

(DOKTORA TEZİ)

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *HYPERICUM* TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK İNCELEMELER

ÖMERÜL FARUK TAVLI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ESRA EROĞLU ÖZKAN

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ömerül Faruk TAVLI

AÇIKLAMA:

Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun 24/09/2020 tarihli ve 2020/722 sayılı toplantısında "Açık Erişim Sisteminde ıslak imzalı evrakların yayımlanması uygulamasının ilgili kişilere ait ıslak imzalı belgeleri içermeyecek şekilde güncellenmesi" Kararı üzerine tezlerde kişisel verilerin olmadan yüklenmesi uygulamasına başlanmıştır.

İTHAF

Canım annem ve canım babama ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında, her koşulda beni destekleyen ve daima arkamda olan canım annem ve canım babama hayatımı özelleştirdikleri için teşekkür ederim.

Mevcut tüm imkanlarıyla, bu tez çalışmasını mümkün kılan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'na; İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Sevda Süzgeç Selçuk ve Farmakognozi Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Gülay Melikoğlu'na saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Büyük ve değerli Farmakognozi ailesinin bir parçası olduğumu her zaman hissettiren ve lisans hayatımdan itibaren, danışman hocamdan çok daha fazlası olan ve akademik serüvenimde bana gösterdiği sabır ve güveni için kıymetli danışmanım Doç. Dr. Esra Eroğlu Özkan'a ve İstanbul Üniversitesi'ne adımımı attığım andan itibaren hayatımın en büyük değerlerinden ve şanslarından birisi olan, daima "anneni özlersen gel, ben sana annelik yaparım" sözüyle yalnız olmadığımı hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Afife Mat'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Evin küçük oğlu olan bana, büyük bir özveriyle ablalık yapan ve neredeyse hayatımın her anında bir telefon uzağımda olarak hayatımı daha değerli kılan sevgili arkadaşım Arş. Gör. Dr. Selin Tufan'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması kapsamında yürütülen antimikrobiyal aktivite çalışmalarındaki değerli katkıları için Doç. Dr. Emel Mataracı Kara ve Arş. Gör. Bekir Özer'e; ayrıca *in vitro* enzim inhibisyon aktivite çalışmalarındaki çok kıymetli emek ve çabaları için, bir hocadan çok daha fazlası olan Prof. Dr. Mehmet Boğa ve Doç. Dr. Alevcan Kaplan'a; alfa-glukozidaz aktivite çalışmalarındaki değerli katkıları için Doç. Dr. Hasan Şahin'e; çalışmalarıma olan yorum ve katkılarının yanı sıra, akademik hayatımın değerli destekçileri olan Dr. Dongdong Wang ve Dr. Öğr. Üyesi Nurdan Yazıcı'ya teşekkür ederim. Ek olarak, Anabilim Dalı'mızı tamamlayan ve çalışmalarımızı güven ve huzur içerisinde yürütmemize önemli katkılar sunan Anabilim Dalı sekreterimiz Habip Erşahin ve laborantımız Recep Karaca'ya teşekkür ederim.

2020 yılından bu yana, evimizin yaşam sevinci haline gelen ve neredeyse doğduğundan beri benimle arazi çalışmalarına emek veren canım yeğenim Alper'e; arazi çalışmalarım süresince, çalışmalarda en az benim kadar emek sarf eden teyzem Zeliha Kızıldam Bulut'a; arkadaşlarım Ali Ceylan, Erdem Balıktay ve Sinan Yazıcı'ya; hayatımın en önemli anlarında olduğu gibi, bu tez çalışması boyunca da daima yanımda olan abilerim Şükrü Kalgıdım ve Kemal Kalgıdım'a teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca, arkadaşlıkları ve destekleri için öğrencimiz Ecz. Ömer Faruk Pehlivan'a ve çalışma arkadaşlarım Nur Tanır Özkanlı ve Ezel Dolap başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, lisans mezuniyetimden sonra evden ayrılacak olmama rağmen benim geleceğim için doktora yapmam için beni cesaretlendiren ve bugünü mümkün kılan, 2020 yılında aramızdan ayrılan babama tekrardan teşekkürümü ve minnetimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2023-39538

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Farmakognozi Programında Doktora öğrencisi Ömerül Faruk TAVLI tarafından Doç. Dr. Esra EROĞLU ÖZKAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Türkiye'de Yetişen Bazı *Hypericum* Türleri Üzerinde Farmakognozik İncelemeler" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21/10/2024 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Gülay Melikoğlu
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Afife MAT
Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Çağlayan ÜNSAL GÜRER
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri
Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Murat GÖNÜLALAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniv., Ecz. Fak.
Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri
Dr. Öğr. Üyesi Ezgi ERSOY
Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri-(Danışman)
Doç. Dr. Esra EROĞLU ÖZKAN
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... İİ
İTHAF ..... İİİ
TEŞEKKÜR ..... İV
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ X
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... XVİİ
ABSTRACT ..... XVİİİ
RESUME ..... XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Farmakognozi ve *Hypericum* Cinsinin Tarihi 3
2.2. Botanik Bölüm 9
2.2.1. Hypericaceae Familyası 9
2.2.1.1. Hypericaceae Familyasının Sistematiği 9
2.2.1.2. Hypericaceae Familyasının Taksonomik Özellikleri 9
2.2.1.3. *Hypericum* L. Cinsinin Taksonomik, Anatomik ve Morfolojik Özellikleri 11
2.2.1.4. *Hypericum perforatum* L., Sp. Pl. 785 (1753). 15
2.2.1.5. *Hypericum auriculatum* (N. Robson & Hub.-Mor.) N. Robson, Phytotaxa 4: 20 (2010) *stat. et nom. nov*. Type as for *H. olympicum* subsp. *auriculatum* N.Robson & Hub.-Mor. (Endemik) 16
2.2.1.6. *Hypericum ternatum* Poulter Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh 21: 81 (1954) (Endemik) 18
2.2.1.7. *Hypericum bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran sp. nov. Phytotaxa 374(2): 111 (2018) (Endemik) 20
2.3. Kimyasal Bölüm 22
2.3.1. Diantronlar ve Fenantroperilen Kinonlar 24
2.3.2. Floroglusinoller 25
2.3.2.1. Hiperforin Türevleri 26
2.3.2.2. Sampsonion Türevleri 28
2.3.2.3. Rottlerin Tipi Floroglusinoller 29

2.3.2.4. Spirosiklik Floroglusinoller 31
2.3.2.5. Basit Benzofenonlar 31
2.3.2.6. Basit Floroglusinol Türevleri 33
2.3.3. Flavonoitler 34
2.3.4. Fenilpropanoitler 37
2.3.5. Tanenler 38
2.3.6. Ksanton Türevleri 39
2.3.7. Terpenik Bileşikler 40
2.4. Farmakolojik Bölüm 42
2.4.1. Etnofarmakolojik Çalışmalar 42
2.4.2. Nörofarmakolojik Etkileri 34
2.4.2.1. Depresyon 34
2.4.2.2. Nörodejeneratif Hastalıklar 50
2.4.2.3. Diğer Psikiyatrik Bozukluklar 60
2.4.3. Dermatolojik Etkileri 63
2.4.3.1. Yara ve Yanık Tedavisi 63
2.4.3.2. Cilt Yaşlanması 74
2.4.3.3. Diğer Dermatolojik Hastalıklar 79
2.4.4. Antioksidan Etki 81
2.4.5. Antimikrobiyal Etki 95
2.4.6. Diğer Farmakolojik Etkiler 123
3. GEREÇ VE YÖNTEM 141
3.1. Materyal 141
3.2. Genel Metotlar 142
3.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması 142
3.2.2. HPLC Analizi 143
3.2.2.1. HPLC Analiz Yöntemi ve Prosedürü 143
3.2.2.2. HPLC Analizi Koşulları 143
3.2.3. LC-MS/MS Analizi 145
3.2.3.1. LC-MS/MS Analiz Yöntemi ve Prosedürü 145
3.2.3.2. LC-MS/MS Analizi Koşulları 145
3.2.4. Kemometri Analizleri 147
3.2.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları 147

3.2.5.1. Total Fenolik İçeriğinin Belirlenmesi 147
3.2.5.2. Total Flavonoit İçeriğinin Belirlenmesi 148
3.2.5.3. DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikal Giderim Yöntemi ... 148
3.2.5.4. ABTS [2,2'-azino-bis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Yöntemi 149
3.2.5.5. CUPRAC Yöntemi 149
3.2.6. *İn vitro* Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları 150
3.2.6.1. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri 150
3.2.6.2. Antitirozinaz Aktivite Tayini 151
3.2.6.3. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini 152
3.2.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları 153
3.2.7.1. Ekstrelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının (MİK) Belirlenmesi 153
3.2.7.2. Zaman-Öldürme eğrisi Eğrisi Yöntemi 154
3.2.7.3. Antibiyofilm Aktivitenin Belirlenmesi 154
3.2.8. İstatistiksel Analiz 155
4. BULGULAR 156
4.1. Ekstre Verimlerinin Hesaplanması 156
4.2. HPLC 157
4.2.1. HPLC Analizi Metot Parametreleri 157
4.2.2. Ekstrelerin HPLC Analizi Sonuçları 157
4.3. LC-MS/MS Analizi 160
4.3.1. LC-MS/MS Analizi Metot Parametreleri 160
4.3.2. LC-MS/MS Analizi Validasyon Verileri 161
4.3.3. Ekstrelerin LC-MS/MS Analizi Sonuçları 162
4.4. Kemometri Analizi 167
4.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları 172
4.5.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktar Tayini 172
4.5.2. DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikali ve ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Yöntemleri 173
4.5.3. CUPRAC Yöntemi 174
4.6. *In-vitro* Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları 175
4.6.1.1. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri 175
4.6.1.2. Antitirozinaz Aktivite Tayini 176

4.6.1.3. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini 177
4.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları 179
4.7.1. Ekstrelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının (MİK) Belirlenmesi ... 179
4.7.2. Zaman-Öldürme Eğrisi Yöntemi 180
4.7.3. Antibiyofilm Aktivitenin Belirlenmesi 180
4.8. İstatistiksel Analiz 181
5. TARTIŞMA 185
5.1. HPLC ve LC-MS/MS Analizleri 185
5.2. Kemometri Analizi 188
5.3. Antioksidan Aktivite 193
5.4. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri 200
5.5. Antitirozinaz Aktivite Tayini 205
5.6. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini 208
5.7. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları 211
5.8. Genel Değerlendirme 224
KAYNAKLAR 227
HAM VERİLER 283
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 324
6. GÖREV YERİ 325

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 : *H. perforatum* Türünün Kimyasal İçeriği 23
Tablo 2-2 : *Hypericum* Türlerinin Etnobotanik Kayıtları 0
Tablo 2-3 : *Hypericum* Türlerinin Diğer Farmakolojik Etkileri 124
Tablo 3-1 : Materyal Listesi 141
Tablo 4-1 : Ekstrelerin verimleri 156
Tablo 4-2 : HPLC Analizine İlişkin Standart Maddelerin Parametreleri 157
Tablo 4-3 : HPLC Analizi Sonuçları 158
Tablo 4-4 : LC-MS/MS Analizine İlişkin Standart Maddelerin Parametreleri 160
Tablo 4-5 : LC-MS/MS Analizine İlişkin Validasyon Verileri 161
Tablo 4-6 : LC-MS/MS Analizi Sonuçları 163
Tablo 4-7 : Korelasyon Matrisinin Özdeğer Analizi (PCA) 167
Tablo 4-8 : Özvektörler (PCA) 168
Tablo 4-9 : Birleştirme Adımları (HCA) 169
Tablo 4-10 : Final Partisyon (HCA) 170
Tablo 4-11 : Küme Merkezleri (HCA) 170
Tablo 4-12 : Küme Merkezleri Arasındaki Uzaklıklar (HCA) 171
Tablo 4-13 : Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktar Tayini Sonuçları (n=3) 172
Tablo 4-14 : DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikali ve ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Testi Sonuçları (n=3) 173
Tablo 4-15 : CUPRAC Testi Sonuçları (n=3) 174
Tablo 4-16 : Antikolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları (n=3) 175
Tablo 4-17 :*H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. biLgehan-bilgilii* Türlerinden Hazırlanan Ekstrelerin Antitirozinaz Aktivite Sonuçları 176
Tablo 4-18 :*H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. biLgehan-bilgilii* Türlerinden Hazırlanan Ekstrelerin Antialfa-glukozidaz Aktivite Sonuçları 178
Tablo 4-19 : HT-1 ve HT-2'in klinik olarak elde edilen metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. (MDS, n=20) ve vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. (VDE, n=25) suşlarına karşı in vitro aktiviteleri 179
Tablo 4-20 : *In-vitro* Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları 182
Tablo 5-1 : DPPH Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 196
Tablo 5-2 : ABTS ve CUPRAC Testleri Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 197
Tablo 5-3 : Antiasetilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 202
Tablo 5-4 : Antibutirilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 203
Tablo 5-5 : Antitirozinaz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 207
Tablo 5-6 : Antialfa-glukozidaz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 210
Tablo 5-7 : Ekstrelerin Hiyerarşiyal Kümeleme Analizine (HCA) Göre Benzerlik Oranları 218

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 : Hypericaceae Familyası Arasındaki İlişkiyi Gösteren Ağaç Şeması..... 10
Şekil 2-2 : Hypericaceae Familyasının Yeryüzündeki Yayılışı..... 10
Şekil 2-3 : *H. perforatum* L. Türünün Türkiye'deki Yayılışı..... 15
Şekil 2-4 : *H. auriculatum* (N. Robson & Hub.-Mor.) N. Robson Türünün Türkiye'deki Yayılışı..... 17
Şekil 2-5 : *H. ternatum* Poulter Türünün Türkiye'deki Yayılışı..... 19
Şekil 2-6 : *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran Türünün Türkiye'deki Yayılışı..... 21
Şekil 2-7 : Naftodiantron Türevleri..... 24
Şekil 2-8 : Hiperforin Türevi Floroglusinoller..... 26
Şekil 2-9 : Sampsonion Türevi Floroglusinoller..... 28
Şekil 2-10 : Rottlerin Tipi Floroglusinoller..... 29
Şekil 2-11 : Spirosiklik Floroglusinoller..... 31
Şekil 2-12 : Basit Benzofenon Türevi Floroglusinol Bileşiği Paklusinol..... 31
Şekil 2-13 : Basit Floroglusinoller..... 33
Şekil 2-14 :Flavonoitler..... 34
Şekil 2-15 : Biflavonoitler..... 36
Şekil 2-16 : Fenilpropanoitler..... 37
Şekil 2-17 : Ksantonlar..... 39
Şekil 2-18 : *Hypericum* türlerinin Etnobotanik Kullanımlarına Dair Veriler..... 42
Şekil 2-19 : *Hypericum* türlerinin Etnobotanik Kullanımlarının Farmakolojik Etkilerine Göre Dağılım Grafiği..... 43
Şekil 4-1 : Ekstrelere Ait Zaman-Öldürme Grafiği Deneyi Sonuçları..... 180
Şekil 4-2 : Antibiyofilm Aktivite Testi Sonuçları..... 181
Şekil 4-3 : Korelasyon Analizi Sonuçları..... 184
Şekil 5-1 : Kimyasal Bileşiklere Ait Çığır Grafiği..... 189
Şekil 5-2 : Kimyasal Bileşiklere Ait Skorlama Grafiği..... 190
Şekil 5-3 : Kimyasal Bileşiklere Ait Yükleme Grafiği..... 190
Şekil 5-4 : Kimyasal Bileşiklerin İkili Grafiği..... 191
Şekil 5-5: Ekstrelere Ait Dendrogram Grafiği..... 191
Şekil 5-6 : DPPH Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları..... 194
Şekil 5-7 : ABTS Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları..... 195
Şekil 5-8 : CUPRAC Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları..... 196
Şekil 5-9 : Antiasetilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları..... 201
Şekil 5-10 : Antibutirilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları..... 202
Şekil 5-11 : Antitirozinaz Aktivite Testi Sonuçları..... 206
Şekil 5-12 : Antialfa-glukozidaz Aktivite Sonuçları..... 209
Şekil 5-13 : Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları (1250-39,0625 mg/L Aralığı)..... 213
Şekil 5-14 : Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları (19,53-0,3051 mg/L Aralığı)..... 214
Şekil 5-15 : Zaman-Öldürme Eğrisi (TKC) Çalışması Sonuçları..... 216
Şekil 5-16 : Antibiyofilm Aktivite Testi Sonuçları..... 217

