

Geçmişten Günümüze *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) ve Depresyon Tedavisi-Neler Biliyoruz?

Hypericum perforatum (St John's Wort) for Depression Treatment from Past to Present-What Do We Know?

 Ezgi ERSOY^a,  Esra EROĞLU ÖZKAN^a

^aİstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET *Hypericum perforatum* L., antik çağlardan beri depresyon dâhil pek çok farklı hastalığın tedavisinde kullanılan çok yıllık bir bitkidir. Antidepresan etkisiyle ilgili bilinen ilk kayıt 1. yüzyıla aittir. Bitkinin antidepresan özelliklerini araştırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmış ve bunların sonucunda bitkinin plaseboya göre daha etkili olduğu, standart antidepresanlarla aynı etkinliği gösterdiği ve bunlara kıyasla daha az yan etkiye neden olduğu belirlenmiştir. Bitkinin sahip olduğu antidepresan etki, bileşiminde bulunan farklı bileşiklerden oluşan zengin karışımdan kaynaklanmaktadır. Bu karışımda bulunan ve bir floroglucinol türevi olan hiperforin aktiviteden sorumlu ana bileşiktir. Antidepresan etki mekanizması günümüzde hâlâ tam olarak bilinmemekle birlikte, bitkideki flavonoidlerin antidepresan aktivitede rol oynadığını gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Hem dünyada hem de Türkiye’de en çok satılan bitkisel ilaçlardan biri olması dolayısıyla *H. perforatum* ve sahip olduğu antidepresan etki ile ilgili daha fazla bilgi edinmek oldukça önemli hâle gelmiştir. Olası bazı ilaç etkileşimleri, aynı zamanda ürünlerin kalitesinin oldukça değişken olması, hatta bazı ürünlerin hiç etken madde içermediğinin tespit edilmesi gibi nedenlerden dolayı bitkinin kontrolsüzce kullanımı sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmanın amacı, *H. perforatum* bitkisinin geçmişten günümüze depresyon tedavisinde kullanımı, yapılan çalışmalarla sunulan kanıtlar, kayıt altına alınan muhtemel yan etkiler ve ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgi vermektir.

ABSTRACT *Hypericum perforatum* L., is a perennial herb that has been used since ancient times for the treatment of several diseases including depression. The first record about its antidepressant effect is from the 1st century. There have been numerous studies designed to investigate its antidepressant properties, and accordingly it can be said that the plant is more effective than placebo, and as effective as the standard antidepressants with significantly less side effects. The antidepressant properties of the plant are attributed to its rich mixture of different compounds, among them the floroglucinol derivative hyperforin is mainly responsible for the activity. Although the exact mechanism of action still remains unknown, there is evidence that flavonoids of the plant also play a role in antidepressant activity. Being one of the most selling herbal drugs in the world and also in Turkey, it has become crucial to gain more knowledge about the antidepressant properties of *H. perforatum*. The uncontrolled use of the plant could be problematic because of the possible drug interactions, besides the quality of the preparations can differ considerably, and it has been showed that some of the products do not even contain any bioactive constituents. This study aims to give information about *H. perforatum* for the treatment of depression, including evidence provided by the studies, the possible side effects and drug interactions recorded from past to present.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum perforatum*; sarı kantaron; depresyon

Keywords: *Hypericum perforatum*; St. John's wort; depression

Hypericaceae familyasına ait tüm dünyada 500’den fazla; Türkiye’de ise 2019 itibarıyla kayıtlı 108 *Hypericum* türünden biri olan *Hypericum perforatum* L., terapötik etkileri yaklaşık 2.000 yıldır bilinen en önemli tıbbi bitkilerden biridir. Dünyada en çok “St. John’s wort” olarak bilinen *H. perforatum*,

ülkemizde ise “sarı kantaron, kan otu, kılıç otu, binbirdelik otu, koyunkıran, kuzukıran” gibi isimlerle tanınmaktadır.^{1,2}

H. perforatum, geleneksel olarak halk arasında pek çok farklı amaçla kullanılıyor olmakla birlikte, en yaygın kullanım haricen yara ve yanıklarda, dâhi-

Correspondence: Esra EROĞLU ÖZKAN

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, İstanbul, Türkiye/TURKEY

E-mail: eseroglu@istanbul.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 12 Dec 2019

Received in revised form: 21 Jan 2020

Accepted: 22 Jan 2020

Available online: 27 Jan 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



len ise depresyon tedavisindeki kullanımınıdır. Çiçekli toprak üstü kısımları tentür ve yağ hâlinde yara ve yanıklara uygulanır. Bitki, fibroblastları stimüle ederek dokuda kollajen yapımını artırması, aynı zamanda antibakteriyel etkisi nedeni ile yara iyileşme sürecini kısaltmaktadır. Ayrıca analjezik ve antinosiseptif etkisi de bu sürece olumlu katkı sağlamaktadır. Bunun dışında, yapılan farklı çalışmalarla kanıtlanmış antioksidan etki, sitotoksik etki, antiinflamatuvar etki, premenstrüel sendrom ve menopoz semptomları üzerine etki gibi birçok önemli farmakolojik etkiye sahiptir.³ Kurutulmuş ham “drog”un dekoksiyon hâlinde kullanımı vardır. Toz hâline getirilmiş drog veya ekstre, kapsül, tablet, damla ya da tentür şeklinde kullanılırken; topikal olarak yağ, infüzyon, jel veya merhem şeklinde kullanılabilir.⁴ *H. perforatum* bitkisini tüm dünyada ilgi odağı hâline getiren asıl faktör ise hafif ve orta şiddetli depresyon tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış tek tıbbi bitki olmasıdır.⁵

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre yaklaşık 450 milyon kişi, yani dünya nüfusunun %10 kadarı hayatlarının bir veya birden çok evresinde farklı nedenlerle depresyona yakalanmaktadır. Bu oranın 2020’de %15’e yükseleceği düşünülmektedir. Buna göre depresyonun, 2020 yılında morbidite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıkların ardından 2. sırada yer alacağı tahmin edilmektedir.⁶ Klinik çalışmalar, *H. perforatum* bitkisinin depresif bozuklukların kısa dönem tedavisinde plasebodan daha etkili olduğunu ve sentetik antidepressanların birçoğuyla aynı etkiye sahip olduğunu göstermektedir.^{7,8} *H. perforatum* bileşiminde bulunan hiperforin maddesinin serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamat ve gama-aminobutirik asit (GABA) gibi bazı nörotansmitterlerin geri alımını inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{9,10}

Tedavide kullanılan fitofarmasötiklerin çoğu gibi *H. perforatum* ekstreleri de son derece komplike ve ileri ekstraksiyon aşamalarından geçerek hazırlanmaktadır. İklim koşulları, bitkinin toplanma zamanı, kurutma işlemi gibi dış etkenler drog kalitesine doğrudan etki ettiği için üreticiler genellikle farklı bölgelerden farklı zamanlarda toplanan bitkileri karıştırarak ekstre elde etmeyi tercih etmektedirler. Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi [European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)]

monografları, *H. perforatum* bitkisinin hidroalkollü ekstre ve tentürlerinin hafif şiddetteki depresif bozukluklarda veya hafif-orta şiddetteki depresif bozukluklarda kullanıldığını belirtmektedir.¹¹ Tüm dünyada geçerli olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi [International Classification of Diseases (ICD)] kodlarına göre *H. perforatum* ekstrelerinin kullanılabilirliği 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.¹²

