



Sarı Kantaronun (Hypericum Perforatum) Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Effect of St. John's Wort (Hypericum Perforatum) on Wound Healing

Ahmet Altan¹, İbrahim Damlar¹, Mutan Hamdi Aras², Cansu Alpaslan³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hek. Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay, Turkey

²Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey

³Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Since ancient times, plants used for various purposes have an important role in the improvement of human health. People rely on plants for their therapeutic and preventive purposes and their natural origin, and utilize herbal products for this reason. One of these plants is Hypericum perforatum, which has medical importance and is conventionally used. This plant, which is commonly used by people in order to accelerate the healing of burns and wounds, has been proven by studies to have a positive effect on wound healing. The purpose of this review is to present the current literature covering the effect of Hypericum perforatum on wound healing.

Key words: Hypericum perforatum, St. John's Wort, wound healing

ÖZET

Eski çağlardan beri çeşitli amaçlarla kullanılan bitkiler insan sağlığının iyileştirilmesinde de önemli bir yere sahiptir. İnsanlar bitkileri terapötik ve koruyucu amaçlarla doğal kaynaklı olması nedeni ile güvenilir görmekte ve bitkisel ürünleri bu nedenle kullanmaktadır. Tıbbi önem taşıyan ve geleneksel olarak kullanılan bu bitkilerden biri de Hypericum perforatum'dur. Halk arasında yanık ve yaraların iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bu bitkinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu derlemenin amacı Hypericum perforatum'un yara iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili güncel bilgileri sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Hypericum perforatum, sarı kantaron, yara iyileşmesi.



Giriş

Yara iyileşmesi; epitelyal, endotelyal, inflamatuvar hücrelerin, trombosit ve fibroblastların bir araya gelip, normal işlevlerini belirli bir sıra ve düzen içerisinde yerine getirmeleriyle karakterizedir¹. Fiziksel, kimyasal, cerrahi veya mikroskobik nedenlerle ağızda oluşmuş yaralar; insanın beslenme, nefes alma gibi hayati fonksiyonlarını, iş ve sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle oluşan yaraların bir an önce iyileşmesi istenir.

Eski çağlardan beri bitkiler insan sağlığının iyileştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. *Hypericum perforatum* sarı kantaron olarak da bilinen uzun ömürlü bir bitkidir. Bu bitki 2000 yıldan fazla süredir değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul edilmektedir². Çalışmalarda bitkinin antidepresan etkilerine odaklanılmış olsa da son zamanlarda antimikrobiyal özelliklerini ortaya çıkaran ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır¹. Bu makalenin amacı; *H. perforatum*'un yara iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili güncel literatür bilgilerini sunmaktır.



Resim 1. *Hypericum perforatum* Bitkisinin Doğadaki Görünümü



Resim 2. *H. perforatum* Bitkisinden Elde Edilen Yağ

Hypericum Perforatum

Hypericum cinsi Clusiaceae familyası ve Hypericaceae alt familyasına dahil olup dünyada 400 kadar türü kapsamaktadır². Sarı kantaron olarak da bilinen Hypericum perforatum bu türlerden biridir. Çok yıllık, sarı çiçekli bir bitkidir (Resim 1). Tüysüz, dik, genellikle tabanda odunsu bir yapıya sahiptir. Yaprakları sapsız, oval ve doğrusal olup, saydam glandüler noktalar içerir. Hazirandan eylüle kadar çiçek açabilir. Yöresel adları; yara otu, bin bir delik otu, püren, kan otu, koyun kıran, kılıç otu, kuzu kıran ve mayasıl otu olan Hypericum perforatum, dünyada St. John bitkisi olarak isimlendirilmektedir. Deniz seviyesinden, 2500 m'ye kadar olan mezofitik alanlarda doğal olarak yetişmektedir³. Bu bitki dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla; yol kenarlarında, çimenli nehir kenarlarında, kayalık ve taşlı yerlerde, orman kenarlarında, çayırarda, bakımsız tarlalarda, kışı nemli, yazı kurak olan bölgelerde yayılış gösterir⁴. Batı Avrupa, Asya ve Kuzey Afrika'da⁵ doğal olarak dağılım gösteren bitki ülkemizde Marmara, Karadeniz, Ege, Orta ve Doğu Anadolu, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yetişmektedir^{3,6}.