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	:	Serotonin
5-HTTP	:	5-Hidroksitriptofan
6-OHDA	:	6-hidroksidopamin
AAPH	:	2,2'-Azobis(2-amidinopropan) dihidroklorür
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ABTS	:	2,2'-azino-bis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
AChE	:	Asetilkolinesteraz
AD	:	Alzheimer Hastalığı
ALS	:	Amyotrofik Lateral Skleroz
ATCC	:	Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu (The American Type Culture Collection)
Aβ	:	Amiloid-Beta
BACE	:	Beta Sekretaz
BHA	:	Butilhidroksianisol
BHT	:	Butilhidroksitoluen
CAESAR	:	Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans
CFU	:	Koloni Oluşturan Birim
CK	:	Kreatin Kinaz
CUPRAC	:	Kuprik İndirgeyici Antioksidan Kapasite (CUPric Reducing Antioxidant Capacity)
COX	:	Siklooksijenaz
ÇÇ	:	Çiçek
ÇDU	:	Çiçekli Dal Ucu
Da	:	Dalton
DA	:	Dopamin
DAD	:	Diyot Dizi Dedektörü (Diod Array Detector)
Dek.	:	Dekoksiyon
DL	:	Dal
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit

DPPH : 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

DTNB : 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit)

ECM : Ekstraselüler Matriks

EDTA : etilen diamin tetraasetik Asit

EKT : Elektroşok tedavisi

EMEA : Avrupa İlaç Ajansı

ESI : Elektrosprey İyonizasyon (Electrospray Ionisation)

FDA : Gıda ve İlaç Ajansı (Food and Drug Agency)

FG-7142 : N-metil-beta karbolin 3 karboksamid

FRAP : Ferrik İndirgeyici Antioksidan Gücü (Ferric Reducing Antioxidant Power)

GABA : Gama Amino Butirik Asit

GBR-12909 : 1-(2-[bis(4-Florofenil)metoksi]etil)-4-(3-fenilpropil)piperazin dihidroklorür

GV : Gövde

HB : Ham Bitki

HCA : Hiyerarşiyal Kümeleme Analizi

HD : Huntington Hastalığı

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-density Lipoprotein)

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HMOX : Heme Oksijenaz

HMPC : Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (Herbal Medicinal Produts Committee)

HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)

HPTLC : Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (High Performance Thin Layer Chromatography)

HRMS : Yüksek Çözünürlüklü Kütre Spekrometresi (High Resolution Mass Spectrometer)

IC_{50} : Yarı Maksimal İnhibitör Konsantrasyonu

IFN : İnterferon

IL-1 : İnterlökin-1

i.p. : İntra Peritoneal

İnf. : İnfüzyon

KB : Kabuk

kg : Kilogram

KK : Kök

KOMT : Kateşol-O-metiltransferaz

L : Litre

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-density lipoprotein)

LVX : Lovofloksasin

M.Ö. : Milattan Önce

M.S. : Milattan Sonra

MALDI-TOF : Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/Ionizasyon - Zaman Uçuşu) kütle spektrometresi

MAO : Monoamin Oksidaz

MCP : Monosit Kemoatraktant Protein

MDA : 3,4-Metilendioksiamfetamin

MDR : Çoklu İlaca Dirençli (Multi-drug Ressistant)

mg : Miligram

MİK : Minumum İnhibitör Konsantrasyon

$MİK_{50}$: Yarı Minumum İnhibitör Konsantrasyon

$MİK_{90}$: Minumum İnhibitör Konsantrasyonun %90'ı

mL : mililitre

mM : Milimolar

MMP : Matriks metalloproteinaz

MRSA : Metisiline dirençli *Staphyllococcus aureus*

MS : Kütle Spektrometresi (Mass Spectrometer)

MS : Multpl Skleroz

MTCC : Mikrobiyal Tip Kültür Koleksiyonu ve Gen Bankası (Microbial Type Culture Collection and Gene Bank)

MY : Meyve

NA : Noradrenalin

NFT : Nörofibriler Yumak

NFκB	:	Nükleer Faktör Kappa B
nm	:	Nanometre
NMDA	:	N-Metil-D-Aspartat
p.o.	:	Per Oral
PBMC	:	İnsan Periferik Kan Mononükleer Hücresi
PCA	:	Temel Bileşen Analizi
PD	:	Parkinson Hastalığı
PDGF	:	Trombositten Türetilen Büyüme Faktörü
PDT	:	Fotodinamik Terapi
PL	:	Polen
Q-TOF	:	Uçuş Süreli Spektrometre (Quadrupole Time-of-Flight)
RBC	:	Kırmızı Kan Hücresi (Eritrosit)
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SCH 23390	:	Halobenzazepin
SNRI	:	Selektif Serotonin-Noradrenalin Gerialım İnhibitörü (Selective Serotonin-Noradrenalin Reuptaki Inhibitor)
Sr	:	Sürgün
SSRI	:	Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
TB	:	Tüm Bitki
TCA	:	Trisiklik Antidepresan
TGF	:	Trans Büyüme Faktörü
TH	:	Tohum
THB	:	1,3,5-trihidroksibenzen
TRAP	:	Tartratat Dirençli asit fosfataz
TÜK	:	Toprak Üstü Kısmı
UPLC	:	Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi (Ultra-performance Liquid Chromatography)
UY	:	Uçucu yağ
VRE	:	Vankomisine dirençli Enterococcus
WBC	:	Beyaz kan hücresi (White Blood Cell)
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

YP	:	Yaprak
YY	:	Yüzyıl
α-TOC	:	Alfa tokoferol
µg	:	Mikrogram
µM	:	Mikromolar

ÖZET

Tavlı, Ö.F. (2024). Türkiye'de Yetişen Bazı *Hypericum* Türleri Üzerinde Farmakognozik İncelemeler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, farklı lokasyonlardan toplanmış *H. auriculatum, H. ternatum*, *H. bilgehan-bilgilii* ve *H. perforatum* türlerine ait 18 örneğin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin HPLC ve LC-MS/MS analizi ile kimyasal içeriği aydınlatılmıştır. Toplam fenolik bileşik ve flavonoit içerikleri sırasıyla pirokateşol ve kersetine eşdeğer olarak belirlenmiştir. DPPH serbest radikali ve ABTS katyonu giderimi ve CUPRAC yöntemleri ile antioksidan aktiviteleri, antiasetilkolinesteraz, antibutirilkolinesteraz, antitirozinaz ve antialfa-glukozidaz aktiviteleri ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, PCA, HCA ve spearman korelasyon analizi yöntemleri kullanılarak tür içinde ve türler arasında olmak üzere birbirleriye karşılaştırılmıştır.

Antimikrobiyal aktivitesi en yüksek bulunan *H. ternatum* ekstrelerinin, metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. ve vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliği de değerlendirilmiş, ayrıca antibiyofilm etkileri ve bunun yanı sıra bu ekstrelerin levofloksasin ile kombinasyonlarının metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. suşuna karşı zaman-öldürme grafiği yöntemiyle bakterisidal etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada, en yüksek fenolik içeriğe sahip ekstre *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1), en yüksek flavonoit içeriğine sahip ekstre ise *H. auriculatum* (HA-2) olarak belirlenmiştir. *H. perforatum* ekstrelerinden HP-5 DPPH, HP-9 ise ABTS testinde en aktif bulunurken, *H. auriculatum* (HA-1) CUPRAC testinde en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. Enzim inhibisyon çalışmalarında, asetilkolinesteraz için *H. auriculatum* (HA-2), butirilkolinesteraz için *H. ternatum* (HT-1), tirozinaz için *H. perforatum* (HP-6) ve alfa-glukozidaz için *H. perforatum* (HP-8) ekstrelerinin en yüksek aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir. Antimikrobiyal testlerde ise *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2), Gram (+) bakterilere karşı çok güçlü, dirençli suşlara karşıysa orta derecede etkili bulunmuş ve metisiline dirençli *Staphylloccus* spp.'ye karşı levofloksasinle kombine halde sinerjistik etki sergilemiştir.

Anahtar Kelimeler : *Hypericum*, HPLC, LC-MS/MS, enzim inhibitör aktivite, antimikrobiyal aktivite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2023-39538

ABSTRACT

Tavlı, Ö.F. (2024). Pharmacognosic Research on Some *Hypericum* Species Growing in Türkiye. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. Ph.D. Thesis. İstanbul.

In this study, the chemical composition of methanol extracts of aerial parts of 18 plant samples collected from different locations that belong to *H. auriculatum*, *H. ternatum*, *H. bilgehan-bilgilii*, and *H. Perforatum* was elucidated using HPLC and LC-MS/MS analyses. Total phenolic and flavonoid contents were quantified as equivalents of pyrocatechol and quercetin, respectively. The antioxidant activities of the extracts were investigated using DPPH radical scavenging, ABTS cation scavenging, and CUPRAC methods. In addition, their anti-acetylcholinesterase, anti-butyrylcholinesterase, anti-tyrosinase, anti-alpha-glucosidase activities, and antimicrobial effects were also examined. The obtained results were compared within and between species using PCA, HCA, and Spearman correlation analyses.

The methanol extracts of *H. ternatum*, which exhibited the highest antimicrobial activity, were subjected to further evaluation for their efficacy against methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* and vancomycin-resistant *Enterococcus spp.*, as well as their antibiofilm effects. Furthermore, the bactericidal effects of these extracts in combination with levofloxacin were assessed against methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* using the time-kill curve method.

Among the tested extracts, *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) was found to have the highest phenolic content, while *H. auriculatum* (HA-2) had the highest flavonoid content. *H. perforatum* extracts, HP-5 and HP-9, demonstrated the highest antioxidant activity in DPPH and ABTS assays, respectively, while *H. auriculatum* (HA-1) exhibited the highest antioxidant activity in the CUPRAC assay. In enzyme inhibition studies, *H. auriculatum* (HA-2) showed the highest acetylcholinesterase inhibition, *H. ternatum* (HT-1) the highest butyrylcholinesterase inhibition, *H. perforatum* (HP-6) the strongest tyrosinase inhibition, and *H. perforatum* (HP-8) the most potent alpha-glucosidase inhibition. In antimicrobial tests, *H. ternatum* (HT-1 and HT-2) extracts exhibited strong activity against Gram-positive bacteria and moderate activity against resistant strains, demonstrating a synergistic effect when combined with levofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus spp.*

Key Words: *Hypericum*, HPLC, LC-MS/MS, enzyme inhibition activity, antimicrobial activity

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TDK-2023-39538

RESUME

Tavlı, Ö.F. (2024). Recherches Pharmacognostiques sur Certaines Espèces d'*Hypericum* poussant en Turquie.Université d'Istanbul Institut Universitaire des Sciences de la Santé Département de Pharmacognosie. Thèse de Doctorat. Istanbul

Dans cette étude, la composition chimique des extraits méthanoliques préparés à partir des parties aériennes de 18 échantillons d'espèces H. auriculatum, H. ternatum, H. bilgehan-bilgilii et H. perforatum collectés à différents endroits a été identifiée à l'aide de HPLC et LC-MS/ MS. Les teneurs totales en composés phénoliques et en flavonoïdes ont été identifées équivalentes respectivement au pyrocatéchol et à la quercétine. Leurs activités antioxydantes ont été étudiées par les méthodes d'élimination des radicaux libres DPPH et des cations ABTS et CUPRAC, ainsi que leurs effets antiacétylcholinestérase, antibutyrylcholinestérase, antityrosinase et antialpha-glucosidase et antimicrobiens. Les résultats obtenus ont été comparés entre eux au sein de l'espèce et entre les espèces en utilisant les méthodes d'analyse de corrélation PCA, HCA et Spearman.

L'activité antimicrobienne la plus élevée ayant été déterminée dans les extraits de *H. ternatum*, leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus* spp résistant à la méthicilline et contre *Enterococcus* spp. résistant à la vancomycine a été étudiée. D'autre part leurs effets antibiofilm, ainsi que les effets bactéricides de l'association de ces extraits avec la lévofloxacine contre *Staphylococcus* spp. ont été étudiés à l'aide de la méthode du time-kill graph.

Parmi les extraits analysés, la teneur phénolique la plus élevée a été déterminé dans *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1), tandis que *H. auriculatum* (HA-2) avait la teneur en flavonoïdes la plus élevée. Les extraits de *H. perforatum*, HP-5 et HP-9, ont montré respectivement l'activité antioxydante la plus élevée dans les tests DPPH et ABTS, tandis que *H. auriculatum* (HA-1) a présenté l'activité antioxydante la plus élevée dans le test CUPRAC. Parmi les extraits de H. perforatum, HP-5 s'est avéré le plus actif dans le test DPPH et HP-9 s'est avéré le plus actif dans le test ABTS, tandis que H. auriculatum (HA-1) a montré l'activité antioxydante la plus élevée. dans le test CUPRAC. Les extraits de H. perforatum, HP-5 et HP-9, ont démontré respectivement l'activité antioxydante la plus élevée dans les tests DPPH et ABTS, tandis que H. auriculatum (HA-1) a présenté l'activité antioxydante la plus élevée dans le test CUPRAC. Dans les études d'inhibition enzymatique, *H. auriculatum* (HA-2) a montré la plus forte inhibition de l'acétylcholinestérase, *H. ternatum* (HT-1) la plus forte inhibition de la butyrylcholinestérase, *H. perforatum* (HP-6) la plus forte inhibition de la tyrosinase et *H.* perforatum (HP-8) l'inhibition de l'alpha-glucosidase la plus élevée. Dans les tests antimicrobiens, les extraits de *H. ternatum* (HT-1 et HT-2) ont montré une forte activité contre les bactéries Gram-positives et une activité modérée contre les souches résistantes, démontrant un effet synergique lorsqu'ils sont associés à la lévofloxacine contre *Staphylococcus* spp résistant à la méthicilline.