H. perforatum içeren ürünler, birçok ülkede genellikle gıda takviyesi olarak kabul edilmektedir ve ilaç ruhsatları yoktur. Yine de bazı ülkelerde hem gıda takviyesi hem de ruhsatlı ilaç olarak bulunan ürünler mevcuttur.¹³ 2004 yılında Avrupa’da satılan bitkisel ürünlerin yaklaşık %13’ü *H. perforatum* ekstresi içermektedir ve yalnızca Almanya’da 1 yılda 70 milyon avrodan fazla ciro sağlamıştır.^{13,14} Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 2008 yılında toplam 8,2 milyon dolarlık satış rakamıyla en çok satılan bitkisel ürünler arasında yer almaktadır.¹⁵

H. perforatum, ülkemizde de halk arasında yaygın olarak kullanılan hem eczanelerde hem de farklı kanallarda preparatları çokça satılan bir tıbbi bitkidir. Yan etki profili açısından güvenli olmasına rağmen birçok ilaçla etkileşimi bulunduğu bilimsizce kullanımı çok ciddi sorunlar doğurabilmektedir. Diğer yandan, bahsedildiği gibi ülkemizde bugün itibarıyla kayıt altına alınan 108 *Hypericum* türü vardır ve *H. perforatum* olarak satılan veya kullanılan türlerin, etken madde içeriği açısından tamamen farklı olan diğer türlerle karıştırılması çok sık rastlanan bir durumdur. Sonuç olarak, bu bitkinin ve bitki ekstrelerini içeren tüm ürünlerin muhakkak hekim ve eczacı kontrolünde kullanılması gerekmektedir.

ETİMOLOJİ VE TARİHÇE

Hypericum ismi, Antik Yunan döneminde kötü ruhları uzaklaştırmak amacıyla yüksek yerlere asılan dini figürlere verilen isim olan “upereikon” (uper: yukarı, eikon: ikon) kelimesinden gelmektedir. Bu dönemde, bitki kutsal kabul edildiğinden kötü ruhları kovmak amacıyla dekorasyonda kullanılmıştır. Bu inanış, o

dönemde depresyon veya benzer ruhsal hastalıkların, kötü yaratıkların hasta kişinin ruhunu ele geçirmesi sonucu oluştuğunun düşünülmesi ve bu kişilere *Hypericum* türlerinden verildiğinde rahatsızlıklarında iyileşme olduğu görülmesi üzerine yaygınlaşmıştır.^{16,17} “Perforatum” ise Latince “sık ve küçük delikli” anlamına gelen bir sözcük olup, bitkinin üzerinde bulunan glandların neden olduğu delikli görüntüden ileri gelmektedir. *H. perforatum* bitkisinin tüm dünyada en çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan ismi olan St. John’s wort ise bu ismi Hristiyanlıkta aziz kabul edilen John the Baptist (Vaftizci Yahya)’ten alır. Bu durum, bitkinin çiçeklenme döneminin Baptist John Günü olarak bilinen 24 Haziran’a denk gelmesiyle ilişkilendirilir ve diğer pek çok dildeki karşılığı da aynı kökenden gelmektedir (Fransızca: Herbe de la Saint-Jean, Almanca: Johanniskraut, İtalyanca: Erba di San Giovanni, İspanyolca: Hierba de San Juan).^{18,19}

Hypericum kelimesine tarihte ilk kez Nikander’in Theriaca et Alexipharmaca (MÖ II. yüzyıl) adlı eserinde rastlanır. Tedavi edici etkilerinden bahseden ilk kişi ise I. yüzyılda yaşamış, tarihte Yaşlı Plinius olarak bilinen Antik tarihçi ve Roma komutanı Gaius Plinius Secundus’tur. O dönemde bitkinin antidepresan etkisi nedeni ile kullanımının halk arasında yaygın olmasına karşın, Plinius ilginç bir şekilde bu etkiden bahsetmemiş ve diyarede kullanılabileceğini, şarapla birlikte alındığında ise mesane sorunlarında ve idrar atılımını artırmada etkili olduğunu belirtmiştir. Aynı dönemde Pedanius Dioscorides, dünyanın bilinen en eski sistematik tıp ve eczacılık kitaplarından biri olan eseri “De Materia Medica”da *H. perforatum* bitkisine yer vermiştir. Dioscorides, bitkinin birtakım sıvılarla karıştırılarak kullanıldığında dâhilen kolereik diyare tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir.²⁰ XVI. yüzyılın en önemli bilim insanlarından ve modern tıbbın kurucularından kabul edilen İsviçreli hekim ve kimyager Paracelsus (1493-1541), *H. perforatum* bitkisinin kaynatılarak sterilize edildiği takdirde dâhilen psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılabileceğini kayıt altına alan ilk kişi olması açısından oldukça önemlidir. Paracelsus, öfke sorunu ve anksiyete problemi olan kişilere *H. perforatum* kullanmayı tavsiye etmiştir. Ayrıca yaralarda ve paraziter hastalıklarda da kullanımını önermiştir.²¹

İtalyan doktor ve kimyager Angelo Sala, Paracelsus’un bu önerisini pratikte uygulayan ve sonuçlarını kayıt altına alan ilk bilim insanıdır. 1630’da yazdığı eserde şöyle demiştir: “Melankoli, aslında kişiliklerinin bir parçası olmadığı hâlde bazı dönemlerde özellikle zeki insanları etkileyen ve hayal dünyalarında bazı sorunlara yol açabilen bir durumdur. Sarı kantaron, bu ruh hâlinde bulunan kişilere verildiğinde, hastalar âdeta yıldırım hızıyla iyileşmektedir. Öyle ki, âdeta bir tam gün içinde bu kişiler sağlığa kavuşmuştur. Sarı kantaron bitkisinin bu amaçla kullanılan diğer tüm bitkiler ve ilaçlara kıyasla çok daha üstün olduğunu ve saygıyı hak ettiğini söylemek zorundayım.” Angelo Sala, *H. perforatum* için en doğru ve etkili uygulama şeklinin, taze petal ve yaprakların brendi adı verilen içkiyle tentürünün hazırlanarak hastaya verilmesi olduğunu belirtmiş, tentürün hafifçe ısıtılması ve kapağının sıkıca kapatılarak ışıktan uzak bir yerde saklanması gerektiğini de eklemiştir. Günümüzde *H. perforatum* bitkisinin içeriğinde bulunan etken bileşikler olan hiperforin ve adhiperforinin, suda iyi çözünmeyen ve ışıktan etkilenen maddeler olduğu birçok çalışma ile gösterilmiş olup, Sala’nın o dönemde bu durumu gözlemleyip not etmesi oldukça ilgi çekicidir.²²

H. perforatum, 1618’de tedavi edici bir bitki olarak Londra Farmakopesi’nde yer almıştır. Dönemin ünlü botanikçisi Nicholas Culpeper (1616-1654)’ın da çabalarıyla o yıllarda İngiltere’de oldukça popüler hâle gelmiştir. Daha sonra İngiltere, Fransa ve Almanya gibi ülkelerden Amerika’ya göç eden kişiler, bitkinin bu kıtada da bilinmesini sağlamışlar. Yine bu dönemlerde bitkinin antidepresan etkinliği de tüm dünyada bilinir hâle gelmiştir.²³

