

Doğal Bir Antidepresan: *Hypericum Perforatum* L.

A Natural Antidepressant: *Hypericum Perforatum* L.: Review

Dr. Özgür Devrim CAN,^a
Dr. Yusuf ÖZTÜRK,^a
Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY^a

^aFarmakoloji AD,
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özgür Devrim CAN
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji AD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
ozgurdt@anadolu.edu.tr

ÖZET *Hypericum perforatum* L. zihinsel bozuklukları tedavi etmek de dahil, çeşitli etnofarmakolojik amaçlarla geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir. Bitki ekstresinin santral sinir sistemi üzerindeki farmakolojik etkilerine ilişkin raporlar, bitkinin geleneksel kullanımını destekleyici kanıtlar sağlamıştır. *Hypericum perforatum* L. ekstresinin santral sinir sistemi üzerindeki farmakolojik etkilerine ilişkin pre-klinik çalışmalar, ekstrenin deney hayvanları üzerinde antidepresan, anksiyolitik, sedatif, nootropik, anti-sizofrenik, antikonvülzan, analjezik etkilere sahip olduğunu ve alkol, nikotin ve kafein bağımlılığının tedavisinde yarar sağladığını ortaya koymuştur. Söz konusu pre-klinik çalışmaları takiben yapılan çeşitli klinik çalışmalar, ekstrelerin ya da ticari preparatlarının hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisinde bazı standart antidepresan ilaçlar kadar etkili olduğunu doğrulamıştır. *Hypericum perforatum* L. ekstresinin, depresyonun yanı sıra, jeneralize anksiyete bozukluklarının, somatoform rahatsızlıklarının, uyku bozukluklarının, sizofreninin, obsesif-kompulsif rahatsızlığın ve mevsimsel duygulanım bozukluğunun tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik etkilerin çeşitliliği açısından değerlendirildiğinde, ekstrenin, klinik kullanımda olan antidepresanlardan farklı bir santral etki profiline sahip olduğu görülmektedir. Depresyon hastalarının çoğunda, anksiyete, uyku ve öğrenme bozukluklarının da birlikte görüldüğü ve özellikle yaşlı hastalarda depresyonla birlikte komplike demans olgularının da ortaya çıktığı göz önünde bulundurulduğunda, ekstre uygulamasının polifarmasiden kaçınmak açısından avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir. *Hypericum perforatum* L. ekstreleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, farmakolojik açıdan olumlu veriler elde edilmiş olmakla birlikte, ekstrelerin olası yan etkileri ve çeşitli ilaçlar ile etkileşim gösterebilmesi nedeni ile, uzman tavsiyesi olmaksızın kullanılmaları önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum*; santral sinir sistemi; depresyon

ABSTRACT *Hypericum perforatum* L. is a plant, which has been traditionally used for various ethnopharmacological purposes, including treatment of mental disorders. Reported pharmacological activities of the plant extract on central nervous system have provided confirming evidence for several of the traditional uses of the plant. Preclinical studies on the central nervous system activities of the plant extracts have exhibited that, the extracts showed antidepressant, anxiolytic, sedative, nootropic, antischizophrenic, anticonvulsant, analgesic activities and was beneficial for the treatment of alcohol, nicotine and caffeine addiction in experimental animals. Following mentioned preclinical reports, several clinical data have confirmed the extracts or commercial preparations as effective as some standard antidepressants in mild to moderate depression. Plant extracts are also effective for the treatment of generalized anxiety disorders, somatoform disorders, sleep disorders, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and seasonal affective disorder. The central activity profile of the extracts is different form that of clinically used antidepressant drugs in terms of variety of the pharmacological effects. The extracts are suggested to provide additional advantage to avoid polypharmacy, considering that anxiety, sleep, and learning disorders accompany depression in most patients and complicated dementia cases are concurrent with depression especially in geriatric patients. Although results of studies are favorable in terms of pharmacological effects, patients should not take the *Hypericum perforatum* L. extracts without professional advice because of some possible adverse effects and drug-interactions of the plant.

Key Words: *Hypericum*; central nervous system; depression

H*ypericum perforatum* L.'den hazırlanan ekstreler, son 10 yılda diğer antidepresanlar ile kıyaslanabilir klinik efikasitesi, santal etki farklılıkları ve yan etki güvenilirliği nedeni ile, depresyon hastalarının tedavisi için önemli bir seçenek haline gelmiştir.