Mots clé: *Hypericum*, HPLC, LC-MS/MS, activité inhibitrice d'enzymes, activité antimicrobienne

Ce travail a été soutenu par le Fonds de recherche de l'Université d'Istanbul. Projet n° TDK-2023-39538

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tedavi amacı ile tıbbi bitkilerin kullanımı insanlığın başlangıcına kadar dayanmaktadır. İnsanoğlu, çevresinde bulunan hayvanları gözlemleyerek tedavide kullanabileceği tıbbi bitkileri belirlemiş ve bu bitkileri çeşitli ritüeller ile kullanmıştır [1,2]. Bu teori yapılan arkeolojik çalışmalar ile tespit edilen *Erythroxylum coca* yaprakları ve *Lophophora sp.* gibi örnekler ile desteklenmiştir [1,3]. Tıbbi bitkilerin kayıt altına alınması ise M.Ö. 3000 yılına dayanmaktadır [4,5]. Sümerler'e ait çivi yazısı tabletlerde, Babil tıbbı hakkında bilgi veren Hammurabi kanunlarında, ilk farmakope "Pen T'sao"da ve Ebers Papirüsü'nde tıbbi bitkiler, bitkisel ilaçlar ve reçeteler kayıt altına alınmıştır [1,2,4-6].

Tıbbi bitkiler ile tedavi sisteminde gelişmeler Antik Yunan döneminde yaşanmıştır. Başta Dioscorides tarafından yazılan ve Anadolu tıbbi bitkileri hakkında ilk detaylı bilgi kaynağı olan "Materia Medica" olmak üzere Hipokrat, Theophrastus, Celcus, Pliny ve Galenos tarafından eserler bu dönemde yazılmıştır [7]. Antik Yunan döneminde kurulan bitkilerle tedavi sistemi, "Kitab-al Kanun" gibi kitaplar ile İbn-i Sina ve İbnü'l Baytar tarafından zenginleştirilerek Modern Batı tıbbının temelleri atılmıştır [1]. Farmakognozi bilimi ve tıbbi bitkilerle tedavi 17. yy'ın ortalarında büyük önem kazanmıştır. "The English Physician" ve "Complete Herbal" isimli kitaplarda terapötik etkiye sahip bitkiler tanımlanmıştır [8]. 1805 yılında saf morfin izolasyonu ise modern farmakognozinin temellerini atmıştır [9].

Günümüzde ise, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi teknolojik gelişmeler modern farmakognoziye farklı bir boyut kazandırmıştır. Tedavide kullanılan sentetik ilaçların yetersiz kaldığı noktalarda, bilim insanları yeni öncül moleküllerin keşfi için dikkatlerini tıbbi bitkilere yönledirmiştir [10]. Öncül molekül keşfinin yanı sıra tıbbi bitkiler, geleneksel ve resmi olarak tamamlayıcı tıp yöntemi olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü; insanların %80'inin birincil sağlık hizmetlerinde bitkisel ilaçlara yöneldiğini açıklamıştır [1]. Bu sebeple *Hypericum* türleri gibi yıllardır güvenle kullanılan tıbbi bitkilerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. *Hypericum* türleri özellikle *Hypericum perforatum*, 2000 yıldır halk arasında kullanılmaktadır [11].

Ülkemizde sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu gibi isimlerle anılan *H. perforatum*'a ingilizce olarak "St. John's Wort" ismi verilmiştir [12,13]. *H. perforatum*

1618 yılında Londra Farmakopesi'ne girmiştir. 1984 yılında ise Komisyon E Monografları'nda psiko-vejetatif hastalıklara karşı kullanımına yer verilmiştir. 2002 yılında ise *H. perforatum* türü "Hyperici herba" droğu olarak Dünya Sağlık Örgütü Monografları'na eklenmiştir [14].

Bitkinin geleneksel olarak etkin kullanımı, hakkında yapılan araştırmalara hız kazandırmıştır [13]. *Hypericum* türleri üzerinde yapılan içerik araştırmaları sonucunda 770'den fazla molekül tanımlanmıştır [15]. İçerik araştırmalarının yanı sıra antidepresan, yara iyi edici, antioksidan, antimiktrobiyal, sitotoksik, antienflamatuar, analjezik, antinoniseptif ve nörodejenaratif hastalıklara karşı etkinlikleri de araştırılmış ve gösterilmiştir [16]. *Hypericum* türleri dünya genelinde çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır. 2029 yılında pazar değerinin 33 milyon ABD Doları olacağı düşünülmektedir [17].

Ülkemizde 49'u endemik olmak üzere 98 tür ile temsil edilen *Hypericum* cinsinin geçmişten günümüze kadar kullanımı ve çeşitli hastalıklara karşı tedavi potansiyeli göz önünde bulundurulduğu zaman ülkemizde yetişen *Hypericum* türleri üzerinde yapılacak araştırmalar büyük önem kazanmıştır [18]. Literatürde yer alan kapsamlı araştırmalara karşın özellikle ülkemizde yetişen *Hypericum* türleri hakkında yeni araştırmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışması dahilinde, ülkemizde yetişen *H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor., *H. ternatum* Poulter, *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran ve *H. perforatum* L. türleri üzerinde kimyasal bileşiklerinin ve biyolojik etkilerinin aydınlatılması için planlanmıştır. *H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor. ve *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran türleri üzerinde daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından elde edilen sonuçlar literatürde ilk niteliği taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Farmakognozi ve *Hypericum* Cinsinin Tarihi

Tarihte ilk kez, Avusturyalı hekim J.A. Schmidt (1759-1809) tarafından yazılan ve 1811 yılında yayınlanan el yazması "Lehrbuch der Materia Medica" adlı kitapta kullanılan "Farmakognozi" terimi; iki Yunanca kelimenin (pharmakon: ilaç; gnosis: bilgi / gignosco: bilgi edinmek) birleşmesiyle türetilmiştir ve ilaç bilgisi veya ilaç bilgisi edinmek anlamına gelir [1]. Farmakognozi biliminin tarihi, bitkiler başta olmak üzere tüm doğal kaynaklı ürünlerin çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla kullanımının; kısacası eczacılık mesleğinin tarihi ile paraleldir.

Tedavi amacıyla bitkilerin kullanımı, insanlığın başladığı nokta kadar eskiye dayanmaktadır. Dünyanın pek çok bölgesinde farklı kültürlerin şifa ritüelleri için bitkileri kullandığı, ayrıca jaguar gibi bazı etobur hayvanların da hastalandıklarında belirli bitkileri yedikleri bilinmektedir. Dolayısıyla, bitkilerin tıbbi amaçlarla kullanımının her türlü kayıttan çok daha önce başladığı düşünülmektedir [2]. 1960 yılında Kuzey Irak'ta bir neandertal insanın (Shanidar IV) gömüldüğü yerde yapılan arkeolojik çalışmalarda M.Ö. 6000 yılına ait olduğu düşünülen çeşitli tıbbi bitki polenlerinin varlığının kanıtlanması, Otzal Alpleri'nde 5300 yıldan fazla bir süre donmuş halde bulunan Buzadam Otzi'nin bağırsaklarında çeşitli tıbbi bitkilerin kalıntılarının bulunması, Caldwell Mağarası'ndaki 40 koprolitin polen içeriğine yönelik analiz sonuçları, M.Ö. 2500 yıllarına tarihlenen eski Peru mezarlıklarındaki mezarlarda bulunan *Erythroxylum coca* yaprakları, Meksika'nın batı orta Coahuila bölgesindeki bir mezar mağarasında bulunan ve M.S. 810 ile 1070 yılları arasındaki radyokarbon tarihleriyle ilişkili *Lophophora sp.* tespit edilmesi gibi arkeolojik veriler bu tezi desteklemektedir [1,3].

Doğal ürünlerin tedavi amacıyla kullanımına dair ilk yazılı belgeler ise M.Ö. 3000 yılına dayanmaktadır [4,5]. Sümerler'e ait olan çivi yazısı tabletlerinde yaygın hastalıklar için kullanılan tıbbi bitkilerden bahsedilmiştir [4]. Babil tıbbı hakkında Hammurabi kanunlarından elde edilen bilgilere göre, babilliler M.Ö. 1770 yıllarında tedavi amacıyla bitkisel ilaçları kullanmışlar, bitki ve mineral kaynaklı birçok ilaç reçetelendirmişlerdir [2,6]. M.Ö. 3000 yılında Çin Kralı Shen Nung tarafından kaleme alınan ve dünyanın en eski farmakopesi olan taşıyan "Pen T'sao"da M.Ö. 5000 yılından beri kullanıldığı tahmin edilen tıbbi bitkilerin de yer aldığı 365 bitkisel ilaç tanımlanmıştır [1]. 1873 yılında Georg

Ebers tarafından bulunan M.Ö. 1550 yılına ait Ebers Papirüsü'nde tıbbi amaçlarla kullanılan 877 bitkiden bahsedilmektedir [4,5].

Antik Yunan dönemi ele alındığında; tıbbi bitkilerin tedavide kullanımına dair uygulamaların bu dönemde gelişmeye başladığı görülmektedir. Tıbbın babası kabul edilen Hipokrat'ın (M.Ö. 470-370) eserlerinde fizyolojik etkilerine göre sıralanmış 300 kadar bitki yer alırken; Farmakognozinin babası kabul edilen ve M.S. 40-60 yılları arasında Adana Kozan'da yaşamış Grek hekim Pedanius Dioscorides'in kaleme aldığı ve Anadolu tıbbi bitkileri hakkındaki ilk kapsamlı bilgi kaynağı kabul edilen "Materia Medica"da yaklaşık 600 bitki ve 1000 reçete yer almaktadır. Hipokrat ve Dioscorides'in yanı sıra; Theophrastus, Celcus, Pliny ve Galenos gibi döneminin değerli bilim insanları da, eserlerinde bitkilerin tedavide kullanımına değinmişlerdir [7].

Ortaçağda yaşamış Arap ve İslam coğrafyasındaki hekimler ise, antik Yunan'daki tıp sistemini zenginleştirerek modern Batı tıbbının temelini oluşturmuşlardır. Bitkilerle tedaviye yaptıkları önemli katkılarıyla ünlü bilim adamlarından birisi olan İbn-i Sina (M.S. 980-1037), kaleme aldığı "Kitab-al Kanun"da tedavide kullanılan yaklaşık 760 bitkinin ve bu bitkilerle hazırlanan ilaçlardan bahsetmiştir. Ortaçağ İspanya'nın önemli bilim insanlarından biri olan İbnü'l Baytar (M.S. 1148-1197), büyük bir kısmını İspanya ve Kuzey Afrika'dan topladığı 1400'den fazla bitkiyi tanımlamış ve bu bitkileri alfabetik sıraya göre düzenleyerek her bitki için ilacın hazırlanması, uygulanması, amacı ve dozajı hakkında reçeteler içeren iki tıbbi derleme yazmıştır [1].

17. yy'ın ortalarında; bitkilerle tedavi, popülerliği konusunda altın çağını yaşamış, bu dönemde de pek çok bilim insanının dikkatini çekmiştir. Hekim, botanikçi ve bitki bilimci Nicholas Culpeper, kaleme aldığı "The English Physician" ve "Complete Herbal" adlı kitaplarında terapötik etkiye sahip birçok bitkiyi tanımlamıştır. Amerika'nın keşfi; bitkisel ilaçların kullanımını da etkilemiş, özellikle tütün ve çikolatanın Avrupa'ya getirilmesi, bu ürünlerin ilaç olarak kabul edildiği tıbbi uygulamalar üzerinde önemli bir etki yaratmıştır [8].

1805 yılına gelindiğinde ise, farmakognozinin tarihsel ilerleyişinde bir dönüm noktası yaşanmış; Friedrich Wilhelm Adam Sertürner tarafından saf morfin izole edilmiştir. Böylece, modern farmakognozinin temelleri atılmış ve tıbbi bitkilerden etken bileşiklerin izolasyonu başlamıştır. Bu bilimsel gelişmeden sonra diğer pek çok bitkiden yeni etken maddeler izole edilmiştir [9].

Günümüzde, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi gibi gelişmiş spektroskobik yöntemler ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi kromatografik yöntemlerin farmakognozik araştırmalarda kullanılmasıyla modern farmakognozi önemli ölçüde gelişmiştir. Son yıllarda, doğal ürünlerin yeni ilaç keşfinde öncül moleküller olarak kullanılması ve tamamlayıcı tıbbi ürünlerin kullanımının artması modern farmakognoziye büyük önem kazandırmıştır [10]. 19. yy'dan bu yana, bitki kaynaklı ilaçların yerini, sentetik ilaçlar almış olmasına karşın; biyoteknoloji, biyokimya, moleküler biyoloji ve metabolizma araştırmalarındaki ilerlemeler sayesinde doğal ürünlerin temini noktasında yeni perspektifler ortaya çıkmıştır. Bu, doğal kaynaklara olan ilgiyi yenileyerek farmakognozinin üst düzeyde gelişmesine yol açmıştır. Ayrıca tıbbi bitkiler ile yapılan geleneksel tedaviler, dünyanın birçok yerinde resmi olarak bir tamamlayıcı tıp yöntemi olarak kabul edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü; dünya genelinde, insanların %80'inin birincil sağlık hizmetlerinde bitkisel ilaçlara güvendiğini tahmin etmektedir [1].

Hypericum türlerinin, 2000 yılı aşkın süredir tedavide çeşitli amaçlar için kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda farmakognozinin tarihsel gelişimi içerisinde önemli bir yere sahip olduğu açıktır. Özellikle *Hypericum perforatum* türü, farklı kültürlerde sihirli bir bitki olarak anılmış ve kültürel ayrıntılar ve mistik efsanelerle zenginleştirilmiş geniş bir geçmişe sahiptir [11].

Hypericum türleri; Hypericaceae familyasına ait, 30 seksiyona ayrılmış çok yıllık otsu veya çalımsı yapıda 500'den fazla tür ile temsil edilmektedir [19]. *Hypericum* türleri, ana çeşitlilik merkezleri Avrasya (>230 tür) ve Güney Amerika (>130 tür) olmak üzere; Kuzey Amerika (~40 tür), Güneydoğu Asya (~47 tür) ve Afrika (~30 tür) kıtalarında yayılış gösterir. Genellikle yaşam alanları kayalık bölgelerden bazen kalkerli ve kuru veya nemli alanlara, asidik bataklıklardan sığ bataklıklara kadar çeşitlilik gösterir. Tropik bölgelerde ise yüksek rakımlı habitatlarla sınırlıdır [20].

Dünya genelinde yayılış gösteren ve en çok bilinen tür ise *H. perforatum*'dur [21]. Ülkemizde; sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu. kılıç otu, koyunkıran, kuzukıran, mayasıl otu, püren, yara otu gibi isimlerle anılır [12]. Bu türün yaygın olarak kullanılan İngilizce adı ise "St. John's wort"tur ve bu isim, bitkinin çiçeklenme döneminin Hristiyanlık inancında önemli bir rol oynayan John the Baptist (Vaftizci Yahya)'ya atfetilen 24 Haziran gününe denk gelmesiyle ilişkilidir. Diğer pek çok dildeki adı da aynı

kökene sahiptir; Fransızca (Herbe de la Saint-Jean), Almanca (Johanniskraut), İtalyanca (Erba di San Giovanni) veya İspanyolca (Hierba de San Juan) isimleri buna örnek verilebilir [13].