Amerikalı botanikçi Charles Frederick Millspaugh (1854-1923), “Amerika’nın Tıbbi Bitkileri” adlı eserinde bitkiden hazırlanan tentürün mani durumunda, histeri ve hipokondriyaziste kullanıldığını belirtmiştir. İngiliz herbalist Sophie Grieve (1858-1941) ise 1931’de yazdığı kitabında, bitkinin, depresyon belirtilerini hafiflettiğinden bahsetmektedir.²⁴

Şaşırtıcı bir şekilde, *H. perforatum* bitkisinin en az popüler olduğu dönem XX. yüzyıldır. 1900’lü yılların başında Opium, barbitüratlar ve diğer bazı sedatiflerin tedavide kullanımı ile *H. perforatum* daha

az akla gelir olmuştur. Bu döneme dair son kayıt, Alman hekim K. Daniel'in uygulamalarını içerir. Daniel, *H. perforatum* ile hem bazı hayvan deneyleri yapmış hem de depresyon şikâyeti bulunan 20 hastasında bitkiyi denemiştir.²⁵ Ne yazık ki II. Dünya Savaşı'nın yaşandığı bu dönemde çalışmaları çok fazla ilgi çekmemiştir.

H. perforatum ekstrelerinin, 1984 yılında Almanya'da Komisyon E monograflarında yer almaya başlaması oldukça önemlidir ve bitkinin yeniden ilgi çekici hâle gelmesine neden olmuştur. Almanya Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Komisyon E monograflarında, *H. perforatum* ekstresinin psiko-vegetatif bozukluklarda, depresif bozukluklarda, anksiyete ve/veya ajitasyon durumlarında, bazı somatoform bozukluklarda, nöroastenide ve uyum bozukluklarında kullanıldığı belirtilmektedir.²⁶ Bu monograflardaki bilgiler bitkinin geleneksel kullanımına dayanarak hazırlanmış olsa da pozitif etkileri ile birçok firmanın ilgisini çekmiş ve bitki üzerinde klinik çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Plasebo ve sentetik antidepresanlara karşı yapılan bu kontrollü klinik çalışmalar, depresyon tedavisinde *H. perforatum* bitkisinin güvenle kullanılabilmesine dair kanıtlar ortaya koymuş ve âdeta yepyeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology'nin Ekim 1994 sayısında bu çalışmaları kapsayan bir derleme yayımlanması, bitkinin sentetik antidepresanlara karşı kullanımının psikiyatri çevrelerinde kabul edilmesini kolaylaştırmış ve 1990'lı yılların sonunda Alman psikiyatristler tarafından depresyon hastalarının %25'ine sadece *H. perforatum* reçete edilmesini sağlamıştır.²⁷ Bitkinin bu artan popüleritesinin ardından üzerinde birçok biyokimyasal, farmakolojik, farmakokinetik ve klinik çalışma yapılmıştır. Günümüzde başta *H. perforatum* olmak üzere birçok *Hypericum* türü üzerinde çalışmalar tüm dünyada hızla devam etmektedir.

KİMYASAL BİLEŞİMİ

H. perforatum bitkisinin bileşiminde, birbirinden farklı ve kompleks yapıda, oldukça önemli farmakolojik etkiler gösteren çok sayıda kimyasal bileşik bulunur. Bu durum, bitkinin tıbbi açıdan değerini artırmakta ve tüm dünyada üzerinde en çok araştırma yapılan tıbbi bitkilerden biri olmasını sağlamaktadır.

Başta antidepresan etki olmak üzere önemli farmakolojik etkilerden sorumlu sekonder metabolitler, genellikle additif ve sinerjik etki göstererek bu aktivitelerin oluşmasını sağlar.²⁸

Bitkinin kimyasal bileşiminde, farklı biyolojik aktivitelerden sorumlu yaklaşık 9 farklı bileşik grubu bulunmaktadır (Tablo 1). Bu kimyasal bileşikler içinde antidepresan etkiden sorumlu moleküllerin hangileri olduğu konusunda geçmişten günümüze tartışmalar yaşanmış ve bu durumun aydınlatılması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Daha sonra detaylı şekilde ele alınacağı üzere *H. perforatum* bitkisinin antidepresan etkisi, birbirinden farklı ve karmaşık pek çok mekanizma üzerinden oluşmakta hatta bu mekanizmalar bugün bile kesin bir şekilde ortaya konulamamaktadır. Antidepresan etkinliğin ilk olarak tek başına naftodiantron türevi hiperisinden kaynaklandığı savunulmuş, saf hâldeki hiperisin molekülüyle yapılan çalışmalarda aktivite tespit edilmeyince bir floroglusinol türevi olan hiperforin üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarla hiperforinin depresyona karşı etkinlik üzerinde en büyük rolü oynayan molekül olduğu belirlenmiş, saf hâldeki hiperforin molekülünün ve hiperforince zengin *H. perforatum* ekstresinin tek başlarına da antidepresan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer yandan, fenolik bileşikler açısından oldukça zengin bir bitki olan *H. perforatum* türünün antidepresan etkinliği üzerinde flavonoidlerin rolünün araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, flavonoid bileşiklerinden kersetin, luteolin ve kempferolün monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiş olsa da bu oldukça zayıf bir etkidir ve tüm aktivitenin bu mekanizmayla oluşmasının mümkün olamayacağı belirtilmiştir. Rutin ve izoramnetinin ise *H. perforatum* ekstresinde hiperforin ile birlikte antidepresan etkiye katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Özetle, flavonoidler tek başlarına antidepresan etkiden sorumlu olmasalar da aktiviteye katkı sağlamaktadırlar. Tüm çalışmaların sonucunda etkinliğin tek bir molekül grubundan değil, bitkinin total ekstresinden kaynaklandığı söylenebilir.²⁹⁻³³

ETKİ MEKANİZMASI

Antidepresan etkisi yaklaşık 2.000 yıldır bilinen *H. perforatum* bitkisinin, bu etkinin oluşum mekaniz-

TABLO 1: *H. perforatum* bileşiminde bulunan bazı kimyasal bileşikler.^{3,34}

Fitokimyasal grup	Bileşiklere örnekler	Karakteristik özellik	Farmakolojik etki
Naftodiantronlar	Hiperisin Psödohiperisin Protohiperisin	Kırmızı pigmentli bileşikler, toprak üstü kısımların koyu renkli glandlarında bulunur	Antiviral Fotodinamik Antineoplastik
Floroglusinoller	Hiperforin Adhiperforin	Işığa ve ısıya dayanıksız, stabil olmayan moleküller Renksiz/şeffaf renkli glandlarda bulunur	Antidepresan Antimikrobiyal Antiinflatuar Analjezik Antinosiseptif Sitotoksik
Ksantonlar	Mangiferin Kielkorin	Genellikle köklerde bulunurlar	Antioksidan Antimikrobiyal Antiinflatuar
Flavonoidler	Rutin Kersetin Kersitrin Hiperozit	UV absorban Toprak üstü kısımlarda bulunur	Antioksidan Antidepresan Antiflojistik
Biflavonoidler	Biapigenin Amentoflavon	Çiçeklerde bulunur Toprak üstü kısımlarda bulunur	Antiflojistik Antioksidan
Fenolik asitler	Klorojenik asit Kafeik asit		Spazmolitik
Proantosiyanidinler	Kateşin Epikateşin	Toprak üstü kısımlarda bulunur	Astrenjan Antioksidan
Uçucu yağlar	Pinen Dekan Karyofillen	Çiçeklerde ve yapraklarda	Antimikrobiyal Antioksidan
Amino asitler	Sistein Lösin	Çiçeklerde ve yapraklarda	Diğer biyolojik aktivitelere katkıda bulunur

masını aydınlatmak amacıyla pek çok çalışma yapılmış ve dönem dönem farklı hipotezler savunulmuştur. Günümüzde ise bu etkinin kompleks birçok farklı mekanizma üzerinden oluştuğu bilinmektedir ve bu mekanizmaları net olarak ortaya koymanın oldukça zor olduğu söylenebilir. Bu hipotezlerin neler olduğu ayrı ayrı başlıklarda değerlendirilecektir.

MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU

MAO hem tiramin ve benzilamin gibi ekzojen hem de nörotransmitterler gibi endojen aminlerin oksidatif deaminasyonundan sorumlu flavin adenin dinükleotid taşıyan enzimlerdir. MAO-A ve MAO-B olmak üzere 2 izoenzimden oluşur. Bu enzimlerin serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi monoaminlerin

konsantrasyonlarını değiştirerek duygudurum ve davranışlar üzerinde etkili oldukları belirlenmiştir.^{35,36} Selektif MAO inhibitörlerinin depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.³⁷

1984 yılında yapılan bir çalışmada, *H. perforatum* ekstresinin MAO inhibitör aktivitesini değerlendirmek amacıyla in vitro deneyler yapılmış, sonuçta ekstrede bulunan hiperisinin hem MAO-A hem de MAO-B üzerinde inhibisyon sağladığı belirtilmiştir. Ancak çok düşük bir inhibisyon sağlamak için çok yüksek konsantrasyonda hiperisin gerektiği, bu konsantrasyonda hiperisinle in vivo çalışmalar yapılamayacağı belirlendiğinden bu etki daha sonradan ihmal edilmiş ve antidepresan etkinin bu mekanizma üzerinden oluşamayacağına karar verilmiştir.³⁸

BİYOJENİK AMİNLERİN SİNAPTOZOMAL GERİALIMININ İNHİBİSYONU

Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan anti-depresan ilaçların çoğu biyojenik aminlerin sinaptozomal gerialımını inhibe ederek, bu moleküllerin sinaptik aralıktaki konsantrasyonunu artırmakta ve bu mekanizma üzerinden etki göstermektedir.³⁹

Yapılan birçok in vitro çalışma sonucunda *H. perforatum* ekstrelerinin serotonin, norepinefrin ve dopaminin sinaptozomal gerialımını inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca ekstrede bulunan hiperforin molekülünün saf hâlde de bu etkiyi sağladığı belirlenmiştir.⁴⁰ Bunun dışında ekstre GABA ve L-glutamat gerialımını da inhibe eder.^{9,10} Sonuç olarak, elde edilen bulgular *H. perforatum* bitkisinin, günümüzde tedavide en sık tercih edilen konvansiyonel antidepresanlar olan selektif serotonin gerialım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] gibi etki gösterdiğini, serotoninin yanı sıra diğer nörotransmitterlerin gerialımını da inhibe ederek antidepresan etkiye katkı sağladığını kanıtlamaktadır.

SANTRAL NÖROTRANSMİTTER RESEPTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİ

Yapılan çok sayıda çalışma ile hiperisin ve/veya hiperforinin aşağıdaki santral nörotransmitter reseptörleri üzerinde K_i/IC_{50} değerleri sırasıyla 0,5 ve 1 μM 'den yüksek bulunmuştur. Bu durum, santral nörotransmitter reseptörleri üzerine etkili olduklarını ve antidepresan etkinin oluşmasında bu durumun da rolü olduğunu göstermektedir. Her bir reseptör farklı bir psikolojik fonksiyonun oluşumuyla ilgili olduğundan bu durum, antidepresan etkinin meydana gelmesi açısından oldukça önemlidir.⁴¹

- Serotonin reseptörleri (5-HT4 alt tipi hariç tüm alt tipler üzerinde etki)
- Dopamin reseptörleri (DA3 alt tipi hariç tüm alt tipler üzerinde etki)
- Adrenerjik reseptörler
- Asetilkolin reseptörleri
- Histamin reseptörleri (H1 alt tip)
- GABA-A reseptörleri
- Benzodiazepin reseptörleri

- Glutamat-N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve glutamat-PCP reseptörleri
- Opioid κ , opioid δ ve opioid μ reseptörleri
- Nöropeptid-Y reseptörleri

YAPILAN ÇALIŞMALAR

H. perforatum bitkisinin antidepresan etkisinin araştırılması amacıyla geçmişten günümüze yapılan çok sayıda in vivo deney ve klinik çalışma mevcuttur. Aynı zamanda klinik çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği oldukça geniş kapsamlı meta-analiz çalışmaları da vardır. Bilindiği gibi depresyon genellikle uzun dönem tedavi gerektiren bir hastalıktır ve buna bağlı olarak toksisite riski ve ilaca karşı tolerans gelişimi gibi problemler tedaviyi sınırlandırabilmektedir. Günümüzde en çok kullanılan fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve essitalopram gibi SSRI'lara karşı *H. perforatum* standardize ekstrelerinin etkinliği incelenmiş ve bunların sonucunda ekstrenin plaseboya göre etkili, sentetik antidepresanların birçoğuyla da aynı etkiye ve daha az yan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.^{7,8} Yapılan oldukça fazla sayıda çalışmaya bu başlık altında yer vermek mümkün olamayacağından, bu çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği geniş kapsamlı meta-analiz çalışmalarından bahsedilecektir.

2008 yılında Linde, Berner ve Kriston tarafından yapılan, toplamda 5.489 hastanın katıldığı ve 29 klinik deneyin dâhil edildiği Cochrane meta-analiz çalışmasına göre; *H. perforatum* ekstrelerinin majör depresif bozukluğa sahip hastalarda plaseboya göre kesin olarak daha etkili, standart sentetik antidepresanlarla benzer etkiye sahip ve bunlara göre daha az yan etkiye neden olduğu tespit edilmiştir. Cochrane analizinde aynı zamanda Almanca konuşulan ülkelerde yapılan çalışmalarda, *H. perforatum* ekstresinin etkinliğinin diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiş ve bu durumun daha detaylı incelemeye değer olduğu da eklenmiştir.⁸

2009 yılında Rahimi, Nikfar ve Abdollahi isimli bilim insanları bir başka meta-analiz çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma da Cochrane gibi *H. perforatum* ekstresinin plaseboya göre daha etkili, SSRI'larla yaklaşık aynı etkinliğe sahip ve onlara kıyasla daha az yan etkililiğini belirtmektedir.