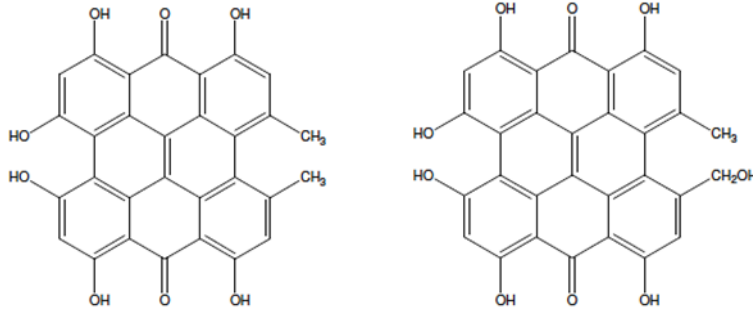
Kantaron otu insanlar tarafından değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul görmektedir. Bitkinin çeşitli iç ve dış hastalıkları tedavi etmek için kullanılması Antik Yunanlılar zamanına kadar uzanmaktadır. Birinci yüzyılın Yunanlı doktorları; Galen, Dioscorides, Pliny ve Hipokrat kantaron otunu idrar söktürücü, yara iyileştirici olarak ayrıca adet bozukluklarının ve bağırsak solucanlarının tedavisinde kullanmışlardır^{7,8}. Bitkinin kurutulmuş çiçeklerinin zeytinyağında bekletildiğinde kırmızı renk alması (Resim 2) eski insanların bitkinin mistik niteliklere sahip olduğuna, şeytanlardan korunmak ve kötü ruhları kovmak için kullanılacağına inanmalarına neden olmuştur. Hypericum kelimesi bitkinin sözde bu mistik yeteneğine atıfta bulunularak; Yunanca hiper (yukarıda) ve eikon (görüntü veya hayalet) kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur⁸.

Hypericum perforatum'un Biyolojik Aktif Bileşikleri

Bitkinin toprak üstü kısımlarının hidroalkolik ekstraları; % 60 etanol veya % 80 metanol içerir ve altı ana gruptan oluşur. Bu gruplar; naftodiantron, floroglusinoller, flavonoidler, biflavonlar, fenilpropanlar ve proantosiyanidinlerdir. Bunlara ek olarak daha az oranlarda, taninler, ksanton, uçucu yağlar ve amino asitler de mevcuttur. Bütün bu bileşikler, kuru ham H. perforatum bitkisinin ana bileşenlerini temsil eder⁹.

Naftodiantronlar

Hypericum cinsinin tipik bileşikleridir. Bitkinin yoğun kırmızı renginden ve fototoksik özelliklerinden sorumludur^{10, 11}. Bu gruptaki en önemli bileşenler hiperisinlerdir (Şekil 1). Bitkiden izole edilen diğer naftodiantron türevleri psödohiperisin, protohiperisin ve psödoprotoperisinidir (Şekil 2). Kararsız yapıları nedeniyle protohiperisin ve psödoprotoperisin daha kararlı ürünler olan, hiperisin ve psödohiperisine dönüşürler¹¹.

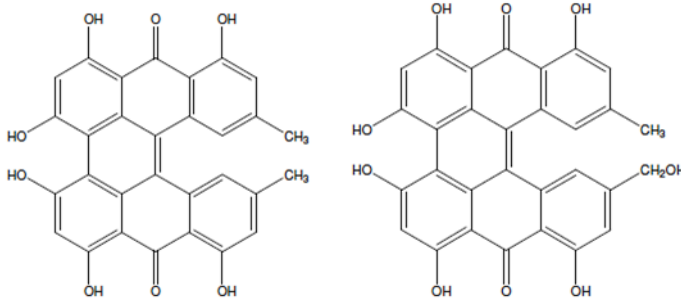


Şekil.1. Hiperisin (solda) ve Psödohiperisinin (sağda) Kimyasal Yapısı¹¹

Hiperisin ve psödohiperisin bitkinin çiçek ve yapraklarında kuru ağırlığın % 0.03'ü ile % 0.3'ü arasında değişen oranlarda konsantrasyona sahiptir. Konsantrasyon oranındaki bu farklılık, bitkinin gelişim aşamasındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır¹². Psödohiperisin ana naftodiantron olup, *H. perforatum*'da hiperisine göre 2-4 kat daha yüksek miktarlarda bulunur^{11,13}. Siklopsödohiperisin, psödohiperisinin bir oksidasyon ürünü olup, *H. perforatum* özütünün kırmızı renginden kısmen sorumlu tutulmuştur¹⁴.