Eski çağlarda, psikolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların gelişmesinde şeytan veya kötü ruhların hastayı ele geçirmesinin etkili olduğu düşünülmüş ve bu tür şeytani saldırılardan korunmak ve/veya kurtulmak için tılsım taşımak gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır. Bazı bitkilerin de ya şeytanları kovmada ya da ruha girip onu ele geçirmelerini önlemede etkili olduğu düşünülmüştür. *H. perforatum* türü de tılsım olarak kullanılan bitkilerin başında gelmiştir [22].

Orta çağda; Paganizim, Hristiyanlık gibi çeşitli inanışlardaki yeri ve bitkiye atfedilen şeytanları kovma özelliği nedeniyle "Fuga demonum" (Şeytanın Belası) ismiyle de anılan *H. perforatum,* 1. yüzyılda yaşamış Hippocrates, Theophrastus, Dioscorides, Pilny ve Galenos gibi Grek filozofların da dikkatini çekmiş ve bu filozoflar tarafından bitkinin biyolojik etkileri sebebiyle tedavide önerilmiştir [22,23].

Dioscorides, "Materia Medica" adlı eserinde; bitkinin diüretik ve emenagog etkilerine değinmiştir. Dört *Hypericum* türünün (*H. perforatum, H. ascyron, H. androsaemum ve H. coris*) yer aldığı bu eserinde; sıtma, siyatik ve yanıklar için mükemmel bir ilaç olarak bu bitkiyi önermiştir [24]. Pliny, "Naturalis Historiae" adlı aserinde yanıklar için bir tedavi olarak, ayrıca astrenjan ve diüretik özelliklerinden bahsederken [11]; Galenos ise diüretik ve emenagog aktiviteye sahip sıcak, kuru bir bitki olarak değerlendirmiştir [25].

16. yy'ın önemli bilim insanlarından ve modern tıbbın kurucularından kabul edilen İsviçreli hekim, kimyager ve doğa filozofu Paracelsus; bitkinin kaynatılarak sterilize edildiği takdirde dahilen menopoz nevrozu, uyarılabilirlik, nevralji, fibrozis ve siyatik gibi hastalıklarda kullanılabileceğini kayıt altına alan ilk kişi olmuştur [26]. Ayrıca yaralarda ve paraziter hastalıklarda da kullanımını önerirken; İtalyan doktor ve kimyager Angelo Sala, Paracelsus'un bu önerisini pratikte uygulamış ve sonuçlarını kayıt altına almıştır. 1630'da yayınladığı eserde; melankoli durumunda bulunan kişilere *H. perforatum* verildiğinde, hastaların hızlı bir şekilde iyileştiğini belirtmiştir [27].

Hypericum türleri, etnobotanik kullanımları ve biyolojik etkileri sebebiyle tarih boyunca pek çok araştırmacının dikkatini çekmiştir [25]. 1618'de tedavi edici bir bitki olarak Londra Farmakopesi'nde yer alan *H. perforatum*; özellikle 1984'de Alman Sağlık

Bakanlığı tarafından hazırlanan Komisyon E Monografları'nda psiko-vejetatif rahatsızlıklar, depresif ruh hali, sinirlilik ve anksiyeteye karşı kullanımının önerilmesiyle, halk tarafından popülaritesi artmış ve özellikle antidepresan olarak kullanılan popüler bir bitki haline gelmiştir [13].

Bitkinin artan popülaritesi, daha ayrıntılı klinik, biyokimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik araştırmaların yapılmasını teşvik etmiştir. Çeşitli klinik veriler ile bazı ön farmakolojik bulgular hakkında bilgilerin yer aldığı ilk genel derleme, 1994 Ekim'inde Geriatrik Psikiyatri ve Nöroloji Dergisi'nin bir ekinde yayınlanmıştır. Bu ilerlemeler, bitkinin tüm yönleri hakkında yapılan bilimsel araştırmaların ve yayınların hızla artmasına yol açmıştır [13].

Günümüze kadar yapılmış sayısız çalışma ile birçok farklı *Hypericum* türün biyolojik etkileri incelenmiş ve günümüze kadar bu etkilerden sorumlu 770'den fazla molekülün yapısı aydınlatılmıştır [15]. Bahsi geçen çalışmalar ile *H. perforatum* türünün; antidepresan, yara iyi edici, antioksidan, antimiktrobiyal, sitotoksik, antienflamatuar, analjezik ve antinoniseptif etkileri gösterilmiş; ayrıca nörodejeneratif hastalıklara, menopoz semptomlarına ve bağımlılığa karşı etkili olduğu belirtilmiştir [16]. Biyolojik aktivitelerine ek olarak, *H. perforatum* türünün kimyasal içeriği de aydınlatılmıştır. Bitkinin bir dizi naftodiantron ve floroglusinol türevi molekül içerdiği bilinmektedir. Güçlü fotosensibilizan özelliğe sahip bileşikler olan hiperisin ve psödohiperisin bitkiden izole edilen majör naftodiantron türevleriyken; hiperforin ve adhiperforin ise prenillenmiş floroglusinol türevi bileşiklerin en önemlileridir. *H. perforatum* türünün toprak üstü kısımlarında farklı flavonoitler tanımlanmış olup, en yaygın olanları kersetin, hiperozit, kersitrin, izokersetin, rutin ve amentoflavondur. Bu bileşiklerin yanı sıra klorojenik asit gibi fenilpropanoitler ve bunlardan türemiş moleküller, tanenler, ksanton türevleri, triterpenler; ayrıca monoterpen ve seskiterpenlerce zengin uçucu yağ içerdiği de bilinmektedir [28,29].

Halk arasında yüzyıllardır hafif ve orta şiddetli depresyon başta olmak üzere yara ve yanık gibi cilt problemlerinde, mide ülseri, safra bozuklukları, bronş ve genitoüriner sistem iltihabı, soğuk algınlığı, migren, baş ağrısı, diyabet ve obezite gibi pek çok sağlık sorununa karşı kullanılan *H. perforatum* türü [14], 2002 yılında "Hyperici herba" droğu olarak Dünya Sağlık Örgütü Monografları'nda da yer almıştır. Bu monograflarda bitkinin, antidepresan, antibakteriyel, antiviral, protein kinaz-C inhibitörü ve yara iyi

edici etkilerini belirtmiştir [16,30]. Ayrıca; *H. perforatum* türüne, Avrupa İlaç Ajansı Monografları'nda da yer verilmiş ve hafif ve orta şiddeli depresyon, geçici mental yorgunluk, hafif gastrointestinal sistem rahatsızlığı, uyku bozukluğu, yara ve yanık tedavilerinde etkili oldukları belirtilmiştir [31-33].

Dünya genelinde yaklaşık 500 türe sahip *Hypericum* sp., Türkiye florasında 49'u endemik olmak üzere 98 tür ve 119 takson ile temsil edilmektedir [18]. *H. perforatum* başta olmak üzere; *Hypericum* türlerinin dünya genelinde çeşitli endüstrilerde kullanılması bitkinin küresel pazar değerini artırmaktadır. 2022 yılında, küresel *Hypericum* pazarının değeri tahmini olarak 23 milyon ABD Doları olduğu ve bu değerin 2029 yılına kadar 33 milyon ABD Doları'na ulaşacağı öngörülmektedir [17].

Ülkemizdeki endemizm oranı, tarihi geçmişi, etnobotanik kullanımları ve literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; ülkemizde yetişen ve çeşitli hastalıklara karşı tedavi potansiyeline sahip *Hypericum* türlerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması ve bu türlerden yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu türleri konu alan pek çok çalışmanın literatürde yer almasına karşın, *Hypericum* türlerinin biyolojik etkileri ve bu etkilerden sorumlu bileşiklerin taşıdığı potansiyel hala tam olarak ortaya konulamamıştır ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma; ülkemizde yetişen *H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor., *H. ternatum* Poulter, *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran ve *H. perforatum* L. türleri üzerinde kimyasal bileşiklerinin ve biyolojik etkilerinin aydınlatılması için planlanmıştır. *H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor., *H. ternatum* Poulter ve *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran türleri üzerinde daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından elde edilen sonuçlar literatürde ilk niteliği taşımaktadır.

2.2. Botanik Bölüm

2.2.1. Hypericaceae Familyası

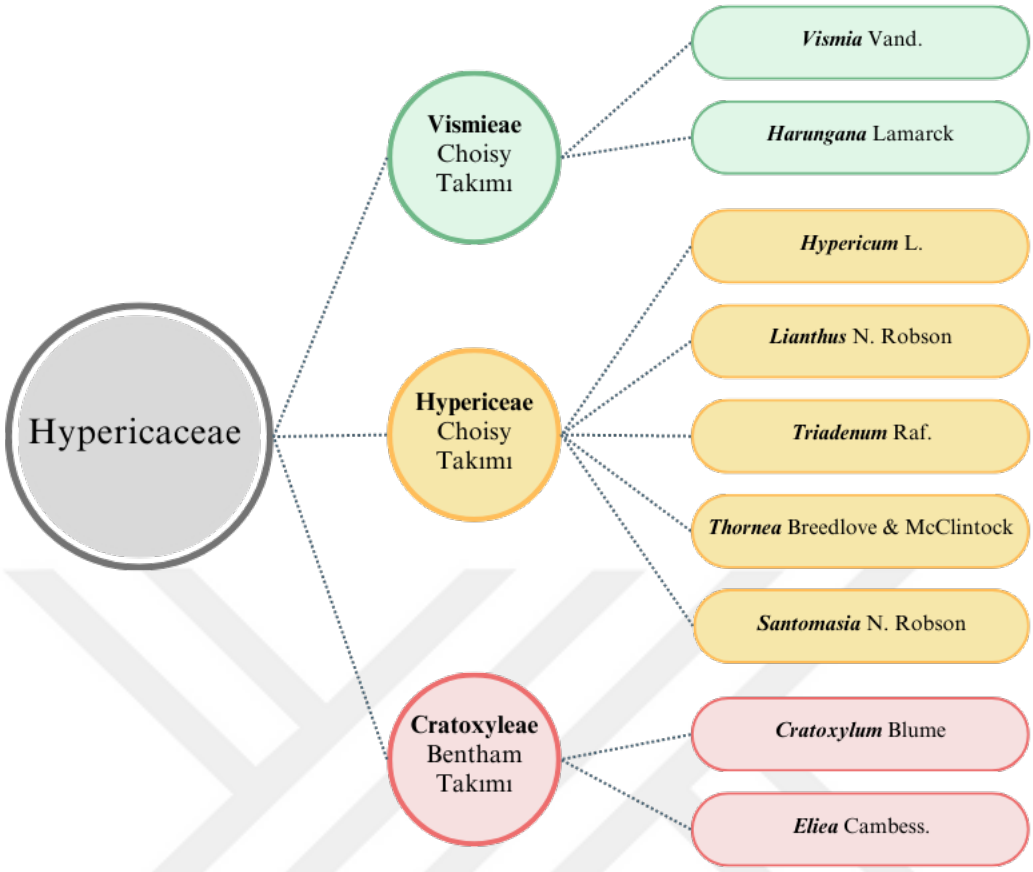
2.2.1.1. Hypericaceae Familyasının Sistematiği

Alem (Kingdom)	: Plantae
└── Alt alem (Subkingdom)	: Tracheobionta
└── Bölüm (Division)	: Magnoliophyta
└── Sınıf (Class)	: Magnoliopsida
└── Altsınıf (Subclass)	: Dillenidae
└── Takım (Order)	: Theales
└── Aile (Family)	: Hypericaceae

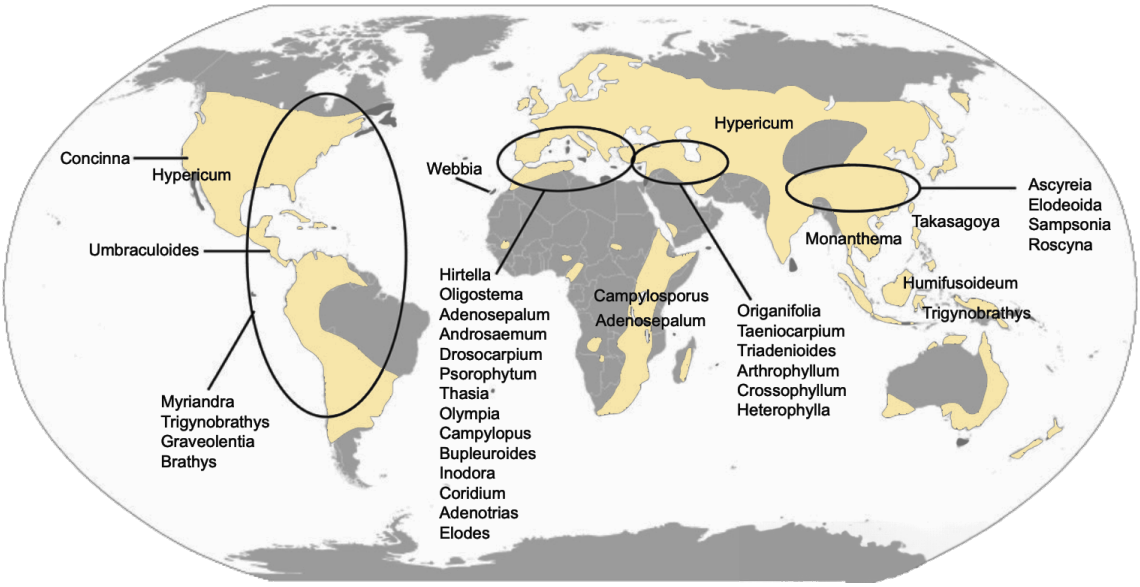
2.2.1.2. Hypericaceae Familyasının Taksonomik Özellikleri

Şeffaf, kırmızı veya siyah renkli glandlar taşıyan otsu veya bazen çalımsı formda bitkilerdir. Bu bitkiler genellikle hiperisin etken maddesi içerir ve bu madde genellikle siyah veya kırmızı renkteki glandlarda bulunur. Ayrıca, bu bitkiler genellikle uçucu yağlar içeren şeffaf glandlara da sahiptir. Yaprakları basit ve genellikle karşılıklı olarak dizilmiştir, ancak nadiren halka şeklinde de olabilirler. Çiçeklerinde genellikle 5 sepal bulunur ve bu sepaller tomurcuk halindeyken imbrikat şeklindedir. Petaller de 5 adettir, serbesttir ve tomurcuk halindeyken burulmuş durumdadır. Stamenler ya demetler halinde ya da dağınık bir şekilde bulunur. Ovaryumları eksen veya yanal plasentalıdır ve üst durumdadır. Tohumları ise endospermasızdır [34].

Hypericaceae familyasında, 3 takım ve 9 cins bulunur. Familyaya ait diyagram Şekil 2-1'de verilmiştir [35]. Hypericaceae familyasındaki türlerin yeryüzündeki dağılışı ise Şekil 2-2'de verilmiştir [36].