Diğer yandan *H. perforatum* bitkisinin içeriğindeki kimyasal bileşiklerin birçok ilaç etken maddesiyle etkileşim potansiyeli bulunduğundan, muhakkak bir uzman gözetiminde kullanılması gerektiğini de eklemiştir.⁴²

Cui ve Zheng tarafından yapılan meta-analiz çalışması kapsamında toplam 27 çalışma ve 3.126 hasta değerlendirilmiş, sonuçlar diğer meta-analiz çalışmaları ile uyumlu bulunup özellikle orta ve hafif şiddetteki depresyon tedavisinde SSRI'lara benzer etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.⁴³

Bir diğer meta-analiz çalışması, 2017 yılında Xiang ve ark. tarafından yapılmıştır. Sonuçlar yine Cochrane analizini destekler niteliktedir. Genel olarak standardize %0,3 hiperisin ve %2-5 hiperforin içeren WS 5570, WS 5572, ZE 117, STW3, STW3-VI, LoHyp-57 ve LI-160 patentli *H. perforatum* ekstraktları ile sentetik antidepresanlar ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiş; yine aynı şekilde ekstraktların plaseboya göre etkili olduğu, sentetik antidepresanlarla yaklaşık aynı etkinliğe ve daha az yan etkiye neden olduğu sonucuna varıldığı belirtilmiştir.⁴⁴

YAN ETKİLER VE TOKSİSİTE

H. perforatum ekstraktları genel olarak iyi tolere edilebilir kabul edilmekle birlikte, nadiren rapor edilen yan etkiler arasında bulantı, kızarıklık, huzursuzluk ve yorgunluk hissi yer almaktadır. Bu yan etkiler genellikle naftodiantron grubu bileşiklerin (hiperisin ve psödohiperisin) tavsiye edilen dozdan yüksek dozda alınmasına bağlı olarak meydana gelmektedir.^{45,46} Bu yan etki profilinin belirlenmesi amacıyla yapılan ve toplam 35.562 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmanın sonucunda görülen yan etkiler; baş ağrısı, bulantı, dispepsi ve taşikardi olarak sıralanmaktadır.⁴⁷

Başka bir çalışma 3.250 hasta ile gerçekleştirilmiş, en sık rastlanan yan etki gastrointestinal yan etkiler (%0,6), alerjik reaksiyonlar (%0,5) ve yorgunluk (%0,4) olarak belirtilmiştir.⁴⁸

1996 yılında De Smet ve Nolen'in yürüttüğü meta-analiz çalışması kapsamında 23 farklı çalışma değerlendirilmiş ve *H. perforatum* kullanan hastaların %19,8'inin; standart antidepresan kullanan hastaların ise %35,9'unun yan etki bildirdiği rapor

edilmiştir. Ayrıca standart antidepresan kullanan hastaların %7,7'si yan etkiler nedeni ile tedaviyi bıraktırken, *H. perforatum* kullananlarda bu oran %4'tür.⁴⁹

Piyasada en çok satılan *H. perforatum* preparatlarından biri olan ve standardize %0,28 naftodiantron ve %3,2 hiperforin içeren patentli LI-160 ekstresi ile ilgili farmakovijilans raporlarına göre, 1991-1999 yılları arasında toplam 171.145.350 adet tablet satılmıştır ve bunun toplam 8.588.000 hasta tarafından kullanıldığı düşünülmektedir. Bu süreçte bildirilen yan etki raporu sayısı 95 olup, bunların arasında en sık rastlanan yan etkiler 27 kişi tarafından bildirilen deri reaksiyonları ve 9 kişinin bildirdiği gastrointestinal şikâyetlerdir.⁴⁶

Örneklere de görüldüğü gibi birçok çalışma ile elde edilen sonuçlara göre, *H. perforatum* ekstraktlarının yan etki açısından oldukça güvenilir olduğu söylenebilir. Buna karşılık bahsedeceğimiz fototoksosite ve ilaç etkileşimleri nedeni ile bu ürünlerin muhakkak bir uzman gözetiminde kullanılması gerekmektedir.

Fototoksosite, fotosensibilizan özellikteki maddenin ışığı absorbe edip, bu enerjiyi komşu moleküle aktarması ve bunun sonucunda reaktif türler oluşmasıyla meydana gelir. Bu maddeler deride bulduklarında, ışığa maruziyet sonucu deri reaksiyonları ortaya çıkmaktadır. Deride ilk olarak hassasiyet ve yanma hissi, ardından eritem oluşumu gibi klinik semptomlar görülmektedir. Bu reaksiyon oldukça hızlı şekilde meydana gelir ve bazı durumlarda deride blisterler oluşturabilir. Fototoksositeye bağlı bir diğer istenmeyen durum da hiperpigmentasyondur. *H. perforatum* bitkisinde bu fototoksosite reaksiyonlarına neden olan madde hiperisindir. Hiperisin fotoaktif bir aromatik diantrakinon bileşiğidir ve doğada bulunan en güçlü fotosensibilizan madde olarak kabul edilmektedir. Hiperisine bağlı gelişen fototoksositeye hiperisizm denir ve bu durum hem sistemik hem de topikal yoldan uygulama ile gerçekleşebilmektedir. Hiperisizm, ilk kez 1900'lerin başında *Hypericum* cinsi bitkilerden tüketen hayvanların derilerinde reaksiyon gelişmesi üzerine rapor edilmiştir. Bazı vaka raporları ile bu reaksiyonların insanlarda da görüldüğü kayıt altına alınmıştır. Bu raporlara göre bazı kişilerde deride kaşıntılı eritemli lezyonlar,

döküntüler, bazı durumlarda da ciddi kutanöz reaksiyonlar oluşmuştur. *H. perforatum* kullanan hastalarda ultraviyole ışınlarına karşı hassasiyet de oldukça yaygındır. Bu durumun özellikle yüksek doz hiperisin alımında meydana geldiği unutulmamalıdır.⁵⁰⁻⁵⁴

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

H. perforatum, ciddi ilaç etkileşimlerine neden olması açısından dikkatli kullanılması gereken bir tıbbi bitkidir. *H. perforatum* bitkisinin bileşiminde bulunan maddelerden özellikle hiperforin, enzimler üzerinde indüksiyon veya inhibisyon yaparak sitokrom (cytochrome) P-450 (CYP-450) karaciğer enzim yoluyla ile metabolize olan ilaçların terapötik plazma konsantrasyonunu değiştirebilir. Bu alanda farklı enzimler üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, *H. perforatum* ekstralarının CYP2C9 ve 2D6 enzimleri üzerinde inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca CYP3A/3A4 enzimini akut olarak inhibe ederken tekrarlayan uygulamalar sonucu aynı enzimi indüklediği belirlenmiştir.⁵⁵

İlaç etkileşimleri arasında en önemlilerinden biri siklosporin (CYP3A4) ile etkileşimdir. Bir dönem özellikle böbrek nakilli hastalara, operasyon sürecinin ardından depresif ruh hâline girmelerini önlemek amacıyla *H. perforatum* içeren ürünler tavsiye edilmiş, bunun üzerine hastaların plazma siklosporin seviyelerinde çok ciddi bir düşüş meydana gelmiştir. Ürün kesildikten sonra siklosporin seviyelerinin yeniden arttığı gözlemlenmiştir.⁵⁶ İkisi kalp, 1'i karaciğer nakli olan 3 hastada *H. perforatum* ve siklosporinin birlikte kullanımına bağlı akut transplant rejeksiyonu yaşanmıştır. Siklosporin ve *H. perforatum* arasındaki bu etkileşim, bitkinin CYP3A4 enzimi üzerinde olduğu kadar P-glikoprotein ilaç pompasındaki indüksiyon etkisinden de kaynaklanmaktadır.⁵⁷