Naphthodiantronlar çözücü maddeler içerisinde sınırlı bir çözünürlüğe sahiptirler; saf bileşikleri, özellikle hiperisin, oda sıcaklığında, su içinde neredeyse hiç çözünmez. Bununla birlikte, ham bitki kurusundan, naftodiantron içeriğinin % 40'dan fazlası 60-80 °C'de su ile çay hazırlanır gibi elde edilebilir (yaklaşık % 35 psödohiperisin ve % 6 hiperisin)¹⁵. Sudaki çözünürlükte görülen bu artış, bitki kurusunda naphthodiantronların çözünürlüğünü değiştiren efektör maddelerin varlığını göstermektedir. Hiperisin ve psödohiperisinin potasyum tuzları, *Hypericum cinsinin* çözünür pigmentleri olarak tanımlanmıştır¹⁶.

Hiperisinler, *H. perforatum*'un en ilginç bileşikleridir ve birçok farmakolojik etki, bu bileşikler sayesinde olmaktadır. Hiperisin ve psödohiperisin protein kinaz C'yi inhibe eder ve memeli hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterir. Bu hiperisin ve psödohiperisinin antiretroviral etkinliğini açıklar, bu etkinlik hücrelerin viral enfeksiyon sırasında protein kinaz C ile fosforilasyonunun inhibisyonundan kaynaklanır¹⁷. Hiperisinin, CD8 + T hücre aracılı sitotoksitede, tepkime üzerinde inhibe edici etkisi nedeniyle; T hücre aracılı hastalıkların tedavisi içinde bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur¹⁸.



Şekil 2. Protohiperisin (solda) ve Psödohiperisinin(sağda) Kimyasal Yapısı²⁵

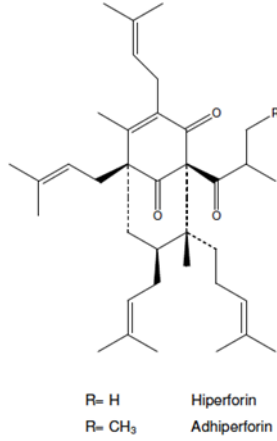
Hiperisin *H. perforatum*'un fotosensitize edici en önemli bileşenlerinden biridir ve fotodinamik kanser terapisi için bir fotosensitizer olarak önerilmiştir. Psödohiperisin fototoksitesite yoktur¹⁹.

Floroglusinoller

Floroglusinol türevleri *Hypericum* cinsi içinde yaygın olarak dağılım gösterir. *H. Perforatum*'da bulunan iki yakın bileşim vardır. Bunlar; ana floroglusin içeriğinin % 2.0-4.5' ini oluşturan hiperforin ve metil grup içeren, % 0.2-1.9 oranındaki adhiperindir (Şekil 3)¹¹.

H. perforatum'un hiperforinleri, özellikleri çok fazla bilinmemesine rağmen farmakolojik açıdan ilgi çekici bileşiklerdir. Rus bilim adamları yaptıkları çalışmada hiperforinin antibakteriyel özelliğini tespit etmişlerdir²⁰. In vitro olarak hiperforinin çeşitli nörotransmitter sistemleri inhibe ya da modüle ettiği gösterilmiştir. Serotonin, dopamin ve noradrenalinin kuvvetli bir alımın inhibitörüdür²¹, bu durum bitkinin antidepresan aktivitesinde hiperforinin olası rolünü desteklemektedir. Antidepresan aktivitesinin mekanizması nörotransmitterlerin sinaptik geri alımının inhibisyonu olarak kabul edilir²². Bileşik, yeni bir antineoplastik madde

olarak, araştırılmaya başlanmıştır²³. Ayrıca hiperforinin anti-malarya aktiviteye sahip olduğu ve Plasmodium falciparum'a karşı mikromolar aktif olduğu bulunmuştur²⁴.



