyon kabiliyeti, singlet oksijen molekülü ve süperoksit anyon gibi serbest radikaller üretebilmesi, tümör dokusunda birikmesi ve ışıkla aktive olamadığı karanlık ortamda sıfır veya çok düşük toksiteye neden olması ile PDT (fotodinamik terapi)'de kullanılabilecek bir fotosensibilizan ajan olmaya çok uygun bir moleküldür. Lipofilik bir molekül olması nedeniyle mitokondri, lipozom,

endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı gibi organelerin membranında birikmektedir.⁴⁵

H. perforatum türünün sitotoksik aktivitesi incelendiği, farklı konsantrasyonlardaki ekstrerele intestinal kanser hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ konsantrasyondaki ekstrede sitotoksik etki saptandığı belirtilmiştir.⁴⁶ *H. roeperianum* türünden izole edilen on yeni bileşiğin antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yeni keşfedilen açılfloroflusinol türevi bileşiklerin sitotoksik aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.⁴⁷ *H. attenuatum* türünden izole edilen iki yeni açılfloroglusinol türevi olan attenuatumion G ve attenuatumion H bileşiklerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, attenuatumion H bileşiğinin sitotoksik etkisinin olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

Analjezik ve Antinosiseptif Etki

H. perforatum bitkisinin siyatik ağrılarının giderilmesinde kullanılabileceği ilk kez Dioscorides tarafından rapor edilmiştir.⁴⁹ Antik çağlardan beri geleneksel olarak miyalji, siyatik, doku ve sinir harabiyeti durumlarında *H. perforatum* bitkisinden hazırlanan formülasyonların kullanıldığı bilinmektedir.^{50,51} Bitkinin analjezik ve antinosiseptif etkinliğinin ve etki mekanizmasının belirlenmesi ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur. Son yıllarda *H. perforatum* bitkisinin antinosiseptif etkisinden sorumlu bileşikleri belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bitkinin başlıca hiperforin gibi floroglusinol bileşikleri içeren kloroform fraksiyonu, hiperisin içeren metanol fraksiyonu ve flavonoit bileşiklerince zengin bir başka fraksiyonunun farelerde antinosiseptif etki gösterdiği tespit edilmiştir.^{52,53} Başka bir çalışmada pediatrik yanık yaralarına *H. perforatum* yağı uygulanmasıyla hastalarda ağrı şikâyetinin azaldığı saptanmıştır.⁵⁴

2010 yılında yapılan randomize, çift kör klinik deneylerde sezaryen operasyonu geçiren 144 kadın hastaya *H. perforatum* içeren krem uygulandığında ağrı seviyelerinde belirgin miktarda azalma olduğu rapor edilmiştir.⁵⁵ Son dönemlerde yapılan bazı klinik çalışmalar *H. perforatum* bitkisinin nöropatik ağrı durumunda kullanılabileceğine dair sonuçlar vermektedir. Kronik konstriksiyon hasarı oluştu-

rulan farelerde standardize *H. perforatum* kuru ekstresinin antihiperalezik etkisinin olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda kemoterapötik bir ajan olan oksaliplatin, antiretroviral bir ilaç olan zalsitabin gibi nörotoksikasyon yapan ilaçlardan kaynaklı nöropatik ağrılarının azaltılmasında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar oral yoldan düşük dozda (sıçanlarda günde 30-60 mg/kg; farelerde günde 5 mg/kg) uygulanan *H. perforatum* ekstresinin uzun etkili bir analjezi sağladığını da göstermektedir. Uygulamadan yaklaşık 180 dakika sonra dahi analjezik etki tespit edilmiştir.^{53,56}