Oral kontraseptifler (CYP3A4) ile birlikte *H. perforatum* içeren ekstraller kullanan 8 kadında kanama meydana geldiği rapor edilmiştir. Ayrıca *H. perforatum* ekstralarının oral kontraseptiflerle beraber kullanımı sonucu oluşan istenmeyen gebelik vakaları da mevcuttur.^{58,59}

Hepatik hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) (CYP3A4) ile

birlikte *H. perforatum* kullanıldığında simvastatin ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında belirgin miktarda düşüş olduğunu gösteren bir çalışma vardır.⁶⁰ Aynı şekilde midazolam ve nifedipin (CYP3A4) konsantrasyonlarında da düşüş meydana gelmektedir.⁶¹

Varfarinin (CYP2C9) etkinliğinde azalma meydana getirdiğini gösteren 7 adet vaka raporu bulunmaktadır.⁵⁸

Üzerinde durulması gereken önemli etkileşimlerden bir diğeri şüphesiz *H. perforatum*-SSRI etkileşimleridir. SSRI ile beraber *H. perforatum* kullanımında serotonin sendromu riski göz ardı edilmemelidir. Bu duruma örnek olarak bir vaka raporu da mevcuttur. Altmış bir yaşındaki sağlıklı bir kadın, günde 600 mg standardize *H. perforatum* ekstresi ile beraber 20 mg paroksetin içeren bir tablet kullanmaya başladıktan sonra hipertansif, diaforetik ve huzursuz bir hâlde hastaneye kaldırılmış ve serotonin sendromu teşhisiyle tedavi altına alınmıştır. Hastanın kreatin kinaz seviyesi 1.024 U/L olarak ölçülmüştür.⁶² Bunun dışında SSRI kullanan hastalarda tedaviye *H. perforatum* eklenmesiyle mani gelişen hastalar olduğu rapor edilmiştir.^{63,64}

Anesteziye kullanan ilaçlarla görülebilecek olası etkileşimleri önlemek açısından da operasyon öncesinde *H. perforatum* içeren ürünlerin muhakkak kesilmesi konusunda hastaların uyarılması gerekmektedir.

İlaç etkileşimlerini değerlendirirken unutulmaması gereken bir nokta, hiperforin içeriği düşük ekstraller kullanıldığında bu etkileşimlerin meydana gelmediği ve ilaçların plazma konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde değişim olmadığının gösterilmiş olmasıdır. İlaç etkileşimlerinden genel olarak hiperforinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

DIĞER PSİKİYATRİK RAHATSIZLIKLARDA KULLANIMI

H. perforatum bitkisinin depresyon tedavisinde yüzyıllardır kullanılıyor oluşu ve yapılan birçok çalışma ile bu etkinliğinin kanıtlanmış olması diğer psikiyatrik bozukluklarda da etkinliğinin araştırılmasına neden olmuş, bu amaçla çok sayıda farklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla elde edilen bulgular sonu-

cunda, depresyondan farklı bazı birtakım psikiyatrik rahatsızlıklarda da etkili olduğunu söylemek mümkün olmakla beraber, bu alanda ileri düzeyde çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Bitkinin anksiyolitik etkisinin araştırılması amacıyla *H. perforatum* total ekstresinin anksiyolitik aktivitesi sıçanlar üzerinde aydınlık-karanlık kutusu testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre, *H. perforatum* total ekstresinin lökomotor aktiviteyi artırdığı ve buna bağlı olarak anksiyolitik etki sağladığı görülmüştür.⁶⁵ Bir diğer çalışmada, standardize %0,28 hiperisin ve %3,2 hiperforin içeren ve günde 62,5-500 mg/kg değişen dozlarda uygulanan *H. perforatum* ekstresi ile fareler üzerinde yükseltmiş artı labirent testi, kedi kokusu testi ve aydınlık-karanlık kutusu testleri ile anksiyolitik aktivite değerlendirmesi yapılmış, 125 mg/kg dozda ekstre ile yükseltmiş artı labirent testinde anksiyolitik etki görülmüştür. Kedi kokusu testinde herhangi bir etki görülmemiş, aydınlık-karanlık kutusu testinde ise ekstre, standart olarak kullanılan imipramine (günde 15 mg/kg) benzer aktivite göstermiştir.⁶⁶

H. perforatum bitkisinin uyku üzerindeki etkileri de son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Bitki, İngiliz Bitkisel İlaç Farmakopesi'nin sedatif bitkiler listesine alınmış olsa da bu alanda yapılan çalışmalar sonucu uyku üzerinde ciddi bir etkisinin olduğuna dair bir bulgu henüz elde edilmemiştir. Bu çalışmalardan birinde, *H. perforatum* ekstresi kullanan yaş ortalaması 59,8 yıl olan 12 gönüllü üzerinde çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüş, ekstre verilen kişilerde elektroensefalografi analizi yapıldığında derin uykuya daha kolay geçtikleri görülmüş, ancak uyku süresi ve ani uyanmalar gibi durumlar üzerinde ise herhangi bir etki tespit edilememesi üzerine bu etkinin anksiyolitik veya antidepresan etkiye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.⁶⁷

H. perforatum bitkisinin obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tedavisinde terapötik potansiyelinin incelenmesi üzerine yapılan bir çalışmada, OKB tanısı konulmuş 12 hastaya 12 ay boyunca 450 mg %0,3 hiperisin içeren standardize ekstre içeren ürün uygulandığında; Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği'ne göre ciddi bir düşüş, dolayısıyla OKB

tanılı hastalarda belirgin bir iyileşme tespit edilmiştir.⁶⁸ Çift-kör ve plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise 60 hastaya 12 hafta süreyle 600-1.800 mg/gün dozda *H. perforatum* ekstresi uygulanmış, fakat çalışmanın sonunda plasebo karşısında belirgin fark gözlemlenmediği rapor edilmiştir.⁶⁹

Bitkinin, nörodejeneratif hastalıklarda kullanımıyla ilgili de birçok çalışma mevcuttur ve elde edilen olumlu sonuçlar tüm dünyada ilgiyle takip edilmektedir. Özellikle *H. perforatum* bileşiminde bulunan hiperforinin nörotransmitter geri alım inhibitörü etkisi, hücre içi sodyum ve kalsiyum seviyelerini artırması, geçici reseptör protein kanonik kanal 6 (TRPC6)'yı aktive etmesi ve NMDA reseptör antagonisti olması gibi özellikleri, nörodejeneratif hastalıklarda önleyici olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca yapılan bir diğer in vitro çalışma ile hiperforinin, amiloid-β plaklarını parçalama özelliği olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, hiperforinin özellikle Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabileceğini göstermesi açısından son derece önemlidir.⁷⁰

Bilindiği gibi asetilkolin, dokularda bilginin taşınmasını sağlayan önemli bir nörotransmitter maddedir ve Alzheimer hastası kişilerde görülen en belirgin biyokimyasal değişiklik, beynin korteks ve hipokampus bölgelerindeki asetilkolin seviyelerinin sağlıklı kişilere göre oldukça düşük seviyede olmasıdır. Asetilkolinesteraz, kolinerjik sinapslarda asetilkolinin hidrolizinden sorumlu enzim olduğu için bu enzimin inhibisyonu asetilkolin seviyesinde artışa neden olur. Bunun bir sonucu olarak günümüzde Alzheimer tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır ve inhibitör etkili yeni madde arayışı hızla devam etmektedir.⁷¹ *H. perforatum* ekstresinin asetilkolinesteraz inhibisyon potansiyelini araştırmak üzere yapılan in vitro çalışmalar, ekstresinin orta derecede inhibisyon sağladığını göstermektedir.^{3,72}