Söz konusu ekstreler Psychotonin®, Jarsin®, ZE117®, WS 5572®, LI 160® gibi ticari adlarla, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin yanı sıra, Kanada, İsveç, İsviçre, İngiltere, Avusturalya ve Almanya'da reçete gereksiz, dahilen ya da haricen kullanılabilen beslenme desteği ürünleri arasında pazarlanmakta ve hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisi için kullanılmaktadır. Yabancı kaynaklı çeşitli şirketler, bitkinin ticari preparatlarını Türk marketlerinde de pazarlamaktadırlar.

Bu derleme, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan *Hypericum perforatum* L. preparatlarının, prelinik ve klinik çalışmalar sonucunda ortaya konulmuş olan farmakolojik etkilerini ve kullanımını sınırlayan etmenleri gözden geçirerek, konu ile ilişkili olarak yapılabilecek yeni çalışmalara ışık tutmak amacı ile hazırlanmıştır.

■ HYPERICUM PERFORATUM L.

Hypericum perforatum L. (*Hypericaceae*), sarı kantaron, binbirdelik otu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, mayasilotu ve yaraotu gibi yöresel adlarla bilinen çok yıllık otsu bir bitkidir. Bitkinin yaprakları ışığa karşı tutulduğunda, yağ guddeleri, parlak noktacıklar halinde kolaylıkla görülmektedir. Bu delikli görünüm nedeni ile bitki, binbirdelik otu adını almıştır.¹

Dünyada batı Avrupa, Asya, kuzey Afrika ve ABD'nin kuzeyinde doğal yayılım göstermekte olan bitki, ülkemizde de doğal olarak yetişmektedir.^{1,2}

■ HYPERICUM PERFORATUM L.'NİN KİMYASAL İÇERİĞİ

Hypericum perforatum L.'nin çiçeklenme dönemindeki toprak üstü kısımlarından hazırlanan drog, '*Hyperici herba*' adı ile Avrupa Farmakope-si'nde yerini almıştır.²

Bitki, %0.05-1 oranında uçucu yağ (α -pinen, karyofilen, limonen, mirsen ve sineol), %2-5 ora-

nında flavonoller (hiperosid, kersitrin, izokersitrin, kersetin ve rutin), biflavonlar (I3, I18-biapigenin, amentoflavon), %0.05-0.15 oranında naftodiantron türevleri (bunların %80-90'ı hiperisin ve psödohiperisin, protopsödohiperisin, protohiperisin), floroglusinoller (%4 oranına kadar hiperforin, adhiperforin), fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit ve ferulik asit), steroller (β -sitosterol), A ve C vitaminleri, antrakınonlar, proantosiyandinler, karotenoidler, karbolik asitler, ksantonlar, kumarin, bazı aminoasitler, tanen ve reçine içermektedir.²

Hypericum perforatum L.'den hazırlanan ham ya da saflaştırılmış ekstreler genellikle drogun etanol-su ya da metanol-su gibi çözücüler ile ekstrakte edilmesi ile hazırlanmaktadır. Söz konusu ekstreler içerdikleri hiperisin ya da hiperisin benzeri madde miktarlarına göre standardize edilmektedirler.²

■ HYPERICUM PERFORATUM L.'NİN ETNOMEDİKAL KULLANIMI

Hypericum, 'huper' ve 'eikon' sözcüklerinin birleşiminden oluşan ve 'doğa-üstü' anlamına gelen Yunanca bir kelimedir. Eski çağlarda özel kokusu nedeni ile kötü ruhları kovduğuna inanıldığı için bitkiye bu ismin verildiği düşünülmektedir. Hristiyan inancında kutsal bir yeri olan bu bitkinin, çiçeklenme dönemi yaklaşık olarak Saint John gününe (24 Haziran) denk düşüğü için Hristiyanlar bitkiye "Saint John'un otu" (St. John's wort) adını vermişlerdir.³