Şekil 3. Hiperforin ve Adhiperforinin Kimyasal Yapısı²⁵

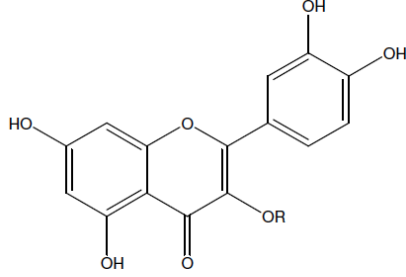
Flavonoidler

Flavonoidler *H. perforatum*'un % 2-4 arasında değişen oranla, aktif biyolojik bileşiklerinin önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Bitkide belirlenen ana flavonitler; flavonol türevi olan kersetin ve heterozitleri (kersitrin, izokersitrin, rutin ve hiperozit) olarak rapor edilmiştir (Şekil 4)²⁵. Flavonol glikozitlerin spazmolitik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir²⁶. Bu bileşikler, biyojenik aminlerin katabolizmasından sorumlu enzim olan monoamin oksidaz A'yı, ve katekol-O-metiltransferazı inhibe eder²⁷. Sparenberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar²⁸ flavonoid aglikonlarının (quercetin, kaempferol ve luteolin) bu inhibasyonda yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Biflavonlar

Biflavonlar bazı sebzelerde de bulunan nadir bir dimerik flavon grubudur. *H. perforatum* da tespit edilen biflavonlar: 3', 8''-biapigenin (0.1–0.5%), amentoflavon (0.01–0.05%)^{29,30} ve 6', 8''-diquersetin³¹ *H. perforatum*'daki bu biflavonların terapötik önemi henüz bilinmemektedir.

Bununla birlikte, Amentoflavon'un anti-enflamatuar ve analjezik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir^{32,33}. Ayrıca amentoflavon'un diazepam ile karşılaştırılabilir bir afinite ile beyin benzodiazepin reseptörlerine bağlandığı bildirilmiştir³⁴.



R= H	Kersetin
R= Ramnoz	Kersitrin
R= Glikoz	İzokersitrin
R= Rhamnoz-glukoz	Rutin
R= Galaktoz	Hiperozit

Şekil 4. Kersetin ve Heterozitlerinin Kimyasal Yapısı²⁵

Fenilpropanlar

Bu bileşikler, çoğunlukla p-kumarik asit ve kafeik asit gibi hidroksisinamik asit esterleri olarak ortaya çıkar. H. perforatum özütlerinde, klorojenik asit % 1'in altında konsantrasyonlarda tespit edilmiştir⁹. H. perforatum'un farmakolojik etkilerindeki rolü bilinmemektedir.

Proantosiyanidinler

Bu bileşikler, taninler ile temsil edilmektedir. Bunların toplam konsantrasyonu çiçeklenme öncesi aşamada maksimum % 2 ile %4 arasında değişmektedir¹³. Proantosiyanidinlerin antioksidan⁹, antiviral³⁵ ve antimikrobiyal etkinliğinin³⁶ olduğu rapor edilmiştir.

Volatil (Uçucu) Yağlar

H. perforatum'un uçucu yağı terpenoidler ile birlikte alifatik bileşikler içerir (2-methyl oktan, n-nonan, n-dekan, n-undekan, n-tetradekanol, 2-methyl-dekan, and 2-methyl-dodekan). Siskiterpen, alifatik hidrokarbonlar ve oksijenlenmiş alifatiklerin çiçek ve yapraklarda

biyosentezlerinde farklar olduğu belirtilmiştir. Elde edilen verilerde; yapraklardan elde edilen esansiyel yağlarda β -karyofilin ve karyofilinoksit'in konsantrasyonunun çiçeklerden elde edilen yağlardakine kıyasla fazla olduğu, buna karşın çiçeklerden elde edilen esansiyel yağlarda ise dodekanol, spatulenol, viridiflorol, karotol ve tetradekanol'ün fazla olduğu gösterilmiştir³⁷.

Diğer Kimyasal Bileşenler

Diğer tipik bileşenler; xanthonlar³⁸, asitler (isovalerianik, nikotinic, myristic, palmitic ve stearic), carotenoids, choline, nicotinamide, pectin, -sitosterol, pectin, yağ asitleri, amino asitler, C vitamini, tanninler¹¹, hydroperoxycadiforin (gövde ve yapraklarda)³⁹ ve bisanthraquinone glycosidlerdir⁴⁰.