SONUÇ

Hypericum türleri yüzlerce yıldır halk arasında çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle kullanılan, bazı toplumlarda kutsal kabul edilen son derece önemli bitkilerdir. Günümüzde tüm dünyada en çok dahilen antidepressan, haricen ise yara iyi edici olarak kullanımını üzerine çeşitli preparatlar mevcuttur. Başlıca bu iki etkisi nedeniyle ürünlerin bileşimine giren *Hypericum* türleri, özellikle *H. perforatum*, zengin kimyasal içeriğinden dolayı oldukça önemli diğer bazı farmakolojik etkilere de sahiptir. Bu çalışmada *Hypericum* türlerinin bu etkileriyle ilgili güncel çalışmalara değinilmiştir. Aynı zamanda *H. perforatum* türünün yan etki profili açısından güvenli bir bitki olması da tedavide kullanımını açısından avantaj sağlamaktadır. Diğer yandan *H. perforatum* bitkisinin içeriğindeki kimyasal bileşiklerin bazı ilaç etken maddeleriyle etkileşim potansiyeli bulunduğu muhakkak eczacı veya hekim gözetiminde kullanılması gerekmektedir. Hastanın doğru ürüne ulaşması ve bu ürünü doğru şekilde kullanması konusunda da özellikle eczacılara büyük görev düşmektedir. Yeni keşiflerle birlikte, hekim-eczacı işbirliği doğrultusunda, *Hypericum* türlerinin kullanımının gelecekte daha da artacağına dair kuşku bulunmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.E, E.E.Ö., A.M.; Veri Toplama- E.E, E.E.Ö., A.M.; Veri Analizi/Yorumlama- E.E, E.E.Ö., A.M.; Yazı Taslağı- E.E, E.E.Ö., A.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.E.Ö., A.M.; Son Onay ve Sorum-

luluk- E.E, E.E.Ö., A.M.; Malzeme ve Teknik Destek- E.E.; Süpervizyon- E.E.Ö., A.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.E, E.E.Ö., A.M.; Data Acquisition- E.E, E.E.Ö., A.M.; Data Analysis/Interpretation- E.E, E.E.Ö., A.M.; Drafting Manuscript- E.E, E.E.Ö., A.M.; Critical Revision of Manuscript- E.E.Ö., A.M.; Final Approval and Accountability- E.E, E.E.Ö., A.M.; Technical or Material Support-E.E.; Supervision- E.E.Ö., A.M.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Wills R.B.H., Bone K., Morgan M. (2000): Herbal products: active constituents, models of action and quality control, *Nutritional Research Reviews*, 13: 47-77.
2. Istikoglou C.L., Mavreas V., Geroulanos G. (2010): History and therapeutic properties of *Hypericum perforatum* from antiquity until today, *Psychiatrike*, 21(4): 8-332.
3. Nahrstedt A., Butterweck V. (1997): Biologically active and other chemical constituents of the herb *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 30: 129-134.
4. Başköse İ., Savran A., (2018): A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series — Çürük Mountain) in Turkey: *Hypericum bilgehambiligilii* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 374(2): 110-118.
5. Galeotti N. (2017): *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions, *Journal of ethnopharmacology*, 200: 136-146.
6. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. (2010): A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 131: 511-521.
7. Linde K. (2009): St. John's wort—an overview, *Complementary Medicine Research*, 16(3): 146-155.