İsviçreli doktor Paracelsus (M.Ö. 1540) zamanından bu yana, bitkinin zihinsel bozuklukları tedavi etmede kullanıldığı bildirilmektedir. Melankoli ve delilik tedavisinde kullanıldığı ilk kez Culpeper tarafından 1652 yılında rapor edilmiştir. Bitkinin çeşitli ülkelerde halk arasında baş ağrısı, menopozal nevroz, zihinsel hastalıklar, hipokondriyazis, hidrofobi, aşırı duyarlılık, nevralsi, koksalji, tetani, paraliz, spatik paraliz, çene kilitlenmesi, boyun tutulması, omurilik hastalıkları, spinal konvülsiyon, spinal irritasyon gibi bazı nörolojik rahatsızlıklarda da kullanıldığı rapor edilmiştir.⁴ XIX. ve XX. yüzyıllarda ise histeri ve depresyon gibi sinirsel hastalıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkin araştırmalar yapılmıştır.²

Hypericum perforatum L., Türkiye’de de etno-medikal kullanımı olan bir bitkidir. Bitkinin ülkemizde, halk arasında mide-bağırsak rahatsızlıklarına, sarılığa, karaciğer ve safra kanalı rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı rapor edilmiştir. Bitkiden hazırlanan %1’lik infüzyon, dahilen antispazmodik, yatıştırıcı ve kurt düşürücü olarak; binbirdelik otu yağı (*Oleum Hyperici*) ise haricen antiseptik ve özellikle yanık yaraları başta olmak üzere yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır.¹

■ HYPERICUM PERFORATUM L.’NİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ VE TIBBİ KULLANIMI

Son yıllarda bilim dünyasının gündeminde oldukça fazla yer alan bu bitkinin farmakolojik etkileri hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. *Hypericum perforatum* L.’den hazırlanan ekstrelerin etkili bulunduğu başlıca endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

DEPRESYON

Hypericum perforatum L.’nin çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrelerin kemirgenler üzerinde antidepresan etkileri rapor edilmiştir.⁵⁻⁷

Söz konusu ekstrelerin antidepresan etkileri klinik araştırmalar ile de ortaya konmuştur.^{3,8-11} Psychotonin®, Jarsin®, ZE117®, WS 5572®, LI 160® gibi ticari preparatlar ile yapılan çok merkezli klinik çalışmalarda, bitkinin antidepresan etkilerinin, plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde üstün olduğu bildirilmiştir. Söz konusu ticari preparatların klinik kullanımda olan antidepresan ilaçlar ile etki düzeyi ve yan etki profili açısından kıyaslamalarının yapıldığı çeşitli klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda bitkisel preparatların, maprotilin, fluoksetin, sertralin, amitriptilin ve imipramin ile aynı düzeyde antidepresan etki gösterdiği, ayrıca önemli bir avantaj olarak yan etki düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁻¹⁴

İlk çalışmalarda, *Hypericum perforatum* L.’nin içerisinde bulunan naftodiantron yapısındaki hiperisin antidepresan etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmüş olmakla birlikte, daha sonraları antidepresan etkiden sorumlu olan asıl bileşenin, floroglusinol yapısındaki hiperforin olduğu bildirilmiştir.^{7,15}

Günümüzde ise, ekstrenin antidepresan etkisinin hiperforinin yanı sıra, onun yapısal analogu olan adhiperforinin ve hiperozid, izokersitrin, mikuelianin, I3,II8-biapigenin gibi çeşitli flavonoidlerin sinerjik etkileşimi ile ortaya çıktığı görüşü ağırlık kazanmıştır.¹⁶

Hiperforinin, monoaminlerin geri-alımını önlediği ve sinaptik aralıkta monoamin miktarlarını yükselttiği kabul edilmekle birlikte, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRİ) gibi nörotransmitter taşıyıcı proteinin bağlanma yöreleri için kompetitif bir yarışmaya girmediği, hücre zarında Na⁺-H⁺ değiş-tokuş mekanizmasının aktivasyonu ile hücre içi Na⁺ miktarını arttırıp, hücre dışı ve hücre içi arasındaki Na⁺ gradiyentini azaltarak nörotransmitterin Na⁺ iyonu ile beraber hücre içine taşınımını (ko-transport) önlediği ileri sürülmüştür. Hiperforinin, Na⁺ gradiyentinin azaltan aynı ortak mekanizma ile monoaminlerin yanı sıra gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin de geri-alımlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁷

Hiperforinin presinaptik vezikül zarında bulunan H⁺/ATPaz pompasının, vezikülün içi ile sitoplazma arasında oluşturduğu pH gradiyentini azaltarak, nörotransmitterlerin veziküle girişlerini ve orada depolanmalarını doza bağlı ve non-kompetitif olarak inhibe ettiğini ileri süren raporlar da bulunmaktadır. Bu şekilde sitoplazmadaki serbest nörotransmitter miktarları artmakta, sitoplazma ile hücre dışı ortam arasındaki nörotransmitter gradiyenti azalmakta ve dolayısıyla nörotransmitterlerin sinaptik uca geri-alımları önlenmektedir.¹⁸

Son yıllarda, hiperforin, hiperisin ve psödohiperisinin sigma reseptörlerine ligand bağlanmasını azalttığı ve antidepresan etkinliğinin, rimkazol, BD 1047 gibi sigma 1 reseptör antagonisti maddeler tarafından ortadan kaldırıldığı fark edilmiş olması, söz konusu antidepresan etki mekanizmasının sigma reseptörleri ile de ilişkili olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir.¹⁹

ANKSİYETE

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin akut ve kronik uygulamalarının, hayvanların anksiyete şiddetlerinin azalmasına; kronik uygulamalarının

hayvanlarda sosyal etkileşim davranışlarının artmasına, kavga davranışlarının ise azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.^{19,20} Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ticari bir preparat olan LI 160®'ın 125 mg/kg oral dozunun anksiyolitik etkisi ortaya konulmuş ve bitkinin yaygın anksiyete rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.²⁰ Ayrıca, LI 160®'ın deney hayvanlarında antipanik etki gösterdiği rapor edilmiştir.²¹

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin anksiyolitik etkisini rapor eden bazı klinik çalışmalar ve olgu sunumları da bulunmaktadır.^{22,23} Söz konusu ekstreler ile uygulanan tedavinin panik hastalığı teşhisi konulmuş hastalarda panik atakların sayılarını azalttığını bildiren bir olgu sunumu raporu da bulunmaktadır.²²

Diğer yandan, klinik çalışmalar, bitki ekstrelerinin obsesif-kompulsif rahatsızlığı bulunan hastaların tedavisinde yararlı olduğu görüşünü de desteklemektedir.²⁴

Somatoform bozukluk tanısı konmuş olan ve LI 160® ile tedavi edilen 151 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, günlük 600 mg dozunda uygulanan LI 160®'ın bu hastalardaki somatoform şikayetleri ve anksiyeteyi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.²⁵

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin anksiyolitik etkilerinin bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil tarafından ortadan kaldırılmış olması nedeni ile, söz konusu anksiyolitik etkinin GABA-A/benzodiazepin reseptör kompleksi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.^{20,21}

MEVSİMSSEL DUYGULANIM BOZUKLUĞU

Mevsimsel duygulanım bozukluğu olan hastalar üzerinde ticari bir preparat olan Kira®'nın etkisi incelenmiş ve Kira®'nın hastaların anksiyete düzeyleri, libido kaybı ve uykusuzluk şikayetleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir.²⁶

UYKU BOZUKLUĞU (İNSOMNİA)

Yapılan klinik bir çalışmada, uyku bozukluğu çeken depresif hastalarda LI 160® uygulamasının, yavaş dalga uykunun süresini arttırdığı rapor edilmiştir.²⁷

BİLİŞSEL (KOGNİTİF) BOZUKLUKLAR

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin akut ve kronik uygulamalarının; dikkat, öğrenme ve bellek oluşumu gibi bilişsel işlevleri güçlendirdiği ve çeşitli amnezi modelleri üzerinde tedavi edici etkileri olduğunu bildiren raporlar bulunmaktadır.^{16,28,29} Bitkiden hazırlanan hidroalkolik ekstre, 100 ve 200 mg/kg dozlarında intraperitoneal (*i.p.*) olarak uygulandığında, sıçanlarda öğrenmenin hızlandığı ve öğrendiği görevi anımsamanın kolaylaştığı belirtilmiş ve bitkiden hazırlanan ekstrenin nootropik etkisi olduğu bildirilmiştir.²⁹

Ekstrelerin yanı sıra, tek başına hiperforinin de öğrenmeyi güçlendirici etkisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{16,28} Bir hafta süre ile kronik olarak uygulanan saf hiperforinin, pasif sakınma deneylerinde hayvanların öğrenme parametrelerinin yükselmesine neden olduğu, hiperforin içermeyen ekstrelerin ise aynı etkiyi gösteremediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, hiperforinin anımsamayı güçlendirici ve bellek birleştirici etkilerinin yanı sıra, skopolamin ile oluşturulan amneziyi de büyük oranda ortadan kaldırdığı vurgulanmıştır.²⁸