Hypericum perforatum'un Yara İyileştirici Etkileri

H. perforatum, yüz yıllardır tedavi amaçlı kullanılmıştır. Bitkinin topikal olarak uygulanması, halk arasında yanık ve yaraların iyileşmesini hızlandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkisinin bir kısmının antibakteriyel aktivitesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir¹¹. Süntar ve arkadaşları⁴¹ H. perforatum'un antienflamatuar etki gösterdiğini, enfeksiyona direnci ve fibroblast göçünü arttırdığını kollajen birikimi sağladığını rapor etmiştir. H. perforatum'un yara iyileştirici aktivitesinin, fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artıştan kaynaklandığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur⁴².

Literatürde, Hypericum perforatum'un üst parçalarının ham bitki özütünün in vitro olarak antibakteriyel aktivitesinden ötürü geleneksel tıpta, yara tedavisinde, deri hastalıkları ve bulaşıcı hastalıklarının tedavisinde kullanımını destekleyen bir dizi çalışma mevcuttur⁴³⁻⁴⁶. H. perforatum çaylarının sulu çözeltilerinin, gram-pozitif bakterilere, özellikle de metisiline dirençli S. aureus türlerine karşı antimikrobiyal olarak etkili olduğu bulunmuştur⁴⁷.

Bir çalışmada H. perforatum özü içeren merhem yanık iyileşme süresini kısalttığına ve antiseptik etkinlik gösterdiğine değinilmektedir¹¹. Rapora göre geleneksel yöntemlerle yapılan tedavilerle kıyaslandığında merhem ile tedavi edilen birinci derece yanıklar 48 saat içinde iyileşmiş, ikinci ve üçüncü derece yanıklar ise keloid (deride fibröz hiperplastik yara izi) bırakmadan üç kat daha hızlı iyileşmiştir.

Başka bir çalışmada, H. Perforatum'un çiçek üstü parçalarından elde edilen zeytinyağı özütü, in vivo eksizyon ve insizyon modeli yaralara uygulayarak yara iyileşmesi aktivitesi değerlendirilmiştir. Kılcal damar geçirgenliğinin asetik asit kaynaklı artışının inhibisyonuna dayanan bir in vivo model, anti-enflamatuar aktivitesi için kullanılmıştır. Sonuçlar H. perforatum zeytin yağı özütünün eksizyon (%5.1-82.6 inhibisyon) ve sirküler insizyon (%20.2-100.0 inhibisyon) üzerinde önemli bir yara-iyileştirici etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır ⁴¹.

Tablo. 1. H. Perforatum'un Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri¹¹

Bileşiğin adı	Aktivitesi
Amentoflavon	Anti-inflamatuar, anti-ülserojenik ³⁰
Hiperforin	Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etki, yara iyileşmesi ⁴⁷⁻⁴⁹ Nörotransmitter inhibitör ⁹ antidepresan ³⁵ potansiyel antikarsinojenik ²³ , anjiogenezis inhibisyonu ⁵⁰ ve antimalaryal aktivite ²⁴
Hiperisin	Antiviral ⁵¹⁻⁵³ ; antidepresan aktivite ^{9,21,54,55} , anti-inflamatuar ⁵⁶
3',8''-biapigenin	Muhtemel sedatif ³⁰
Proantosyanidin	Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör ⁹
Psödohiperisin	Antiviral ⁵¹
Quersitrin	In vitro MAO-inhibitör aktivite ²⁸
Xanthones	Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, diüretik, kardiyotonik, MAOA inhibitörü ^{9,28,57,58}

Kantaron Yağının Hazırlanması

Doğadan toplanan Hypericum perforatum çiçekleri (Resim 1) kurutuldu ve toz haline getirildi. 50 gr Hypericum perforatum, 500 ml zeytinyağı içeren cam şişeye konuldu. Şişe yaz aylarında günde 12 saat olacak şekilde, 4 hafta boyunca güneş altında tutuldu⁴¹. Bitkide bulunan kırmızı boyar maddenin zeytinyağına geçtiği görüldü (Resim 2). Hazırlanan karışım çok fazla bekletilmeden deneysel çalışmada kullanıldı.