Parkinson hastalığı üzerinde özellikle hiperforinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada, sıçanlara rotenon uygulanarak nörotoksite meydana getirilmiş, daha sonra gruba ayrılan sıçanlardan ilk gruba %6 hiperforin içeren ekstre, diğer gruba ise %0,2 hiperforin içeren ekstre günde 4 mg/kg intraperitoneal (IP)

olarak uygulanmıştır. Buna göre, hiperforince zengin ekstre uygulanan grupta, sinir harabiyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir.⁷³ Ayrıca bir hiperforin türevi olan tetrahidrohiperforin hücre içinde Ca^{+2} konsantrasyonunu artırarak daha güçlü sinaptik yanıtlar sağlanmasına ve amiloid- β oligomerlerden kaynaklanan dejenerasyonun önlenmesine yardımcı olmaktadır.^{74,75}

SONUÇ

Ülkemizde sarı kantaron adıyla bilinen *H. perforatum*, dünyada en çok kullanılan ve üzerinde en fazla araştırma yapılan tıbbi bitkilerden biridir. Dünyada satılan birçok farklı formda *H. perforatum* preparatı bulunmakla birlikte, en çok kuru drogdan elde edilen ekstreleri içeren kapsüller tercih edilmektedir. Antidepresan etkisi 2.000 yıldır bilinen bitki üzerine yapılan çalışmalar da genellikle bu etki üzerine yoğunlaşmıştır. Bitkinin antidepresan etkinliği ve etki mekanizması üzerinde son yıllarda tüm dünyada pek çok deney yapılmış, elde edilen bulgular *H. perforatum* ekstrelerinin standart antidepresanlara oldukça iyi bir alternatif olduğuna dair kanıtlar sunmuştur. Bitkinin antidepresan etki mekanizması, birçok farklı sistemi etkileyen oldukça karmaşık bir mekanizmadır ve hiperforinin bu etkiden sorumlu ana bileşik olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bileşiminde bulunan flavonoidler de antidepresan etkiye katkı sağlamaktadır. Özellikle Almanya’da hafif ve orta şiddetteki depresyon tedavisinde sıklıkla reçete edilen *H. perforatum* ekstreleri, yan etki açısından oldukça güvenli bir bitkidir. Fakat CYP-450 enzimleri üzerindeki etkilerinden dolayı, bu enzim tarafından metabolize edilen bazı ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında bazı ciddi etkileşimler meydana gelebilir ve bu durum göz ardı edilmemelidir. Diğer yandan, standart antidepresan ilaçların da bu tarz etkileşimlere neden olabildiği bilin-

mekte; aynı zamanda yan etkilerinin *H. perforatum* ekstrelerine kıyasla oldukça fazla olduğu da unutulmamalıdır. Sonuç olarak *H. perforatum*, etkinliğinin sayısız klinik deneyle kanıtlanmış olması, yan etki profili açısından güvenli olduğunun gösterilmesi ve iyi tolere edilebilmesi gibi özellikleriyle depresyon tedavisinde öne çıkan bir tıbbi bitkidir. Doğru bitkinin, doğru koşullarda üretilen, doğru ürün aracılığıyla ve doğru dozda hastaya uygulanması için ise muhakkak hekim ve eczacı gözetiminde kullanılması gerekmektedir.

Teşekkür

Bu yayınumuz, bilim dünyasında 42 başarılı yılı geride bırakan, tıp ve eczacılık alanında değerli katkılar sunmuş, bizlere bilgisi, tecrübesi, sevgisi ve pozitif enerjisiyle her zaman destek olan, yol gösteren Sevgili Hocamız Prof. Dr. Afife MAT'a ithaf ediyoruz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Tasarım:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Eroğlu Özkan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Analiz ve/veya Yorum:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Kaynak Taraması:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Makalenin Yazımı:** Ezgi Ersoy; **Eleştirel İnceleme:** Esra Eroğlu Özkan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan; **Malzemeler:** Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan.

KAYNAKLAR

- Özbek MU, Koç M, Hamzaoğlu E. Contributions to the hypericum I. section oligostema (boiss.) stef. (hypericaceae), and hypericum turcicum sp. nov. as a new species from Turkey. *Turk J Bot.* 2019;43(5):694-702. [Crossref]
- Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1999. p.94-8.
- Ersoy E, Eroglu-Ozkan E, Mat A. Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Derg. 2019;2(2):71-9. [Crossref]
- Demirezer O, Ersoz T, Saracoglu I, Sener B. FFD Monografileri, 1. Baskı. Ankara: Mn Medikal & Nobel Kitabevi; 2007. p.129-38.
- Ernst E. Herbal remedies for depression and anxiety. *Adv Psychiatric Treat.* 2007;13(4):312-316. [Crossref]
- World Health Organization, The Global Burden of Disease 2004 update, 2008. [Crossref]
- Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2005;186:99-107. [Crossref] [PubMed]
- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD000448. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Carlo GD, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(6):292-7. [Crossref] [PubMed]
- Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy: A Quick Reference to Herbal Medicine.* 1st ed. Berlin: Springer & Business Media; 2003. p.424. [Crossref]
- ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products.* 2nd ed. New York: Thieme; 2003. p.556.
- Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed.* 2009;16(3):146-155. [Crossref] [PubMed]
- Bäcker W, Bart H, Bischoff F, Grabley S, Goedecke R, Johannsbauer W, Jordan V, Stockfleth R, Strube J, Wiesmet V. *Phytoextrakte – Produkte und Prozesse 2005* [Link]
- Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and chemotaxonomy of the genus hypericum. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol.* 2011;5(1):1-13. [PubMed]
- American Botanical Council. Herbal supplement sales experience slight increase in 2008. *HerbalGram.* 2009;82:58-61.
- Guiley R. *Harper's encyclopedia of mystical & paranormal experience.* 1st ed. San Francisco: HarperSanFrancisco; 1991. p.456-9.
- Jurk C. Depression als Ununterscheidbarkeit: Willkommen in der entleerten Diagnosewelt. In *Handbuch Therapeutisierung und Soziale Arbeit.* Anhorn R, Balzereit M, Springer VS, ed. Wiesbaden; 2016. p.325-39. [Crossref]
- Baytop A. Bitkilerin Bilimsel Adlarındaki Niteleyiciler ve Anlamları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1995. p.294
- Robson NKB. *Hypericum botany.* In: Ernst E, ed. *Hypericum - The Genus Hypericum.* 1st ed. London, New York: Taylor and Francis; 2003. p.1-22.
- Rosenthal N. *St John's Wort. Your Natural Prozac.* 1st ed. London: Thorsons; 1998. p.256
- Galeotti N. *Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: a therapeutic perspective for pain conditions.* *J Ethnopharmacol.* 2017;200:136-46. [Crossref] [PubMed]
- Van Arsdall A, Graham T. *Saint John's Wort (Hypericum perforatum L.) in the age of paracelsus and the great herbals: assessing the historical claims for a traditional remedy.* *Herbs and Healers from the Ancient Mediterranean through the Medieval West.* 1st ed. London, New York: Routledge; 2016. p.281-322. [Crossref]
- Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum L.* *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-21. [Crossref] [PubMed]
- Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. Comparison of an extract of *Hypericum (LI 160)* and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther.* 2000;22(4):411-9. [Crossref] [PubMed]
- Daniel K. *Johanniskraut (Hypericum perforatum) bei psychischen Störungen.* *Hippokrat.* 1935;14:929-32.
- Kommission E. *Monographie Hyperici herba (Johanniskraut).* *Bundesanzeiger 228 und Berichtigungin* 1989; 43.
- Jenike MA. *Hypericum: A novel antidepressant.* *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7:1-68. [Crossref]
- Butterweck V, Schmidt M. *St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy.* *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):356-61. [Crossref] [PubMed]
- Demisch L, Hölzl J, Gollnik, B. Identification of selective MAO-Typ a inhibition of *Hypericum perforatum L.* [abstract]. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22:194.
- Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7(Suppl 1):S54-6. [Crossref] [PubMed]
- Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Inferrera G, Squadrito F, Parisi A, et al. Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of *Hypericum perforatum.* *Pharmacopsychiatry.* 2001;34(2):45-9. [Crossref] [PubMed]
- Gambarana C, Tolu P, Masi F, Rinaldi M, Giachetti D, Morazzoni P, et al. A study of the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* on animal models. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34(1):42-4. [Crossref] [PubMed]
- Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, Peteret F, Spengler B, Winterhoff H. Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sci.* 2003;73(5):627-39. [Crossref] [PubMed]
- Nürk NM, Madriñán S, Carine MA, Chase MW, Blattner FR. Molecular phylogenetics and morphological evolution of *St. John's wort (Hypericum; Hypericaceae).* *Mol Phylogen Evol.* 2013;66(1):1-16. [Crossref] [PubMed]
- Markoglou N, Hsuesh R, Wainer IW. Immobilized enzyme reactors based upon the flavoenzymes monoamine oxidase A and B. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;804(2):295-302. [Crossref] [PubMed]
- Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22(1):197-217. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yamada M, Yasuhara, H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology.* 2004;25(1-2):215-21. [Crossref] [PubMed]
- Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatric Psychiatry Neurol.* 1994;7(Suppl 1):S57-9. [Crossref] [PubMed]
- Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1819-34. [Crossref] [PubMed]
- Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(Suppl 1):16-21. [Crossref] [PubMed]
- Müller WE. *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety.* 1st ed. Springer Science & Business Media, Basel-Switzerland; 2005. p.188. [Crossref]
- Rahimi R, Nikfar S, Abolahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(1):118-27. [Crossref] [PubMed]