8. World Health Organization (WHO) (2002): WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. vol. 2. World Health Organization, Geneva.
9. Gaedcke F. (2003): Beispiel Johanniskraut. Herstellungs und Qualitätsaspekte pflanzlicher Extrakte, *Pharm Unserer Zeit*, 32: 192-201.
10. Linde K. (2008): Johanniskraut bei Depression – eine Übersicht der randomisierten Studien bezogen auf einzelne Extrakte. Kommission Qualität und Transparenz von Phytopharmaka des Komitees Forschung, *Naturmedizin*.
11. Hostettmann K., Wolfender J.L. (2005): St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety, *Phytochemistry*, 5-20.
12. Sarris J. (2018): Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10- year updated review, *Phytotherapy Research*, 32: 1147-1162.
13. Linde K., Berner M.M., Kriston L. (2008): St John's wort for major depression, *Cochrane Database Syst Rev*. CD000448.
14. Xiang Q., Venkatanarayanan N., C.Y.X. Ho. (2017): Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*, 210: 211-221.
15. Zhou Z., Li Z., Wang X., Luo J., Kong L. (2016): Polycyclic Polyphenylated Derivatives from *Hypericum uralum*: Neuroprotective Effects and Antidepressant-like Activity of Uralodin A, *Nat. Prod.*, 79: 1231-1240.
16. Ramalhete N., Machado A., Serrano R., Gomes E.T., Mota-Filipe H., Silva O. (2016): Comparative study on the *in vivo* antidepressant activities of the Portuguese *Hypericum foliosum*, *Hypericum androsaemum* and *Hypericum perforatum* medicinal plants, *Industrial Crops and Products*, 82: 29-36.
17. Süntar I.P., Akkol E.K., Yılmaz D., Baykal T., Kırmızıbekmez H., Alper M., Yeşilada E. (2010): Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L., *J. Ethnopharmacol.*, 127 (2): 468-477.
18. Öztürk N., Korkmaz S., Öztürk Y. (2007): Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on chicken embryonic fibroblasts, *J. Ethnopharmacol.*, 111: 33-39.
19. Prisacaru A.I., Andritoiu C., Andriescu C. (2013): Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury, *J Morphol Embryol.*, 54: 1053.
20. Sayar H., Gergerlioglu N., Seringec N., Ozturk P., Bulbuloglu E., Karabay G. (2014): Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: an experimental study in rats, *Med. Sci. Monit. Basic Res.*, 20: 36.
21. Kıyan S., Uyanıkgil Y., Altuncı Y.A., Çavuşoğlu T., Uyanıkgil E.O.C., Karabay F. (2015): Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 21: 323-336.
22. Mainetti S., Carnevali F. (2013): An experience with paediatric burnwounds treated with a plant-derived wound therapeutic, *J. Wound Care*, 22: 681-689.
23. Wölfl U., Seelinger G., Schempp C. M. (2014): Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*), *Planta medica*, 80(02/03): 109-120.
24. Dikmen M., Öztürk Y., Sagratini G. (2011): Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of *Hypericum perforatum* on cultured NIH3T3 fibroblasts, *Phytother. Res.*, 25: 208-214.
25. Hostanska K., Rostock M., Melzer J., Baumgartner S., Saller R. (2012): A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John's Wort and comfrey accelerates *in vitro* wound scratch closure of NIH3T3 fibroblasts, *Complement Altern Med.*, 12: 100-109.
26. Elisabetta G., Chiara C., Gaetano S., Maria R., Maria L. (2017): Evaluation of wound healing activity of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in horses, *Comp. Clin. Pathol.*, 26(3): 611-615.
27. Hohmann M.S., Cardoso R.D., Fattori V., Arakawa N.S., Tomaz J.C., Lopes N.P., Verri Jr W.A. (2015): *Hypericum perforatum* Reduces Paracetamol Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress, *Phytotherapy Research*, 29(7): 1097-1101.
28. Mansour S., Djebli N., Ozkan E.E., Mat A. (2014): *In vivo* antiinflammatory activity and chemical composition of *Hypericum scabroides*, *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7: 514-520.