ŞİZOFRENİ

Glutamatın, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini antagonize eden bir madde olan ketamin, insanda şizofreninin negatif semptomlarına ve şizofrenide görülen bilişsel bozukluklara benzer bir tablo oluşturmaktadır.³⁰ Randomize, çift-körlü ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmada LI 160®'ın ketaminin neden olduğu bu değişiklikleri ortadan kaldırdığı belirlenmiş ve bu nedenle şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozuklukları tedavi etmekte yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.³¹

KONVÜLZYON VE EPİLEPSİ

Tavşanlar ile yapılan bir çalışmada bitkinin etanol ekstresinden, su ve butanol ile ayrıştırılan ve polar bileşenleri içeren kısımlarının 1 mL/kg dozunda epilepsiye karşı etkili olduğu bildirilmiştir.³² Fareler ile yapılan bir başka çalışmada ise bitkiden hazırlanan sulu (0.1-1 g/kg, *i.p.*) ve alkollü (0.1-1 g/kg⁻¹, *i.p.*) ekstrelerin pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı etkili olduğu ve absens tipi nöbetleri önleyebileceği bildirilmiştir.³³

AĞRI

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin hayvanlarda mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara karşı antinosiseptif etki gösterdiğini bildiren çeşitli raporlar bulunmaktadır.^{5,6,34} Bitkiden hazırlanan ve 125-250 mg/kg dozlarında *i.p* yolla uygulanan hidroalkolik ekstrenin ağrı kesici etkileri ortaya konulmuştur.⁵ İran *Hypericum perforatum* L.'si ile yapılan bir başka çalışmada da yine *i.p* olarak 25-250 mg/kg dozlarında uygulanan metanolik ekstrenin, deney hayvanları üzerinde analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir.³⁵

Delta opioid reseptör antagonisti olan naltrindolün, *Hypericum perforatum* L. ekstrelerinin analjezik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. Ekstrelerinin analjezik etkilerinin pürinerjik A1 ve opioid delta reseptörleri ile ilişkili olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür.⁶

Bitkinin 100 ve 200 mg/kg dozlarda oral olarak uygulanan %50'lik hidroalkolik ekstresinin, analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu; ekstrenin indometazinin antiinflamatuvar etkisini, pentazosinin ve aspirinin de analjezik etkilerini potansiyelize ettiği rapor edilmiştir.³⁴

BAĞIMLILIK

Prelinik çalışmalar *Hypericum perforatum* L.'den hazırlanan bitki ekstrelerinin çeşitli madde bağımlılıklarının ve yoksunluk sendromlarının tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir.³⁶⁻³⁹

Hazırlanan hidroalkolik ekstrenin 50 ve 100 mg/kg dozlarında *i.p* uygulamasının, alkole bağımlı hale getirilmiş sıçanlarda alkolün aniden kesilmesi sonucu oluşan yoksunluk sendromunu hafiflettiği ortaya konulmuştur.³⁶ Bir başka çalışmada LI 160® ile tedavi edilen bağımlı sıçanlarda, alkol tüketiminin azaldığı gösterilmiştir. 600 mg/kg tek bir oral dozun yoksunluk sendromunu önleyici etkisinin, naltreksonun 25 mg/kg oral dozundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁸

Kronik olarak nikotin enjekte edilerek sigara bağımlılığı modeli geliştirilen farelerle yapılan bir çalışmada, 125-500 mg/kg dozlarında oral uygulanan ekstrenin nikotin yoksunluk sendromunun belirtilerini azaltıcı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir.³⁷

Bunlara ek olarak bitkinin hidroalkolik ekstresinin 6, 12 ve 24 mg/kg dozlarının (*i.p*), kafein aracılığı ile oluşan lokomotor aktivite artışını önlediği dolayısı ile kafein bağımlılığının tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.³⁹

HYPERICUM PERFORATUM L. PREPARATLARININ YAN ETKİLERİ

Hypericum perforatum L. preparatları güvenilir bir yan etki profiline sahip olmakla birlikte, çeşitli yan etkilerin rapor edildiği çalışmalar da bulunmaktadır.