Şekil 2-1 : Hypericaceae Familyası Arasındaki İlişkiyi Gösteren Ağaç Şeması



Şekil 2-2 : Hypericaceae Familyasının Yeryüzündeki Yayılışı

2.2.1.3. *Hypericum* L. Cinsinin Taksonomik, Anatomik ve Morfolojik Özellikleri

Hypericum L. cinsi; ağaç, çalı, tek yıllık veya çok yıllık gibi çeşitli türleri kapsar [37] ve genellikle aşırı sıcak tropikal alanlar, aşırı kuru çöller ve aşırı soğuk kutup bölgeleri dışında dünya çapında dağılım gösterir [38].

Çiçekler iki eşeylidir. 5 adet sepale sahiptirler. Petaller de 5 adettir, genellikle sarı renkte olup, bazen hafif kırmızı veya kırmızı damarlı olabilirler. Nektaryumlar çoğunlukla uzantısızdır. Stamenler, petallerin önünde 5'li demetler halinde yer alır ve serbesttirler ya da 4 tanesi birleşerek sepallerin önünde 2'li birleşik demet oluşturabilir. Her bir demet, 3 ile 125 arasında stamen içerir ve bazen verimsiz demetler de görülebilir. Ovaryum 3-5 gözlüdür ya da her bir plasenta 2'den fazla ovül taşıyan birleşik tek gözlü olabilir. Stiluslar 3-5 adet olup serbest ve incedir. Meyve, reçine taşıyan salgı cepleri veya keseler içeren septisit kapsula şeklindedir. Nadir durumlarda etli ve açılmayan meyveler de oluşabilir [34,39].

Hypericum cinsinin en ayırt edici özelliği, tüm türlerinde yapraklarda görülen opak koyu renkli veya şeffaf glandlar şeklinde ortaya çıkan şizogen salgı kanallarıdır. Bu kanallar, antosiyanidin ve pelargonidin gibi sekonder metabolitler içeren renkli yağları barındırır. Opak koyu glandlar, içerdikleri hiperisin ve psödohiperisin gibi naftodiantron türevi bileşikler nedeniyle kırmızı veya siyah renkli olabilirken, şeffaf glandlar uçucu yağlar ve hiperforin gibi floroglusinol türevleri içerir ve genellikle şeffaf veya amber tonlarına sahiptir. Salgı kanalları çoğunlukla floemde, bazen de primer korteks, periskl, petiyol ve yaprak damarlarında bulunur.

Hypericum türlerinin birçoğu tamamen tüysüzdür, ancak bazıları basit ve tek sıralı tüylere sahiptir. Yapraklar genellikle çapraz karşılıklı şekilde dizilmiş olup, şekilleri ovoid, elongat ya da düz olabilir. Yapraklar çoğunlukla dorsiventral yapıdadır ve stoma hücreleri iki ya da daha fazla hücreyle çevrilmiştir. Yaprakların alt yüzeyinde, özellikle nadir türler hariç, daha fazla stoma yer alır. Gövde enine kesitinde, ksilem ve floem halkalarına yakın dar fakat belirgin medüller ışınlar görülür. *Hypericum* cinsinin korteksi dar olup salgı kanalları içerir, bu kanallar ayrıca floem ve öz bölgelerinde de bulunur. Perisikl, sklerenkimatik liflerden oluşan halkalara sahiptir. Tekli ve kümelenmiş kalsiyum oksalat kristalleri bulunabilir. Genellikle glandular tüyler vardır ve bunlar basit, tek hücrelidir.

Kutikula genellikle incedir, ancak sert yapraklı türlerde kalınlaşabilir. *Hypericum* türünde stomalar genellikle üç veya daha fazla hücreyle çevrilmiştir. Mezofil, tek veya iki tabakalı palizat dokusundan oluşur. Odun özellikleri açısından *Hypericum*, diğer cinslerden farklıdır; parankimasız olup tamamen uniseriat ışınlı, bölmeli fibrilli ve spiral şekilde kalınlaşmış trakeler içerir. Otsu türlerde ksilem ve floem gelişmiştir, ancak dar bir tabaka oluşturur. *Hypericum* cinsinin korteksi genellikle dar olup şizogen salgı kanalları içerir. Bu kanallar floem ve öz bölgesinde de bulunur.

Odunsu ve yarı odunsu *Hypericum* türlerinde korteks dar olmakla birlikte, otsu türlerde sklerenkimatik halkalar görülmez. *Hypericum* cinsinde ksilem ve floem halkaları iç içedir. Öz bölgesi otsu türlerde daha fazla gelişmiştir. Trakeler, basit perforasyon tablasına sahiptir. Dar medular ışın hücreleri salgı maddesi ile doludur. Bazen öz bölgesi, perisikl ve primer korteksin dış kısmı da salgı kanalları içerebilir, ancak bu kanallar genellikle sekonder floemde yer alır.

Hypericum cinsine ait dünya genelinde 500'den fazla tür tespit edilmiştir. İngiliz botanikçi Norman Keith Bonner Robson, 1977 ile 2016 yılları arasında *Hypericum* cinsini morfolojik, coğrafi ve filogenetik özelliklerden yararlanarak sınıflandırdığı monograflar yayımlamıştır. Ayrıca, moleküler çalışmalar, *Hypericum* cinsini; biri Eski Dünya, diğeri Yeni Dünya olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır. Bu gruplar, hiperisin içeren glandların varlığı ya da yokluğu ve stamen demetlerinin düzenine göre birbirinden ayrılmaktadır. Amerika Kıtası'nda yetişen ve *Brathys* alt seksiyonunda yer alan türler, Yeni Dünya sınıfınını oluşturmaktadır [40].

Robson'un 2016'da tamamladığı detaylı monografide yer alan sınıflandırma şu şekilde sıralanabilir:

1. Campylosporus (Spach) R. Keller ……12 tür

└── 1a. Santomasia (N. Robson) N. Robson……...1 tür

2. Psorophytum (Spach) Nyman……...1 tür

3. Ascyreia Choisy……50+ tür

4. Takasagoya (Y. Kimura) N. Robson…….....5 tür

5. Androsaemum (Duhamel) Gordon……4 tür

6. Inodora Stef……..1 tür

└── 6a. Umbraculoides N. Robson…….1 tür

7. Roscyna (Spach) R. Keller……2 tür

8. Bupleuroides Stef……..1 tür

9. Hypericum L……...44 tür

└──9a. Concinna N. Robson……...1 tür

└──9b. Graveolentia N. Robson…….9 tür

└──9c. Sampsonia N. Robson…….2 tür

└──9d. Elodeoida N. Robson…….8 tür

└──9e. Monanthema N. Robson…….7 tür

10. Olympia (Spach) Nyman…….4 tür

11. Campylopus Boiss……..1 tür

12. Origanifolia Stef. ……...…..11 tür

13. Drosocarpium Spach. ……...11 tür

14. Oligostema (Boiss.) Stef……..... 6 tür

15. Thasia Boiss……..16 tür

16. Crossophyllum Spach…….3 tür

17. Hirtella Stef…….. 30 tür

18. Taeniocarpium Jaub. & Spach…….29 tür

19. Coridium Spach……. 9 tür

20. Myriandra Spach…….....30 tür

21. Webbia (Spach) R. Keller……...1 tür

22. Arthrophyllum Jaub. & Spach…….5 tür

23. Triadenioides Jaub. & Spach……...5 tür

24. Heterophylla N. Robson……1 tür

25. Adenotrias (Jaub. & Spach) R. Keller…….3 tür

26. Humifusoideum R. Keller…….12 tür

27. Adenosepalum Spach……27 tür

28. Tripentas (Casp.) N. Robson (Elodea Choisy) ……..1 tür

29. Brathys (Mutis ex L. f.) Choisy…….……88 tür

30. Trigynobrathys (Y. Kimura) N. Robson……59 tür

2.2.1.4. *Hypericum perforatum* L., Sp. Pl. 785 (1753).

Türkçe Adı: Sarı kantaron, Binbirdelik Otu, Mayasıl, Kuzukıran [12]

Botanik Özellikleri:

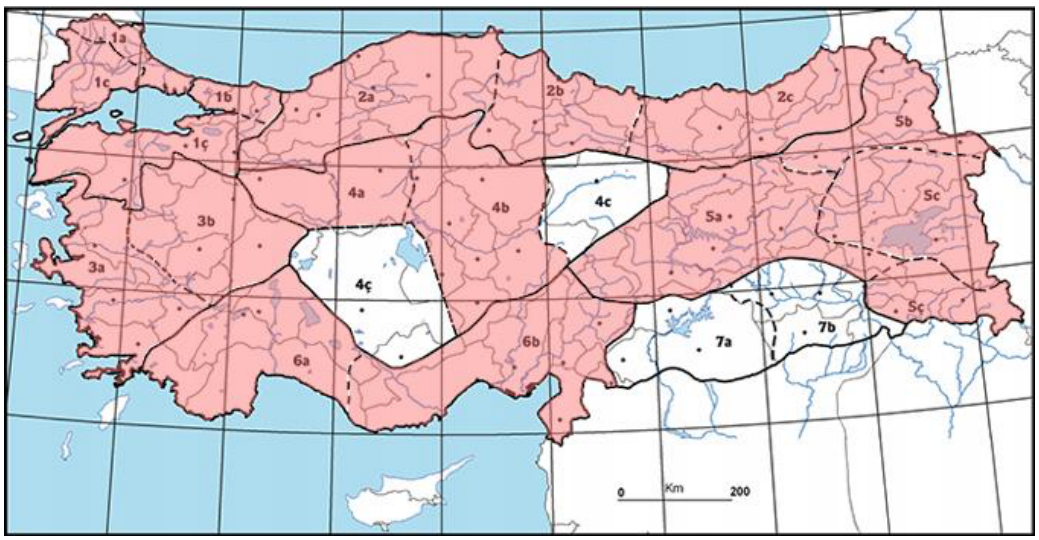
Gövdesi 10 ila 110 cm yüksekliğinde olup, dik ve iki çizgili bir yapıya sahiptir. Dalları yükselici olabilir ya da olmayabilir. Yapraklar 5-35 mm uzunluğunda olup, dar-ovat veya lanseolattan eliptik-oblonga kadar değişik formlarda olabilir, bazen de şeritsi ya da nadiren oblanseolat olabilir. Yapraklar genellikle sapsız veya hemen hemen tepede saplıdır ve yüzeyleri daima büyük şeffaf noktalarla kaplıdır. Sepaller lanseolat-oblong veya eliptik formda, akut-akuminat uçlu, kenarları tamdır ve siyah nokta ya hiç yoktur ya da birkaç yüzeysel siyah nokta bulunur. Petaller 8-15 mm uzunluğunda olup, kenarlarında birkaç siyah nokta ve bazen yüzeysel siyah çizgiler görülebilir. Kapsula 5-9 mm boyutlarında, ovoid-piramidal şekilli olup, sırtında salgı kanalları ve yanlarında glandlar bulunur [34,41].

Bitkinin bulunduğu seksiyon: *Sect. Hypericum*

Çiçeklenme Zamanı: Nisan-mayısta başlar ve ağustos-eylüle kadar devam eder.

Yetişme Ortamı ve Yükseklik: Deniz seviyesinden 2500 m'ye kadar mezofitik bölgelerdeki kuru habitatlarda ve su yakınlarındaki başka bölgelerde bulunur

Türkiye'deki Yayılışı: Türkiye'de geniş yayılım göstermektedir [42].



Şekil 2-3 : *H. perforatum* L. Türünün Türkiye'deki Yayılışı

2.2.1.5. ***Hypericum auriculatum*** (N. Robson & Hub.-Mor.) N. Robson, Phytotaxa 4: 20 (2010) ***stat. et nom. nov.*** Type as for *H. olympicum* subsp. *auriculatum* N.Robson & Hub.-Mor. **(Endemik)**

Türkçe Adı: Toros Kantaronu

Botanik Özellikleri:

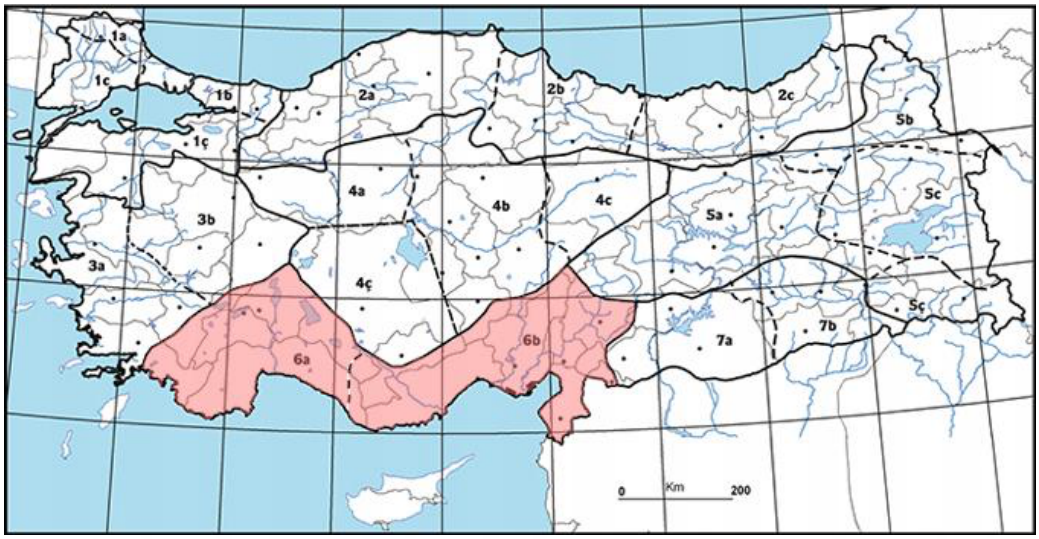
Çalı veya yarı çalı formda bir bitki olan bu tür, 0,14-0,52 m yüksekliğindedir. Kazık kökten dik veya tabana doğru yatık, köklenmemiştir. Bitkinin gövdeleri az veya çok sayıda olabilir ve kaespitoz yapıdadır ve çiçeklenme altında dallanmamıştır. Gövde boğumları 7-27 mm uzunluğunda olup, yapraklardan daha kısa ya da daha uzun olabilir. Yapraklar yayılıcı ya da dik bir yapıya sahip olup, 8-21 × 1-10 mm boyutlarındadır. Yaprakların üst kısmı genellikle dar üçgenimsi-ovattan üçgenimsi-lanseolata, alt kısmı ya da tümünde doğrusal-lanseolattan doğrusala şekildedir. Yapraklar iç içe ve derimsi bir yapıya sahiptir. Apeks akut, kenar düzlemden kıvrımlıya, taban kordattan yuvarlağa; damarlanma ise orta damarın alt üçte birinden itibaren (0?-)1-3 çift ana lateral, nadiren dallanmış, görünür tersiyer retikülasyon yoktur. Laminar glandlar soluk, yoğun, bazen belirgin; intramarjinal glandlar siyah, çok sayıda küçük ve düzensiz ila 1-5, distal ve daha büyük, bazen sublaminardır. Çiçeklenme 3-c. 24 çiçekli olup, 1-3 boğumdan oluşur. Apikal olarak yoğundur ve bazen 3'e kadar alt dala sahiptir. Pediseller 1-2 mm boyunda, güçlü veya değil iken brakteler indirgenmiş yapraklı, naviküliformdan konduplikata, soluk yapraklar taşır ve siyah glandlar yoktur. Brakteoller de benzer şekildedir fakat daha küçüktür. Çiçeklerin çapı yaklaşık 30-50 mm'dir ve tomurcuklar görülmez. Sepaller eşit değildir ve tabanda birleşmiş ve yapraklardan daha soluktur. 10-13 × 3,5-10 mm boylarında olan sepaller; geniş üçgenimsi-yumurtamsıdan dar yumurtamsıya kadar, subapikulattan uzun akuminata, taban kordat-aurikulattan kuneata, bütünden dalgalı-subkrenata şeklindedir. Damarlar 7-c. 15 şeklinde olup , dallanır ve kenara doğru anastomoz yapar. Laminer glandlar soluk, doğrusal, bazen distalde kesintili ve bazen birkaç siyahtır; marjinal glandlar yoktur. Petaller parlak sarı renkte olup, kırmızı değildir. Stamenler yaklaşık 110-140 adettir ve en uzunu 15-25 mm'dir. ovaryum yaklaşık 5 × 3 mm boyutunda olup, genişçe ovoid-piramidal bir yapıya sahiptir. Kapsül 7-9 × 5-6 mm boyutunda olup, sepallerden daha kısa ve geniş oval bir yapıya sahiptir. Tohumlar görülmemiştir [43].