43. Cui YH, Zheng, Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1715-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Xiang Q, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:211-21. [Crossref] [PubMed]
45. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine.* 2003;10(8):688-99. [Crossref] [PubMed]
46. Schulz V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine.* 2006;13(3):199-204. [Crossref] [PubMed]
47. Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1470-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Woelk H, Burkard G, Grünwald J. Benefits and risks of the *Hypericum extract* LI 160: drug-monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7(Suppl 1):S34-8. [Crossref] [PubMed]
49. De Smet PAGM, Nolen WA. St John's Wort as an antidepressant. *BMJ.* 1996;313(7052):241-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Durán N, Song PS. Hypericin and its photodynamic action. *Photochem Photobiol.* 1986;43(6):677-80. [Crossref] [PubMed]
51. Golsch S, Vocks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J. Reversible increase in photosensitivity to UV-B caused by St. John's wort extract. *Hautarzt.* 1997;48(4):249-52. [Crossref] [PubMed]
52. Bernd A, Simon S, Bosca AR, Kippenberger S, Alperi JD, Miquel J, et al. Phototoxic effects of *Hypericum extract* in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen. *Photochem Photobiol.* 1999;2(2):218-21. [Crossref] [PubMed]
53. Jacobson JM, Feinman L, Liebes L, Ostrow N, Koslowski V, Tobia A, et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(2):517-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Boiy A, Roelands R, Roskams T, de Witte PA. Effect of vehicles and esterification on the penetration and distribution of hypericin in the skin of hairless mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2007;4(2):130-9. [Crossref] [PubMed]
55. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, et al. St. John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics.* 2003;44(4):271-82. [Crossref] [PubMed]
56. Breidenbach TH, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin a whole blood trough levels caused by St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation.* 2000;69(10):2229-30. [Crossref] [PubMed]
57. Karliova M, Treichel U, Malagò M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of *Hypericum perforatum* (St John's wort) with cyclosporin a metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol.* 2000;33(5):853-5. [Crossref] [PubMed]
58. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet.* 2000;355(9203):576-7. [Crossref] [PubMed]
59. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(1):112-3. [Crossref] [PubMed]
60. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(6):518-24. [Crossref] [PubMed]
61. Smith M, Lin K, Zheng Y. PIII-89 an open trial of nifedipine herb interactions: nifedipine with St John's wort, ginseng or ginkgo biloba. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(2):86.
62. Waksman JC, Hard K, Jolliff H, Daly FFS, Bogdan GM, Dart RC. Serotonin syndrome associated associated with the use of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and paroxetine [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:521.
63. Fahmi M, Huang C, Schweitzer I. A case of mania induced by hypericum. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:58-9. [Crossref] [PubMed]
64. Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2002;16(4):359-67. [Crossref] [PubMed]
65. Vandenbogaerde A, Zanolli P, Puia G, Truzzi C, Kamuhabwa A, De Witte P, et al. Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;65(4):627-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Flausino OA, Zangrossi H, Salgado JV, Viana MB. Effects of acute and chronic treatment with *Hypericum perforatum* L. (LI 160) on different anxiety-related responses in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;71(1-2):251-7. [Crossref] [PubMed]
67. Schulz H, Jobert M. Effects of hypericum extract on the sleep EEG in older volunteers. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7(Suppl 1):S39-43. [Crossref] [PubMed]
68. Taylor LH, Kobak KA. An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(8):575-8. [Crossref] [PubMed]
69. Kobak KA, Taylor LVH, Bystritsky A, Kohlenberg CJ, Greist JH, Tucker P, et al. St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(6):299-304. [Crossref] [PubMed]
70. Griffith TN, Varela-Nallar L, Dinamarca MC, Inestrosa NC. Neurobiological effects of *Hyperforin* and its potential in Alzheimer's disease therapy. *Curr Med Chem.* 2016;17(5):391-406. [Crossref] [PubMed]
71. Talić S, Dragičević I, Čorajević L, Martinović AB. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of extracts from medicinal plants. *Bull Chem Technol Bosnia Herzegovina.* 2014;43:11-4.
72. Hernandez MF, Falé PL, Araújo MEM, Serralheiro MLM. Acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of the water extracts of several *Hypericum* species. *Food Chemistry.* 2010;120(4):1076-82. [Crossref]
73. del Río MAG, Sánchez-Reus MI, Iglesias I, Pozo MA, García-Arencibia M, Fernández-Ruiz J, et al. Neuroprotective properties of standardized extracts of *hypericum perforatum* on rotenone model of Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(5):665-79. [Crossref] [PubMed]
74. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau - a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(2):67-72. [Crossref] [PubMed]
75. Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions. *Prion.* 2013;7(1):14-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]