Günlük olarak 900 mg ekstre kullanan 3250 hastanın katıldığı bir ilaç izleme (drug-monitoring) çalışmasında, yan etki olarak, katılan hastaların yalnızca %2.4'ünde mide-bağırsak irritasyonu, huzursuzluk, aşırı yorgunluk ve allerjik deri reaksiyonları gözlenmiştir.⁴⁰

Bitkinin en ciddi yan etkisinin, deride fototoksikite gelişimi olduğu bildirilmiştir. Bitkinin içerisinde bulunan hiperisin ve psödohiperisin fototoksikiteye sorumlu bileşenler oldukları düşünülmektedir. Aşırı miktarda bitki tüketen hayvanların güneş ışığına maruz kalmaları ile oluşan ve ciltte kızarıklık ve ödem ile karakterize olan bu fotodermatit tablosu 'hiperisizm' olarak adlandırılmıştır. Dört hafta boyunca düzenli olarak ekstre kullanan bir hastada, ciltte güneş gören yerlerde sinir hasarı ve ağrı gelişimi bildirilmişse de, bitkinin insanlar üzerindeki fototoksik etkilerinin son derece seyrek olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir.⁴¹

Hypericum perforatum L. preparatlarının bipolar hastalığa yatkınlığı olan kişilerde mani semptomlarını arttırabileceği bildirilmiştir. Ekstre kullanan kişilerde gelişen psikozları değerlendirmek amacıyla çeşitli olgu sunumu raporlarını derleyen bir çalışmada, depresyon, anksiyete ya da uykusuzluğu tedavi etmek amacıyla ekstre kullanan dokuz hastada mani, üç hastada hipomani, iki hastada akut hezeyan, bir hastada akut anksiyete, iki hastada şizofrenik belirtiler geliştiği; bitkinin kullanımının kesilmesi ile bu rahatsızlıkların ortadan kalktığı rapor edilmiştir.⁴² Bunların yanı sıra baş dönmesi, ekstre kullanımına bağlı olarak konfüz-

yon, sedasyon, ağzda kuruma gibi yan etkiler de bildirilmiştir.⁴³

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili de çeşitli raporlar bulunmaktadır. Yapılan prelinik bir çalışmada bitki ekstresi, gebe ve emziren sıçanlara günlük 100 ve 1000 mg/kg dozda oral olarak uygulanmış, doğumdan hemen sonra ve 21 gün emzirildikten sonra öldürülen yavruların hepsinde doza bağımlı olmak üzere ciddi karaciğer ve böbrek hasarlarına rastlanmıştır.⁴⁴

Diğer yandan, emzirme dönemindeki 33 anne ile yapılan klinik bir çalışmada, ekstre kullanımının süt üretimini, bebeğin ağırlığını ya da büyümesini etkilemediği bildirilmiştir.⁴⁵

■ HYPERICUM PERFORATUM L. PREPARATLARININ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin, hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisindeki etkisi ve güvenilirliği klinik araştırmalarla ortaya koyulduktan ve basın bu bilgileri kitlelere ilettikten sonra, *Hypericum perforatum* L.'den hazırlanan preparatlar, 1998 ve 1999 yıllarında ABD'de besin desteği olarak en çok satılan ürünler sıralamasında ikinci sırayı almıştır. Ancak bitkinin çeşitli ilaçlar ile etkileşimlerine ilişkin çalışmalar nedeniyle, 2000 yılında satış sıralamasında beşinciliğe gerilemiştir.⁴⁶

Hypericum perforatum L. preparatlarının ilaçlar ile farmakokinetik düzeydeki etkileşimleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnsanlar ile yapılan çalışmalarda, ekstrelerin karaciğerde CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2C9 enzimlerini indüklediği dolayısıyla, bu enzimler ile yıkılan çeşitli ilaçların serumdaki derişimlerinin düştüğü, diğer yandan, bağırsakta P-glikoprotein sentezinin artırarak, ilaçların bağırsaktan emilimini azalttığı bildirilmiştir. Ekstrelerin serumdaki derişimlerini düşürdüğü başlıca ilaçlar arasında, sitalopram, fluksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin gibi SSRT ilaçlar, siklosporin, digoksin, oral kontraseptifler, alprazolam, midazolam, teofilin, HIV proteaz inhibitörleri, varfarin ve karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar sayılabilir.^{43,47}