Sonuç

Kantaron antidepresan aktivitesi kanıtlanan ve dünyada kullanımı yaygın olan, tıbbi bir bitkidir. Halk arasında yanıkların tedavisinde kullanılan bitkinin yara iyileşmesi üzerine etkileri çalışmalara konu olmuştur. Bitkinin yapısındaki amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddelerin bitkiye antiinflamatuar, antibakteriyel ve antiviral özellikler kazandırmaktadır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla Hypericum perforatum'un enflamasyon periyodunu

kısalttığı, fibroblast göçünü hızlandırdığı, kollajen depolanmasını arttırdığı, daha iyi epitelizeasyona neden olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte; kantaron bileşiklerinin biyolojik etkilerinin moleküler düzeyde daha detaylı incelenmesine ve daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Hunt TK. Basic principles of wound healing. *J Trauma*. 1990;30:122-8.
2. Curtis JD, Levsten NR. Internal secretory structure in hypericu, *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum balearicum* L. *New Phytology*. 1990;114:571-80.
3. Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1967.
4. Kaçar O, Azkan N. Bursa'da doğal florada bulunan sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) populasyonlarında farklı yüksekliklerin hiperisin oranı üzerine etkisinin belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2005;19:77-89.
5. Walker L, Sirvent T, Gibson G, Vance N. Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among *Hypericum perforatum* plants in the Northwestern United States. *Can J Bot*. 2001;79:1248-51.
6. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Baser KHC. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh, Edinburgh University Press, 2000.
7. Redvers A, Laugharne R, Kanagaratnam G, Srinivasan G. How many patients self-medicate with St John's wort? *Psychiatr Bull*. 2001;25:254-56.
8. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, 2nd ed (Eds IFF Benzie, S Wachtel-Galor S):211-238. Boca Raton (FL), CRC Press, 2010.
9. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:129-34.
10. Schey KL, Patat S, Chignell CF, Datillo M, Wang RH, Roberts JE. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Photochem Photobiol*. 2000;72:200-3.
11. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 2010;131:511-21.
12. Cellarova E, Daxnerova Z, Kimakova K, Haluskova J. The variability of the hypericin content in the regenerants of *Hypericum perforatum*. *Acta Biotechnologica*. 1994;14:267-74.

13. Brantner A, Kartnig T, Quehenberger F. Vergleichende phytochemische untersuchungen an *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz. *Scientia Pharmaceutica*. 1994;62:261-76.
14. Haeberlain H, Tschiersch KP, Stock S, Hoelzl J. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): Part I. Identification of an additional naphthodianthrone. *Pharmazeutische Zeitung Wissenschaft*. 1992;137:169-74.
15. Niesel S, Schilcher H. Vergleich der Freisetzung von Hypericin und Pseudohypericin in Abhängigkeit verschiedener Extraktionsbedingungen. *Archiv der Pharmazie*. 1990; 323:755.
16. Falk H, Schmitzberger W. On the nature of "soluble" hypericin in *Hypericum* species. *Monatshefte für Chemie*. 1992;123:731-39.
17. Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, Nakano H, Suzuki K, Tamaoki T. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1989;165:207-12.
18. Lavie G, Meruelo D, Aroyo K, Mandel M. Inhibition of the CD8+ T cell-mediated cytotoxicity reaction by hypericin: potential for treatment of T cell-mediated diseases. *Int Immunol*. 2000;12:479-86.
19. Vandenberghe AL, Kamuhabwa A, Delaey E, Himpens BE, Merlevede WJ, de Witte PA. Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. *J Photochem Photobiol B*. 1998; 45:87-94.
20. Bronz I, Greibrokk T, Groth P, Aasen A. The absolute configuration of hyperforin, an antibiotic from *Hypericum perforatum* L., based on the crystal structure determination of its parabromobenzoate ester. *Acta Chem Scand*. 1983;37:263-65.
21. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci*. 1998;63:499-510.
22. Chatterjee SS, Biber A, Weibezahn C. Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:11-9.
23. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*. 2002;21:1242-50.
24. Verotta L, Appendino G, Bombardelli E, Brun R. In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure-activity study. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17:1544-8.
25. Yetkin G. Türkiye'de satılan ticari kantaron yağı üzerinde fitoterapötik yönden araştırmalar (Yüksek lisans tezi). Ankara, Gazi Üniversitesi, 2008.