Bitkinin bulunduğu seksiyon: Olympia

Çiçeklenme Zamanı: Haziran

Yetişme Ortamı ve Yükseklik: Deniz seviyesinden 450-960 m'ye kadar yükseklikliklerde *Pinus* ormanı ve kayalıklar arasında bulunur yetişir.

Türkiye'deki Yayılışı: D. Akdeniz elementi, **(**6a) Antalya Bölümü, (6b) Adana Bölümü [42].



Şekil 2-4 : *H. auriculatum* (N. Robson & Hub.-Mor.) N. Robson Türünün Türkiye'deki Yayılışı

2.2.1.6. *Hypericum ternatum* Poulter Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh 21: 81 (1954) **(Endemik)**

Türkçe Adı: Zarif Kantaron

Botanik Özellikleri:

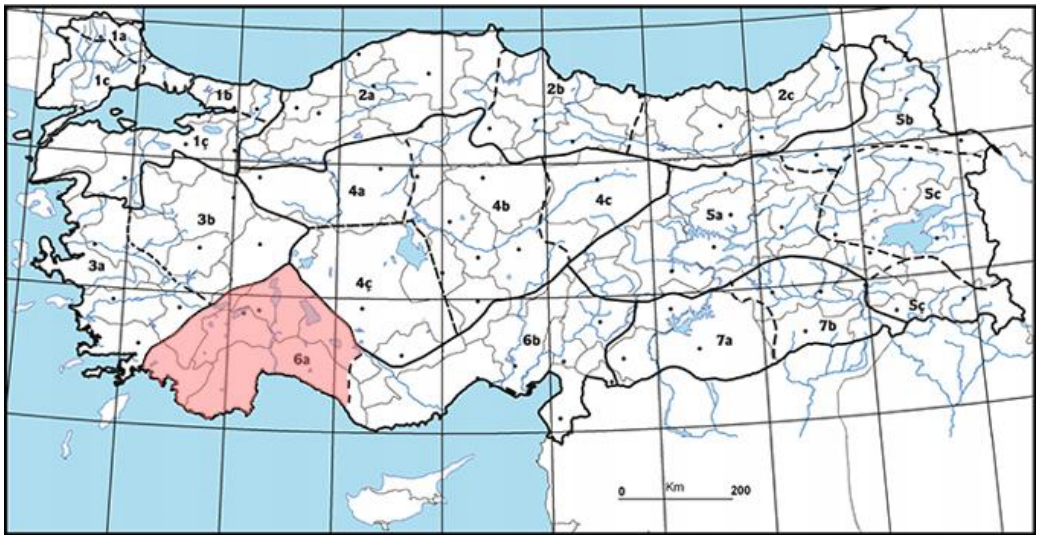
Bu tür; 0,08-0,15(-0,27) m boylarında, odunsu, çok dallı, çok yıllıktır. Yuvarlak tepeli veya yuvarlak tepeli olmayan düzensiz yarım küre şeklinde, dalları dikey veya yatay olan tipik bodur espalier çalıdır. Gövde kısa, en fazla 6 cm boyunda, çok dallıdır ve kuvvetli bir şekilde odunlaşmıştır. Gövdeler başlangıçta 3 köşeli (6 çizgili), sonunda terete veya terete olmayan yapıda, korteksi yeşil, kabuk ise pürüzsüz, tarçın-kahverengi renktedir. Bazen çiçeklerde kırmızı veya siyah glandlar bulunur. Yaprakların tümü 3 çatallı ya da en üstte çift, serbest, saplıdır. Yaprak sapı 0,4-1 mm uzunluğunda, lamina ise (2-)3-8(-10) × 1,2-2,4 mm boylarındadır ve oblanseolattan eliptiğe kadar şekle sahiptir ve konkordan, gloköz, subkoryöz yapıdadır. Apeks yuvarlak, kenar kıvrık-subindurat, taban ise dar kuneattır. Damarlanma, 1 çift lateral bazen fark edilebilirdir. Laminar glandlar yoğun ila seyrek olup, pek belirgin değildir. İntramarginal glandlar ise yoğundur. Çiçeklenme 1(- 3) çiçekli olup, terminaldir ve en üst yaprak aksillerinde bulunur. Brakteoller 1-2,5 mm uzunluğunda, doğrusal, submembranöz yapıdayken; pediseller 3-11 mm uzunluğunda, incedir. Çiçeklerin çapı yaklaşık 15 mm'dir. Sepaller yeşil veya pembe tonlu, (2-)3-4(-5) × 0,75-2 mm boyutlarında, serbest, ibrikat olmayan, eşit, lanseolattan doğrusala kadar, akut çizgili, kenarları tamdan subentire kadar veya hafifçe dişlidir. Damarlar 3(5) ise, belirgin değild,r veya dallanmıştır. Laminer glandlar soluk, noktasal ve seyrektir. Marjinal veya intramarjinal glandlar ise 1-c. 16 yapıda, siyah veya kırmızımsı veya hiç yoktur. Petaller; sarı, bazen kırmızı damarlı, 7-10(-12?) × 2-3 mm boyutlarında, yaklaşık 3 x petaldir. Şekilleri eliptikten dikdörtgene kadar, yuvarlak, eglandüler veya apekse doğru belirsiz soluk noktalıdır. Stamenler c. 10, en uzunu 6-8 mm boylarında, c. 0,8 x petaldir. Anter glandları çoğu zaman siyahtır. Ovaryum 2-2,5 x 1-1,5 mm boyutlarında, dar ovoid-elipsoid şekillidir ve akuttur. stilus c. 3 mm uzunluğunda, 1,5 x ovaryum, kıvrık-sarkıktır. Kapsül 5-6 x 3-3,5 mm boyutlarında, ovoid-konik şekilli, dar akut ve subkoryöz yapıdadır. Kapakçıklar uzunlamasına vittattır ve sepalleri aşar. Tohumlar siyahımsı renktedir ve yaklaşık 1,7 mm uzunluğunda, dar karinalıdır. Testa ise doğrusal-foveolattır [44].

Bitkinin bulunduğu seksiyon: Triadenioides

Çiçeklenme Zamanı: Genellikle Mayıs sonu-Haziran aylarındadır.

Yetişme Ortamı ve Yükseklik: Deniz seviyesi ve 1600-1900 m yükseklikte, kireçtaşı veya konglomera kayalar ve uçurumlardaki yarıklarda, genellikle *Cedrus* veya *Pinus* ormanlık kuşağında yetişir.

Türkiye'deki Yayılışı: D. Akdeniz elementi, **(**6a) Antalya Bölümü



Şekil 2-5 : *H. ternatum* Poulter Türünün Türkiye'deki Yayılışı

2.2.1.7. ***Hypericum bilgehan-bilgilii*** Başköse & Savran sp. nov. Phytotaxa 374(2): 111 (2018) **(Endemik)**

Türkçe Adı: Dumanlı Kantaronu

Botanik Özellikleri:

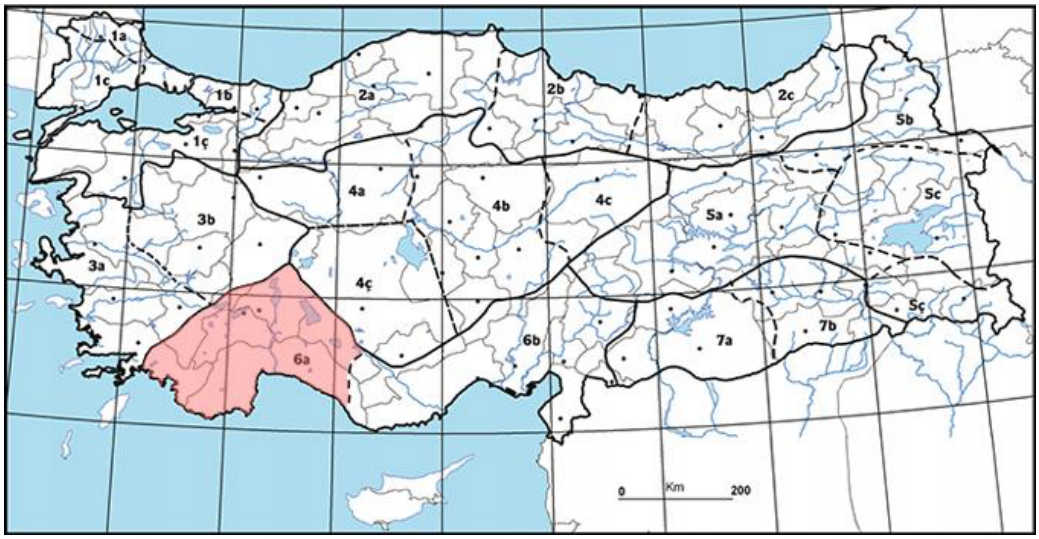
Bu tür, odunsu rizomlu çok yıllık bir çalıdır ve rizomları dikey veya yatay, pülvinattır. Gövde kısa, en fazla 6 cm boyunda, çok dallıdır ve kuvvetli bir şekilde odunlaşmıştır. Gövdenin dalları dik bir yapıya sahiptir ve tamamen tüysüzdür. Gövde 3 köşeli olup, kabuğu pürüzsüz ve olgunlaştığında gri renkte olur. Yapraklar 3 boğumlu olup, (5,5-)4,5 × 2,0(-2,5) mm boyutlarındadır. Yapraklar obovat ve etli bir yapıya sahiptir. Yaprakların üst yüzeyi yeşil, alt yüzeyi glokoz olup, belirgin tek damarlıdır. Yapraklar saplıdır ve sapı 1,5 mm uzunluğunda olup, olgunlaştığında koyu kırmızı veya siyah renkte olur. Yaprakların ucu yuvarlak, kenarı tam ve tabanı dar kuneattır. Laminar siyah glandlar belirgindir. Çiçeklenme 1 çiçekli olup, terminaldir. Brakteoller 1 veya değil, 1-1,5 mm uzunluğunda, doğrusal ve submembranözdür. Çiçeklerin çapı yaklaşık 15-20 mm'dir. Sepaller 5 adettir, yeşil renkte olup, 2-5,5 × 0,6-1,5 mm boyutlarındadır; eşit ya da az eşit, lanseolat, çizgili, apeksi akut, tepeye doğru 1 ya da 2 punktiform siyah bezeli, kenarı her iki tarafta 3-5 kırmızımsı bezeli, arka tarafı belirgin 3-5 kırmızımsı damarlıdır. Petaller 5 adettir, parlak sarı renkte olup, kalıcıdır; obovat-oblanseolat ya da ovat, 8,5-10 × 2-3 mm, apeksi yuvarlak, kenarı tam, eglandulardır. Stamenler 40-55 adettir ve en uzunu 5-9 mm'dir. Pistil 1 adettir, 3 valvli, nadiren 4 valvli olup, 5-7 mm uzunluğunda ve sarıdır. Stigma; punktat, kırmızımsıdır. Stilus 3 nadiren 4 adettir ve 3-4,5 mm uzunluğunda olup dışa doğru yayılır. Ovaryum 1,75-3,0 × 1-1,5 mm boylarında, dar, ovoid ve akuttur. Kapsül 3,5-5,5 × 2-3,5 mm boyutunda olup, oval şekildedir. Tohumlar koyu kahverengi, 1,5-1,9(-2) mm uzunluğunda ve karinalıdır [45].

Bitkinin bulunduğu seksiyon: Triadenioides

Çiçeklenme Zamanı: Genellikle Haziran sonu-Temmuz aylarındadır.

Yetişme Ortamı ve Yükseklik: 1600-2100 m yükseklikte kalkerli veya kireçtaşlı kayalarda ve kaya çatlaklarında yetişir.

Türkiye'deki Yayılışı: Batı Toros Dağları'nın uzantısı olan Dedegöl Dağları'nın güney ve güneydoğusuna (Çürük Dağı) lokal endemiktir.



Şekil 2-6 : *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran Türünün Türkiye'deki Yayılışı

2.3. Kimyasal Bölüm

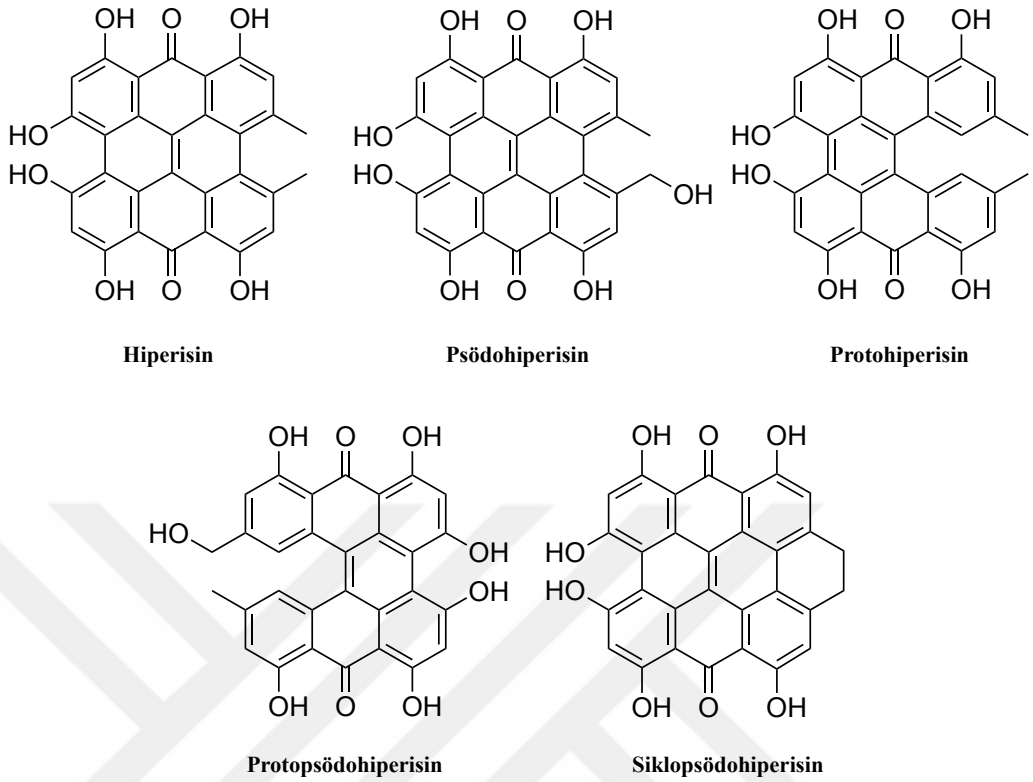
1830 yılında, Buchner tarafından gerçekleştirilen hiperisin adlı bileşik üzerinde yapılan çalışmalardan günümüze kadar geçen yaklaşık 200 yıllık süreçte; yalnızca *H. perforatum* türünün değil; aynı zamanda Hypericaceae familyasına ait pek çok türün kimyasal içeriğine dair çeşitli çalışmalar yapılmış, majör bileşikler tanımlanmış ve tanımlanan bileşiklerin bitkilerin biyoaktivitelerine olası katkıları araştırılmıştır.