Klinik çalışmalar ile bitki ekstrelerinin simvastatin, pravastatinin, omeprazol, irinotekan, takrolimus, verapamil ve metadon gibi bazı ilaçların metabolizmasını da etkilediği ortaya konulmuştur.⁴⁷

Farmakodinamik düzeydeki ilaç etkileşimleri açısından bakıldığında, *Hypericum perforatum* L. ekstrelerinin SSRT'ler ile etkileştikleri dikkati çekmektedir. Bitkinin bu ilaçlar ile birlikte alınmasının, "serotonin sendromu"na neden olabildiği rapor edilmiştir.⁴⁸

■ SONUÇ

Hypericum perforatum L.'den hazırlanan ekstrelerin ve dünya piyasalarında pazarlanan ticari preparatların depresyon başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir.

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin, hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisinde etkili bulunduğu bilinmekle birlikte, farklı tip ve şiddetlerdeki depresyon tabloları üzerindeki etkinliği hakkında daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Benzer şekilde, ekstrelerin anksiyete hastalarında ve uyku bozukluğu olan kişilerdeki etkinliğinin de geniş ve homojen hasta popülasyonları üzerinde araştırılmasında yarar görülmektedir.

Diğer taraftan, ekstrelerin ağrı modelleri, kognitif bozukluklar, alkol, sigara ve kafein bağımlılığı üzerindeki etkinlikleri yalnızca prelinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Yapılan literatür taramalarında, söz konusu etkilerin klinik boyutlarına ilişkin kapsamlı çalışmalara rastlanmamıştır.

Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, *Hypericum perforatum* L. ekstrelerinin, antidepresan etkinliklerinin yanı sıra, anksiyolitik, sedatif-hipnotik ve nootropik etkilere de sahip olması, klinik kullanımda olan antidepresanlardan farklı bir santral etki profili gösterdiğini ortaya koymaktadır.^{28,29} Depresyon olgularında genellikle öğrenme bozukluklarının da görüldüğü ve özellikle yaşlı hastalarda depresyonla birlikte komplike demans olgularının da ortaya çıktığı bilinmektedir.⁴⁹ Benzer şekilde, depresyon tablolarına çoğunlukla, anksiyete ve uyku bozuklukları da eşlik etmektedir.⁵⁰ Bu bilgiler göz önünde bulundurul-

duğunda, aynı hastada birlikte ortaya çıkabilen çeşitli rahatsızlıkları, tek başına tedavi edebilecek potansiyele sahip alternatif bir ilacın geliştirilmesi, polifarmasiden kaçınabilmek açısından ayrıca önem taşımaktadır.

Pek çok klinik çalışmada, *Hypericum perforatum* L. ekstrelerinin yan etkilerinin klinikte kullanılmakta olan diğer antidepresan ilaçlara göre daha az olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, ekstre kullanımının uzun dönem güvenilirliği saptamak amacıyla yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Hypericum perforatum L. ekstrelerinin seyrek olarak görülse de önemli bazı yan etkilere ve ciddi ilaç etkileşimlerine neden olabileceği bilinmektedir.^{41-43,47,48} Bu nedenle, ülkemizde de satışa sunulmuş olan ve reçetesiz olarak kolayca satın alabilen bu ürünlerin, özellikle eş zamanlı olarak başka ilaçlar kullanan hasta gruplarında, önemli sağlık sorunlarına yol açabileceği açıktır. Dolayısıyla hastaların, besin desteği olarak pazarlanan bu ürünleri, uzman tavsiyesi olmaksızın kullandıklarında, karşılaşılabilecekleri sorunlar açısından bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baytop T. Medical Plants used in Turkey. Therapy with Plants in Turkey (Past and Present). 2nd ed. Istanbul: Nobel Medical Bookstore; 1999. p.166-7.
2. Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. *Life Sci* 2002;70(26):3077-96.
3. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(6):292-7.
4. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. St John's wort. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. 1st ed. Newton (Massachusetts): Integrative Medicine Communications; 2000. p.359-66.
5. Ozturk Y, Aydin S, Beis R, Baser KHC, Berberoglu H. Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. *Phytomedicine* 1996;3(2):139-46.
6. Oztürk Y. Testing the antidepressant effects of *Hypericum* species on animal models. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):125-8.
7. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci* 1998;63(6):499-510.
8. Stevinson C, Ernst E. *Hypericum* for depression. An update of the clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(6):501-5.
9. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313(7052):253-8.
10. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):81-5.
11. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients--a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 (Suppl 2):77-80.
12. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999;49(4):289-96.
13. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(2):61-8.
14. 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.
15. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Med* 1984;50(3):272-4.
16. Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, Peterleit 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.
17. Zanolli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS Drug Rev* 2004;10(3):203-18.
18. Roz N, Rehavi M. Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane. *Life Sci* 2003;73(4):461-70.
19. Panocka I, Perfumi M, Angeletti S, Ciccocioppo R, Massi M. Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66(1):105-11.
20. Flaussino OA Jr, Zangrossi H Jr, 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.
21. Bejjamini V, Andreatini R. Effects of *Hypericum perforatum* and paroxetine in the mouse defense test battery. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74(4):1015-24.
22. Yager J, Siegfried SL, DiMatteo TL. Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1432-8.
23. Kobak KA, Taylor L, Futterer R, Warner G. St. John's wort in generalized anxiety disorder: three more case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(5):531-2.
24. Kobak KA, Taylor LV, 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.
25. Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ. St John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164(3):294-300.
26. Wheatley D. *Hypericum* in seasonal affective disorder (SAD). *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1):33-7.
27. Holsboer-Trachsler E. [Phytotherapeutic drugs and sleep] *Praxis (Bern)* 2000;89(51-52):2178-82.
28. Klusa V, Germane S, Nöldner M, Chatterjee SS. *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(Suppl 1):S61-9.