26. Morales MA, Lozoya X. Calcium-antagonist effects of quercetin on aortic smooth muscle. *Planta Med.* 1994;60:313-17.
27. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by Hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7(Suppl1):S54-6.
28. Sparenberg BL, Demisch J, Holz J. Untersuchungen über die antidepressiven Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharm Ztg Wiss.* 1993;138:239-54.
29. Berghöfer R, Höelzl J. Biflavonoids in *Hypericum perforatum*: Part 1. Isolation of I3',I18"-biapigenin. *Planta Med.* 1987;53:216-17.
30. Berghöfer R, Höelzl J. Isolation of I3', I18"-biapigenin (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. *Planta Med.* 1989;55:91.
31. Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Flavonoids from the aerial parts of *Hypericum perforatum*. *Chemistry of Natural Compounds.* 2007;43:620-1.
32. Kim HK, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim. HP. Amentoflavone, a plant biflavone: a new potential anti-inflammatory agent. *Arch Pharm Res.* 1998;21:406-10.
33. Nielsen M, Frokjaer S, Braestrup C. High affinity of the naturally-occurring biflavonoid, amentoflavone, to brain benzodiazepine receptors in vitro. *Biochem Pharmacol.* 1988;37:3285-7.
34. Baureithel KH, Buter KB, Engesser A, Burkard W, Schaffner W. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharm Acta Helv.* 1997;72:153-7.
35. Chatterjee SS, Noldner M, Koch E, Erdelmeier C. Antidepressant activity of *hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31:7-15.
36. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry.* 1991;30:3875-83.
37. Radusiene J, Judzentiene A, Bernotiene G. Essential oil composition and variability of *Hypericum perforatum* L. growing in Lithuania. *Biochem Syst Ecol.* 2005;33:113-24.
38. Nielsen H, Arends P. Structure of the xanthone lignoid kielcorin. *Phytochemistry.* 1978;17:2040-41.
39. Rücker G, Manns D, Hartmann R, Bonsels U. A C50-hydroperoxide from *Hypericum perforatum*. *Archiv der Pharmazie.* 1995; 328:725-30.
40. Wirz A, Simmen U, Heilmann JC, Alis I, Meier B, Sticher O. Bisanthraquinone glycosides of *Hypericum perforatum* with binding inhibition to CRH-1 receptors. *Phytochemistry.* 2000;55:941-7.
41. Suntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010;127:468-77.
42. Ozturk N, Korkmaz S, Ozturk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol.* 2007; 111:33-9.

43. Bronz I, Greibrokk T, Groth PA, Aasen J. The relative stereochemistry of hyperforin - an antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Letters*. 1982;23:1299-300.
44. Gauds C. St. John's Wort for depression. *Pharm Times*. 1997;63:40.
45. Keles O, Seyyal AK, Bakirel T, Alpınar K. Screening of some Turkish plants for antibacterial activity. *Turk J Vet Anim Sci*. 2001;25:559-65.
46. Tolkunova NN, Cheuva EN, Bidyuk A. Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost*. 2002;8:70-1.
47. Bystrov NS, Dobrynin VN, Kolosov MN, Chernov BK, Chervin, II. [Structure of the chromophoric part of hyperforin]. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1975;225:1327-8.
48. Gurevich AI, Dobrynin VN, Kolosov MN, Popravko SA, Riabova ID. [Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum* L]. *Antibiotiki*. 1971;16:510-3.
49. Maisenbacher P, Kovar KA. Adhyperforin: A Homologue of Hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta Med*. 1992;58:291-3.
50. Schempp CM, Kiss J, Kirkin V, Averbeck M, Simon-Haarhaus B, Kremer B, et al. Hyperforin acts as an angiogenesis inhibitor. *Planta Med*. 2005;71:999-1004.
51. Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85:5230-4.
52. Lavie G, Mazur Y, Lavie D, Meruelo D. The chemical and biological properties of hypericin--a compound with a broad spectrum of biological activities. *Med Res Rev*. 1995;15:111-9.
53. Weber ND, Murray BK, North JA, Wood SG. The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. *Antivir Chem Chemother*. 1994;5:83-90.
54. Muller WE, Singer A, Wonnemann M. Hyperforin--antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:98-102.
55. Eckert GP, Muller WE. Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:22-5.
56. Panossian AG, Gabrielian E, Manvelian V, Jurcic K, Wagner H. Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B(4) and Interleukin-lalpha production, and activation of nitric oxide formation. *Phytomedicine*. 1996;3:19-28.
57. Hölzl J, Demisch L, Gollnik B. Investigation about antidepressive and moodchanging effects of *Hypericum perforatum*. *Planta Med*. 1989;55:643.
58. Kitanov GM, Blinova KF. Modern state of the chemical study of species of the genus *Hypericum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1987;23:151-66.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ahmet Altan
Mustafa Kemal Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Hatay, Turkey
e-mail: dt.ahmetaltan@gmail.com