Bu süreçte, çalışmalara konu olan başlıca tür *H. perforatum* türü olmuş; yapılan sayısız çalışmanın yanı sıra bu türün tedavi edici özellikleri sebebiyle, çeşitli regülasyonlarda kabul görmüş ve monografları yayınlanmıştır [13]. Bu çalışmalar ile, *H. perforatum* türünün içeriğinde bulunan; diantron türevleri, floroglusinol türevleri, flavonoitler, fenilpropanoidler, tanenler, ksanton türevleri ve terpenik bileşiklerin yapıları aydınlatılmış, kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır [15]. *H. perforatum* türünün bilinen kimyasal içeriği Tablo 2-1'de verilmiştir [46-50].

Tablo 2-1 : *H. perforatum* Türünün Kimyasal İçeriği

Madde Grubu	Madde Adı	Miktarı
Naftodiantronlar	Hiperisin, psödohiperisin, protohiperisin, protopsödohiperisin, siklopsödohiperisin	%0,03-0,4 (Psödohiperisin miktarı hiperisine göre 2-4 kat daha fazla)
Floroglusinol Türevleri	Hiperforin, adhiperforin, furanohiperforin	%0,2-4 (bitkisel drog yaşına bağlı olarak değişir)
Flavonoitler	Flavonoller (kempferol, kersetin, mirisetin), Flavonlar (luteolin), Kersetin glikozitleri (hiperozit, rutin, izokersitrin, kersitrin) Kempferol glikozitleri (kempferol 3-*O*-glukozit, kempferol 3-*O*-rutinozit) Biflavonlar (I3,II8-Biapigenin, Amentoflavon) Flavanonlar (kateşin, epikateşin)	%2-4
Antosiyanidinler	Siyadin 3-*O*-glukozit, Siyanidin 3-*O*-ramnozit	-
Proantosiyanidinler	Prosiyanidinler A2, B1, B2, B3, B5, B7, C1	%6-15 (Oligomerik proantosiyanidin içeriği 8-37 mg/g)
Fenil Propanoidler	kafeik asit, klorojenik asit, *p*-kumarik asit, kriptoklorojenik asit, ferulik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, neoklorojenik asit, protokateşik asit, vanilik asit	%10
Ksantonlar	1,3,6,7-tetrahidroksiksanton, mangiferin, kielkorin, paksaksanton, 1,6-dihidroksi-5-metoksi-4' ,5'-dihidro-4',4',5'-trimetilfrurano-(2',3':3,4)-ksanton, 4,6-dihidroksi-2,3-dimetoksiksanton	Eser miktarda
Uçucu Yağ	Ana bileşikler: 2-metilokta, α-pinen; Türkiye kökenli örneklerde α-thujen, β-karyofillen, α- ve β-selinen, karyofillen oksit; İran kökenli örneklerde α-pinen, β-pinen, 5-metil-undekan, β-ocimen, 2-metil-dekan, undekan, aromadendren, germakren-D, α-selinen; Yunanistan'dan örneklerde α-pinen ve 2-metiloktan	%0,07-0,25
Diğer Bileşikler	Amino asitler, pektinler, yağ asitleri, ß-sitosterol, vitaminler, organik asitler, polisakkaritler	-

2.3.1. Diantronlar ve Fenantroperilen Kinonlar



Şekil 2-7 : Naftodiantron Türevleri

Diantronlar, iki antron biriminin tek veya çift bağ ile birbirine bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca, bazı diantronlar benzen halkalarına bağlanarak fenantro [1,10,9,8-*opqra*] perilen-7,14-dionlar (naftodiantronlar) gibi birleşik aromatik hidrokarbon analoglarının oluşumuna neden olur [15]. Hiperisin (1,3,4,5,8,13-heksahidroksi-10,11-dimetilfenantro [1,10,9,8-*opqra*] perilen-7,14-dion veya 4,5,7,4',5',7'-heksahidroksi-2,2'-dimetilnaftodiantron, $C_{30}H_{16}O_8$, m.a. 504 g/mol), özellikle *H. perforatum* olmak üzere *Hypericum* türlerinde bulunan önemli bir diantron türevidir ve belirgin acı bir tada sahip kahverengimsi siyah bir toz formundadır [51,52]. 1830 yılında Buchner, hiperisini bir pigment olarak tanımlamış, daha sonra Cerny 1911 yılında bu maddeye hiperisin adını vermiştir [53,54]. Ancak, molekülün kimyasal yapısı; bundan 11 yıl sonra, Brockmann ve çalışma arkadaşlarının, hiperisinin ilk kez izole edilmesiyle sonuçlanan çalışmasıyla aydınlatılmıştır [54].

Hiperisin ve psödohiperisin, metabolik öncülleri olan protohiperisin ve protopsödohiperisin ile birlikte, naftodiantronlar olarak bilinen organik bileşikler sınıfına aittir [47,55]. Bu naftodiantron türevleri, bitkinin özellikle çiçeklerinde, genç saplarında ve yapraklarında bulunan küçük koyu renkli bezelerde yer alır [52,56]. Sırasıyla hiperisin ve

psödohiperisinin biyosentetik öncülleri olarak kabul edilen protohiperisin ve protopsödohiperisin, ışığa maruz kaldıklarında okside olarak hiperisin ve psödohiperisine dönüşürler. Ayrıca, psödohiperisinin siklopsödohiperisine de dönüşebileceği bilinmektedir [55].

Tüm bunlara ek olarak; dördü *H. perforatum* türünüden [(+)-(S)-skyrin-6-O-β-D-glukopiranozit, (+)-(S)-skyrin-6-O-β-D-ksilopiranozit, (+)-(S)-skyrin-6-O-α-L-arabino furanozit ve (+)-(R)-skyrin-6-O-β-D-glukopiranozit] [57], biri ise *H. sampsonii* türünden [(+)-(R)-skyrin-6-O-β-D-ksilopiranozit] [58] olmak üzere beş bisantrakinon glikoziti de tanımlanmıştır.

Hiperisin ve türevleri, *Hypericum* cinsinin karakteristik metabolitleri olup; özellikle *H. boissieri, H. barbatum, H. rumeliacum* ve *H. perforatum* türlerinda yüksek olduğu bilinirken, mevcut veriler bazı türlerin da hiperisin içermediğini göstermektedir. Hiperisin miktarı, bitkinin farklı organlarında (özellikle gövde, yaprak ve çiçeklerde), bitki türüne, büyüme aşamasına ve yetiştiği coğrafi bölgeye (rakım vb.) bağlı olarak değişiklik göstermektedir [59,60].

Bunun yanı sıra, hiperisin sadece bitkisel kaynaklarda değil, hayvanlarda ve bazı endofitik mantar türlerinde de bulunmuştur. Örneğin, Avustralya lac böceklerinde, mavi-yeşil kirpikli *Stentor coeruleus*'da [61] ve *Canariomyces subthermophilus* gibi mantar türlerinde de hiperisine rastlanmıştır [62,63]

Hiperisinin klinik uygulamalardaki önemi nedeniyle, ilaç sektöründe hiperisine olan talebin artması beklenmektedir. *H. perforatum*'da fitokimyasallar, özellikle de hiperisin üretimini artırmak amacıyla bitki hücre ve organ kültürleri tasarlanmıştır. Hücre, kallus, sürgün, bitkicik ve adventif kök kültürleri gibi biyoteknolojik yöntemler hiperisin üretimi için araştırılmış ve pilot ölçekte çalışmalar yapılmıştır [59,64]. Bu tür araştırmalar, hiperisin üretimini yapay olarak gerçekleştirmek için sağlam bir uygulama temeli sunmuştur.

2.3.2. Floroglusinoller

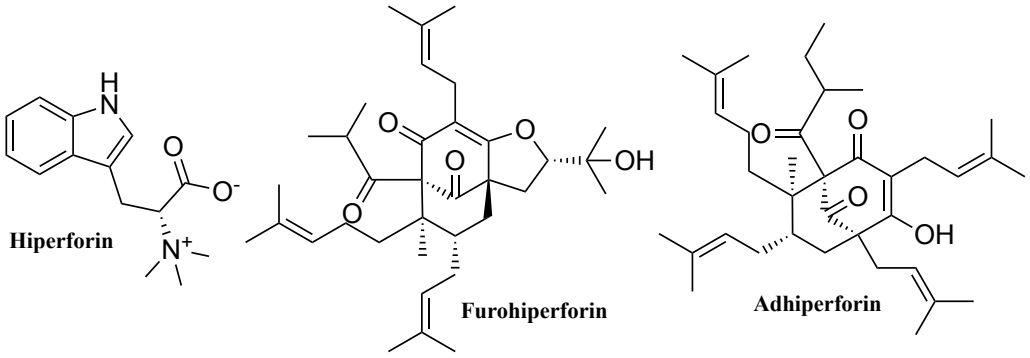
Floroglusinoller polifenolik bileşiklerdir ve kimyasal yapıları, tautomerik form olan 1,3,5-trihidroksibenzen (THB) ile karakterize edilir [65]. Floroglusinol türevleri, genellikle THB biriminin aromatik karbonlarına bağlı alkil veya açil gruplarına sahip olup, bu yapı ek siklizasyon ve oksidasyon reaksiyonlarına olanak tanır. Bitkiler,

mikroorganizmalar ve deniz organizmaları gibi çeşitli kaynaklarda yaygın olarak bulunan bu bileşikler, farklı iskelet yapıları gösterebilmektedirler [65-67]. Bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile; *Hypericaceae*, *Euphorbiaceae*, *Aspidiaceae*, *Compositae*, *Rutaceae*, *Cannabinaceae* gibi çeşitli familyalara ait çeşitli bitkilerden [65] bini aşkın floroglusinol türevi bileşik izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır [66,67]. Öte yandan, izole edilen bu bileşiklerin yarısından fazlasının *Hypericum* türlerinden elde edildiği bilinmektedir.

H. perforatum türünden izole edilen ilk floroglusinol türevi olan hiperforin, 1971 yılında Gurevich ve arkadaşları tarafından bitkinin majör bileşiği olarak tanımlanmış ve izole edilmiştir [68,69]. Hiperforinin, *H. perforatum*'un antidepresan etkisinden sorumlu majör bileşik olarak önerilmesinden bu yana geçen sürede, bilim insanları farklı *Hypericum* türlerinden çeşitli doğal floroglusinolleri keşfetmeye ve izole etmeye odaklanmıştır [70,71].

İzole edilen bu floroglusinol türevleri; genellikle yan zincirler içerir ve açil, -OH, -OMe, prenil, geranil ve siklik yapıda poliprenil gibi çeşitli grupları taşır. Yinelenen hücresel reaksiyonlar, prenil ve geranil gruplarının yeniden düzenlenmesine yol açarak, bazı yeni ve oldukça sıra dışı karmaşık halka sistemlerinin oluşumuna neden olur [15]. Floroglusinol türevleri, yapısal özellikleri göz önünde bulundurulduğunda; hiperforin türevleri, sampsonionlar, rottlerin tipi bileşikler, spirosiklik floroglusinoller, basit benzofenonlar ve basit floroglusinol türevleri olarak beş alt sınıfta incelenebilir [15,72].

2.3.2.1. Hiperforin Türevleri



Şekil 2-8 : Hiperforin Türevi Floroglusinoller

Hiperforin, bisiklik poliprenillendirilmiş açilfloroglusinol türevi olup, *H. perforatum*'un çiçekleri ve yapraklarında bulunan majör ve lipofilik bir bileşiktir. Bu bileşik kararsızdır ve oksidatif bozunmaya yatkınlığı, farmakolojik aktivitesinde değişikliklere yol açar. Hiperforinin bu kimyasal kararsızlığı, uzun süre boyunca kesin

farmakolojik değerlendirmesini engellemiş olsa da [73]; bu sorunun teknolojik gelişmelerle aşılmasının ardından, hiperforinin özellikle antidepresan etkisi başta olmak üzere, antitümör, antidemans, antidiyabetik ve antienflamatuar gibi pek çok etkisi son yıllarda keşfedilmiştir [74]. Hiperforinin biyoaktivite çeşitliliği hiperforin türevlerine olan ilgiyi de beraberinde getirmiştir.

Genel olarak, *Hypericum* türlerinden izole edilen hiperforin türevlerinin çoğu, yapısal olarak birbirine benzeyen kafes benzeri kimyasal yapılardan oluşan özgün bir aileyi temsil eder. Bu kimyasal yapılar, çoğunlukla floroglusinol çekirdeğinin keto formundaki karbonil gruplarına *orto* konumda oluşma eğilimindedir ve bu sayede prenil ve geranil grupları yeniden düzenlenerek beş veya altı üyeli halkalar oluştururlar [15].

H. perforatum'dan, antidepresan aktiviteye sahip hiperforinin izolasyonunu; analoğu adhiperforin [75] ile furohiperforin, 33-deoksi-33-hidroperoksi-furohiperforin, oksepahiperforin ve 8-hidroksi-hiperforin-8,1-hemiasetal adlı dört oksijenlenmiş hiperforin türevi bileşiğin izolasyonu takip etmiştir [76,77]. Bunların yanı sıra; pirano[7,28-*b*] hiperforin, (2R,3R,4S,6R)-6-metoksikarbonil-3-metil-4,6-di(3-metil-2-butenil)-2-(2-metil-1-oksopropil)-3-(4-metil-3-pentenil)siklohekzanon ve (2R,3R,4S,6S) -3-metil-4,6-di(3-metil-2-butenil)-2-(2-metil-1-oksopropil)-3-(4-metil-3pentenil)siklo-hekzanon olarak tanımlanan üç hiperforin analoğu da tanımlanmıştır [78].

Madabushi ve arkadaşları, 2006 yılında hiperforinin sitokrom p450 (CYP3A4) enzim inhibitör aktivitesini keşfetmiş [79]; aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise benzer etkilere sahip furoadhiperforin, furoadhiperforin izomer 1 ve furoadhiperforin izomer 2'nin izolasyonu gerçekleşmiştir [80]. *H. perforatum* var. *angustifolium*'dan 2008 yılında furoadhiperforin izomerleri A ve B ile 27-epifurohiperforin izomer 1 de tanımlanmıştır [81].

Günümüze kadar çeşitli türlerdan izole edilerek tanımlanan pek çok hiperforin türevi vardır.