29. Kumar V, Singh PN, Muruganandam AV, Bhattacharya SK. Effect of Indian *Hypericum perforatum* Linn on animal models of cognitive dysfunction. *J Ethnopharmacol* 2000;72(1-2):119-28.
30. Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, Belger A, Karper LP, D'Souza DC, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry* 2000;47(2):137-43.
31. Murck H, Spitznagel H, Ploch M, Seibel K, Schaffler K. *Hypericum* extract reverses S-ketamine-induced changes in auditory evoked potentials in humans - possible implications for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59(5):440-5.
32. Ivetic V, Popovic M, Mimica-Dukic N, Barak O, Pilija V. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and kindling epilepsy in rabbit. *Phyto-medicine* 2002;9(6):496-9.
33. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Rakhshanzadeh M. Anticonvulsant effect of *Hypericum perforatum*: role of nitric oxide. *J Ethnopharmacol* 2005;98(1-2):207-8.
34. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian J Exp Biol* 2001;39(4):339-43.
35. Morteza-Semnani K, Mahmoudi M, Saeedi M, Javanmardi A. Analgesic activity of Iranian *Hypericum perforatum*. *Toxicol Lett* 2003;144:88.
36. Coskun I, Tayfun Uzbay I, Ozturk N, Ozturk Y. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(5):481-8.
37. Catania MA, Firenzuoli F, Crupi A, Mannucci C, Caputi AP, Calapai G. *Hypericum perforatum* attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169(2):186-9.
38. Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, Clark E Jr. Attenuation of alcohol intake by extract of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in two different strains of alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 1999;34(5):699-705.
39. Uzbay IT, Coskun I, Kayir H, Ozturk N, Ozturk Y. Extract of *Hypericum perforatum* blocks caffeine-induced locomotor activity in mice: a possible role of nitric oxide. *Phytother Res* 2007;21(5):415-9.
40. 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.
41. Schempp CM, Wingofer B, Müller K, Schulte-Mönting J, Mannel M, Schöpf E, et al. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Phytother Res* 2003;17(2):141-6.
42. Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42(9):473-80.
43. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(4):349-56.
44. Gregoretti B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli F, Decorti G. Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200(3):201-5.
45. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):966-8.
46. Blumenthal M, Brinckmann JA, Goldberg A, Wollschlaeger B. St. John's wort. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. 1st ed. Austin (Texas): American Botanical Council; 2003. p.321-34.
47. Dasgupta A, Hovanetz M, Olsen M, Wells A, Actor JK. Drug-herb interaction: effect of St John's wort on bioavailability and metabolism of procainamide in mice. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(7):1094-8.
48. Demott K. St. John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News* 1998;26(1):28.
49. Kalueff A, Nutt DJ. Role of GABA in memory and anxiety. *Depress Anxiety* 1996-1997;4(3):100-10.
50. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2007;24(7):495-517.