29. Crockett S., Wenzling E.M., Kunert O., Bauer R. (2008): Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*, *Phytochemistry Letters*, 1(1): 37-43.
30. Raziq N., Saeed M., Shahid M., Muhammad N., Khan H., Gul F. (2015): Pharmacological basis for the use of *Hypericum oblongifolium* as a medicinal plant in the management of pain, inflammation and pyrexia, *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1): 41.
31. Mir M.Y., Kamili A.N., Hassan Q.P., Rafi S., Parray J.A., Jan S. (2016): *In vitro* Regeneration and Free Radical Scavenging Assay of *Hypericum perforatum* L., *National Academy Science Letters*, 1-7.
32. Gitea D., Vicas S., Gitea M.A., Nemeth S., Tit D. M., Pasca B., Iovan C. (2018): HPLC Screening of Bioactives Compounds and Antioxidant Capacity of Different *Hypericum* Species, *Revista de Chimie*, 69(2): 305-309.
33. Napoli E., Siracusa L., Ruberto G., Carrubba A., Lazzara S., Speciale A., Cimino F., Saija A., Cristani M. (2018): Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species, A comparative study, *Phytochemistry*, 15: 162-173.
34. Özkan E.E., Özden T.Y., Özsoy N., Mat A. (2018): Evaluation of chemical composition, antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Hypericum neurocalycinum* and *Hypericum malatyanum*, *South African Journal of Botany*, 114: 104-110.
35. Avcı H., Gergeroğlu H. (2018): Synergistic effects of plant extracts and polymers on structural and antibacterial properties for wound healing, *Polymer Bulletin*, 1-23.
36. Li Y.P., Hu K., Yang X. W., Xu G. (2018): Antibacterial Dimeric Acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum*, *Journal of natural products*, 81(4): 1098-1102.
37. Dülger G., Dülger B. (2014): Antifungal activity of *Hypericum havvae* against some medical *Candida* yeast and *Cryptococcus* species, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(3): 405-408.
38. Meirelles G.C., Pippi B., Hatwig C., Barros F., de Oliveira L.F., Poser G.L.V., Fuentefria A.M. (2017): Synergistic antifungal activity of the lipophilic fraction of *Hypericum carinatum* and fluconazole, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(1): 118-123.
39. 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.
40. Gómez del Rio M.A., Sánchez-Reus M.I., Iglesias I., Pozo M.A., García-Arencibia M., Fernández-Ruiz J., García-García L., Delgado M., Benedí J. (2013): Neuroprotective Properties of Standardized Extracts of *Hypericum perforatum* on Rotenone Model of Parkinson's Disease, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 12(5): 665-679.
41. Ittner L.M., Götz J. (2011): Amyloid- β and tau — a toxic *pas de deux* in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12: 67-72.
42. Nussbaum J.M., Seward M.E., Bloom G.S. (2013): Alzheimer disease, *Prion*, 7(1): 14-19.
43. Gao W., Hou W. Z., Zhao J., Xu F., Li L., Xu F., Sun H., Xing J.-G., Peng Y., Wang X.L., Ji T.F., Gu Z.Y. (2016): Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners from *Hypericum scabrum*, *J. Nat. Prod.*, 79 (6): 1538-1547.
44. Zhang J.J., Yang X. W., Liu X., Ma J.Z., Liao Y., Xu G. (2015): 1,9-seco-Bicyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from *Hypericum uralum*, *J. Nat. Prod.*, 78(12): 3075-3079.
45. Kuchárová B. (2015): Potentiation of hypericin-mediated photodynamic therapy cytotoxicity by MK-886: focus on ABC transporters, GDF-15 and redox status, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 12(3): 490-503.
46. Sarrou E., Giassafaki L.P., Masuero D., Perenzoni D., Vizirianakis I.S., Irakli M., Martens S. (2018): Metabolomics assisted fingerprint of *Hypericum perforatum* chemotypes and assessment of their cytotoxic activity, *Food and Chemical Toxicology*, 114: 325-333.
47. Fobofou S.A.T., Franke K., Sanna G., Porzel A., Bullita E., La Colla P., Wessjohann L.A. (2015): Isolation and anticancer, anthelmintic, and antiviral (HIV) activity of acylphloroglucinols, and regioselective synthesis of empetrifranzinans from *Hypericum roeperianum*, *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 6327-6334.
48. Zhou Z.B., Zhang Y.M., Pan K., Luo J.G., Kong L.Y. (2014): Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum attenuatum*, *Fitoterapia*, 95: 1-7.

49. Gunther R.T. (1968): The Greek Herbal of Dioscorides, Hafner Publishing Company.
50. Bombardelli E., Marozzoni P. (1995): *Hypericum perforatum*, *Fitoterapia*, 66(1): 43-68.
51. 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, *J. Pharm Pharmacol.*, 53(5): 583-600.
52. Galeotti N., Vivoli E., Bilia A.R., Souto E.B., Calpena A.C., Garcia M.L. (2010a): St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C gamma and epsilon activity, *Biochem Pharmacol.*, 79: 1327-1336.
53. Galeotti N., Vivoli E., Bilia A.R., Bergonzi M.C., Bartolini A., Ghelardini C.A. (2010b): prolonged protein kinase C-mediated, opioid-related antinociceptive effect of St John's Wort in mice, *J. Pain*, 11(2): 149-159.
54. Mainetti S., Carnevalli F. (2013): An experience with paediatric burnwounds treated with a plant-derived wound therapeutic, *J. Wound Care*, 22: 681-689.
55. Samadi S., Khadivzadeh T., Emami A., Moosavi N.S., Tafaghodi H., 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.
56. Sanna M.D., Ghelardini C., Galeotti N. (2016): St. John's wort potentiates anti-nociceptive effects of morphine in mice models of neuropathic pain, *Pain Medicine*, 18(7): 1334-1343.