H. scabrum, hiperforin türevleri açısından zengin bir kaynaktır [67]. Hiperibon A-L [81,82], hiperskabrin A-C [83], 17R,18-dihidroksi-furohiperforin, hiperskabrin L [84], furoadhiperforin izomeri 2A ve 2B [85], hiperibrin A-D [86], hiperskabron A-I [87], hiperskabron J-M [88] hiperskabin D-L [89] ve 5,5-spiroketal grubu taşıyan hiperskabin A-C [90] gibi floroglusinol türevleri *H. scabrum'*dan izole edilerek tanımlanmıştır.

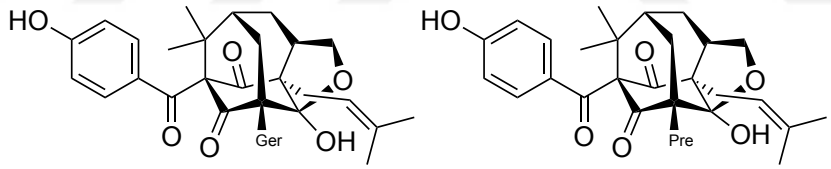
Hiperforin türevlerince zengin diğer türler olarak ise *H. sampsonii* ve *H. attenuatum* kabul edilebilir.

*H. sampsonii'*den izole edilen sampsonion K-P, klusianon, 7-*epi*-klusianon [91,92], hipersampson F-R [93-98], hipersampsin H-M [99] gibi bileşikler tanımlanırken; *H. attenuatum*'dan ise attenuatumion B ve C [100], hiperattenin A-E, propolon A [101] bileşikleri izole edilmiştir.

Ayrıca; *H. papuanum*'dan izole edilen papuaforin A-E [102], 1'hidroksialibinon A-D, enaimeon A-C [102]; *H. ascyron'*dan izole edilen hiperaskirin A-G [103] gibi bileşikler de bu grupta yer alır.

Hiperforin türevleri, *Hypericum* türlerinden tanımlanan floroglusinol türevlerinin önemli bir yerini kaplar. Bu bileşiklerin yanı sıra, çeşitli türlerden izole edilmiş pek çok floroglusinol türevi keşfedilmiş, her geçen gün yenileri de keşfedilmeye devam etmektedir [15,67,104].

2.3.2.2. Sampsonion Türevleri



Sampsonion A **Sampsonion B**

Şekil 2-9 : Sampsonion Türevi Floroglusinoller

Sampsionlar, ağırlıklı olarak Çin tıbbında kullanılan *H. sampsonii* türünden izole edilmiştir ve bu bileşikler, dört halkalı kafes benzeri özgün iskeletlere sahiptir. Sampsionların yapısal çeşitliliği, prenil ve geranil gruplarının farklı yerleşiminden ve B halkasındaki hidroksi grubundan kaynaklanır. Bu durum, yeni iskeletlerin oluşmasına yol açan çeşitli yeniden düzenlemelere olanak tanır [15,105].

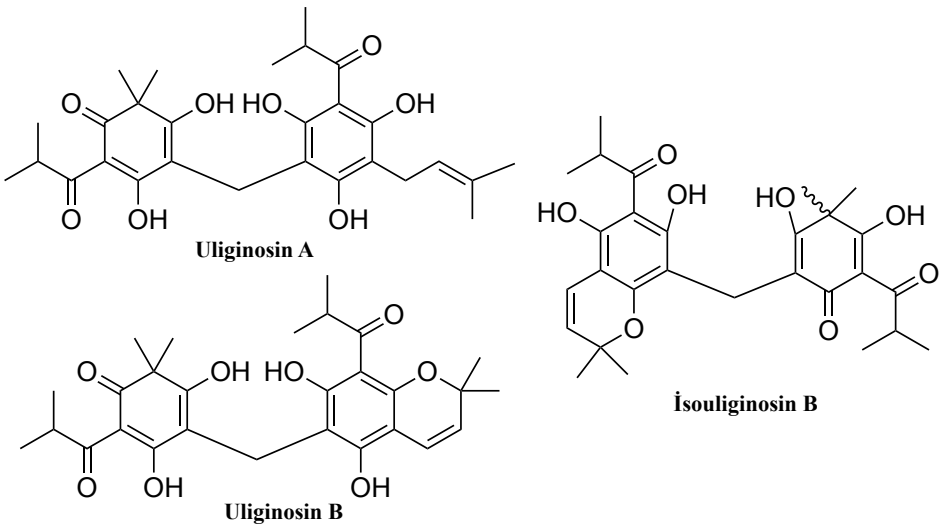
1998 yılında Hu ve arkadaşlarının *H. sampsonii* türünün toprak üstü kısımlarından izole ettikleri ve tanımladıkları sampsonion A ve B adlı bileşiklerin [106] hemen ardından, keşfedilen diğer sampsonion analogları sampsonion C-J'de aynı bitkiden izole edilerek tanımlanmıştır [91,92]; bu gelişmeleri hipersampson A-E [107], hipersampsin G, hipersampson G, hipersampson I-Q, hipersampson S, sampsonion R

[95,108,109] ve hipersampsin N-O adlı bileşiklerin izolasyonu takip etmiştir [110]. Ayrıca, hipersampsin A-D, plukenetion B, hipersampsin tetrasiklo-[6.3.1.1^{3,10}.0^{3,7}]tridekan iskeleti ile ve biyogenetik olarak ilişkili iki türev olan Hyperisampsin E ve F de izole edilmiştir [111].

2004 yılında *H. perforatum* türünden izole edilen ve perforatumon olarak adlandırılan molekül [112]; Yang ve arkadaşlarının *H. henryi* ile yaptığı çalışmada, izole edilerek incelenmiş ve bunun bir sampsonion türevi olduğu görülerek adı hipenron A olarak revize edilmiştir. Aynı çalışmada hiphenron analogları hiphenron B-Q da tanımlanmıştır [113].

Tüm bu bileşiklerin yanı sıra; *H. erectum'*dan otogirinin A-C [114]; *H. attenuatum*'dan attenuatumion A e D [100], hiperattenin F-I, peroksisampson B [115], hiperattenin L-M [116]; *H. subsssile*'den hipersubon A-C [117] ve hipersubon D-H [118]; *H. coaherens'*den bisiklik [5.3.1] hendekan çekirdeğine sahip hiperkohin [119] ve *homo*-adamantil türevleri hiperkohon A-C [120]; *H. uralum*'dan bisiklo[3.3.1]nonan-2,4,9-trion çekirdeğine sahip hiperuralon A-H [121]; *H. hookerianum'*dan hookerion A-Q [122,123]; *H. scabrum'*dan hiperibon K [124], *H. androsaemum'*dan hiperandron A [125], *H. acmosepalum'*dan hiperakmosin E-G [126], *H. pseudohenryi'*den hipsödohenron A-C [127], psödohenon A-G [128] ve *H. wilsonii*'den kumilsinol A-I [129], wilsonglusinol A-C [130], hipersonin A-D [131] adlı bileşikler izole edilerek tanımlanmıştır.

2.3.2.3. Rottlerin Tipi Floroglusinoller



Şekil 2-10 : Rottlerin Tipi Floroglusinoller

Rottlerin tipi bileşikler, floroglusinol ve filisinik asit birimlerinin metilen köprüsü ile bağlandığı iskelet yapıları içerir ve bu bileşiklerin iki karbosiklik halkasına asetil, n-propionil, izobutil veya 2-metilbutil fonksiyonel grupları bağlıdır. Bu bileşikler, *Hypericum* cinsinin Brathys ve Trigynobrathys seksiyonlarında bulunan bitkilerin komponentleri olarak karşımıza çıkar. Bu bileşikler, *H. perforatum*'daki başlıca floroglusinoller arasında yer alır [15,132].

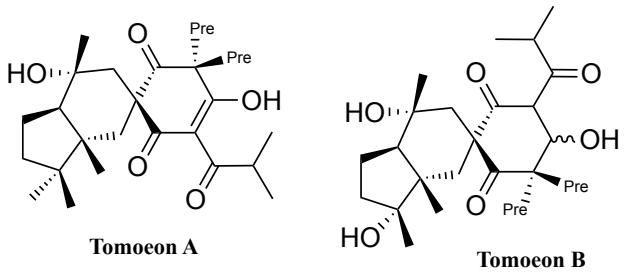
Genellikle, floroglusinol biriminin bir parçası olarak bir benzopiran halkası iskeleti bulunur ve C-prenil yan zinciri filisinik asitte, floroglusinol biriminde ya da her ikisinde de yer alabilir veya benzopiran halkasına bağlanmış olabilir. Floroglusinol birimine bağlı O-prenil, C-geranil ve benzoil fonksiyonel gruplarının varlığı ise daha nadirdir [132,133].

1968 yılında ilk defa *H. uliginosum*'dan izole edilen uliginosin A, B [134] ve izouliginosin; bu tür haricinde *H. andinum, H. laricifolium, H. brevistylum* [15,132] gibi çeşitli türlerin de kimyasal içeriğinde bulunduğunu gösteren çalışmalar, literatürde kayıtlıdır.

1988 yılında ise japonisin A-D adlı bileşikler *H. japonicum*'dan izole edilmiş [135]; bunu sarothralen A-D, sarotralin, sarotralin G [136], saroaspidin A-C [137] ve hiperjaponikol A-D [138]'nin tanımlanması takip etmiştir.

H. drummondii'den izole edilen drummondin A-F, albaspidin AA, albaspidin PP [139,140] ve izodrummondin C-D [141]'nin yanı sıra; *H. andinum*'dan elde edilen andinin A [142], *H. austrobrasiliense'*den elde edilen austrobrasilol A-B ve izoaustrabrasilol B [104], *H. brasiliense*'den izole edilen hiperbrasilol A-C, hiperlarisifolin, izohiperbrasilol B ve hiperbrasilol B'nin bir izomeri de tanımlanan diğer rottlerin tipi floroglusinollerdir [143,144].

2.3.2.4. Spirosiklik Floroglusinoller



Şekil 2-11 : Spirosiklik Floroglusinoller

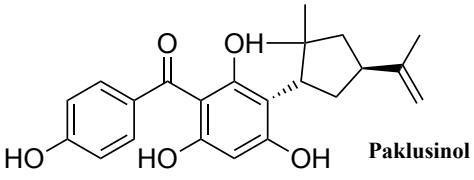
Doğal olarak meydana gelen spirosiklik floroglusinoller, 6/6/5 trisiklik spiro halka sistemleriyle ayırt edilen ve floroglusinol türevlerinin özel bir alt grubunu oluşturan bileşiklerdir. Bu bileşikler, karmaşık kimyasal yapıları ve dikkat çekici biyolojik aktiviteleri nedeniyle kimya ve farmakoloji alanlarında büyük ilgi uyandırmıştır [15,145].

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, *H. ascyron* türünün spirosiklik floroglusinollerce zengin olduğu görülmüştür. Bu türün spirosiklik floroglusinolleri üzerine yapılan ilk çalışma, tomoeon A-H adlı bileşiklerin izolasyonu ile sonuçlanırken [146], ileri çalışmalar ile hiperaskiron A-H [147] ve hunasiynol A–J [148] adlı bileşikler tanımlanmıştır.

H. cinense'den izole edilen siklopenta-1,3-dion yapısı taşıyan biyouanagiol adlı bileşiğin [149] yanı sıra çiperikumin A-D [150] bileşikleri tanımlanmıştır. Ayrıca, çiperikumin E de *H. riparium'*dan izole edilerek tanımlanırken [151]; *H. henry'*den de hiperhenon G-I adlı bileşikler tanımlanmıştır [152].

Öte yandan *H. perforatum*'dan da spirohipolakton A adında bir spirosiklik floroglusinol türevi tanımlanmıştır [153].

2.3.2.5. Basit Benzofenonlar



Şekil 2-12 : Basit Benzofenon Türevi Floroglusinol Bileşiği Paklusinol

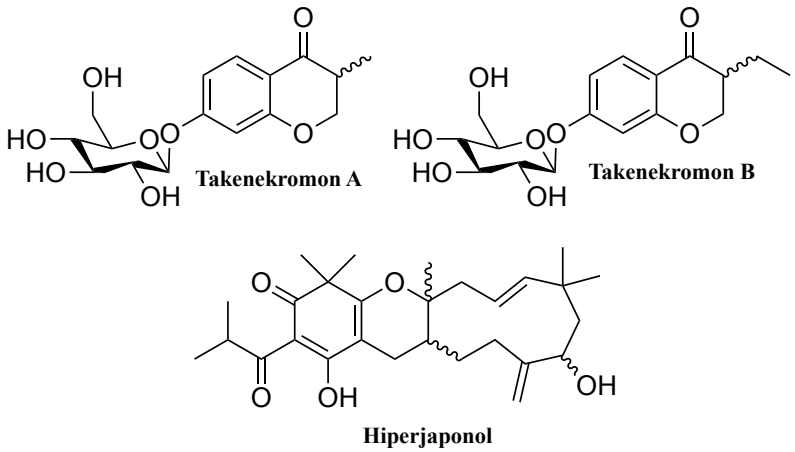
1998 yılında, Ishiguro ve arkadaşlarının *H. patulum* türünün hücre süspansiyon kültüründen izole ettikleri benzofenon türevi bir floroglusinol bileşiği olan paglusinol adlı

bileşik tanımlanmıştır [154]. Yaşanan bu bilimsel gelişmeden günümüze kadar seksenden fazla basit benzofenon türevi floroglusinol bileşiği tanımlanmıştır. Basit benzofenonlar, *Hypericum* cinsi bitkilerden izole edilen bir başka floroglusinol türevleri sınıfıdır. Bu basit benzofenonların birçoğu, benzoil grupları içerir ve genellikle şeker birimleri, prenil veya geranil gibi subsituentler ile yer değiştirmiştir [15].

Basit benzofenonların izolasyon çalışmalarında en çok ilgiyi *H. sampsonii* türü görmüştür. Bu tür üzerinde yapılan çalışmalar; norsampson A–D, norhipersampson A, fenil(2,4,6-trihidroksi-3-(2-hidroksi-7-metil-3-metilenokta-6-en-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil)metanon [155], sampbenzofenon A–G [156], Kirospefisik ayırma yöntemiyle elde edilen (+)- sampsonin A ve B ve (–)-sampsonin A ve B [157], 4-geraniloksi-2-hidroksi-6-isopreni loksibenzofenon [158], (E)-(2,6-dihidroksi-4-((7-hidroksi-3,7-dimetilokt-2-en-1-il)oksi)fenil)(fenil)metanon ve (E)-(2,6-dihidroksi-4-((5-hidroksi-3,7-dimetilokta-2,7-dien-1-il)oksi)fenil)(fenil)metanon [58] bileşiklerinin izolasyonuyla sonuçlanmıştır.

H. sampsonii'nin yanı sıra; *H. patulum'*dan hiperpatulon E, hiperpatulol A-B [159]; *H. annulatum*'dan *O*-glukozit yapıdaki hiperikofenozit, annulatofenonozit ve asetilannulatofenonozit [160] *H. pseudopetiolatum* var. *kiusianum*'dan *O*-ramnozit yapıdaki petiolin F-I [161], *H. henryi'*den hiperhenon K-J [152], *H. beanii'*den hiperbeanol A-D [162] ve hiperkohon G [163], *H. ascyron'*dan noraskironon A-C [164] gibi moleküller de tanımlanmıştır.

2.3.2.6. Basit Floroglusinol Türevleri

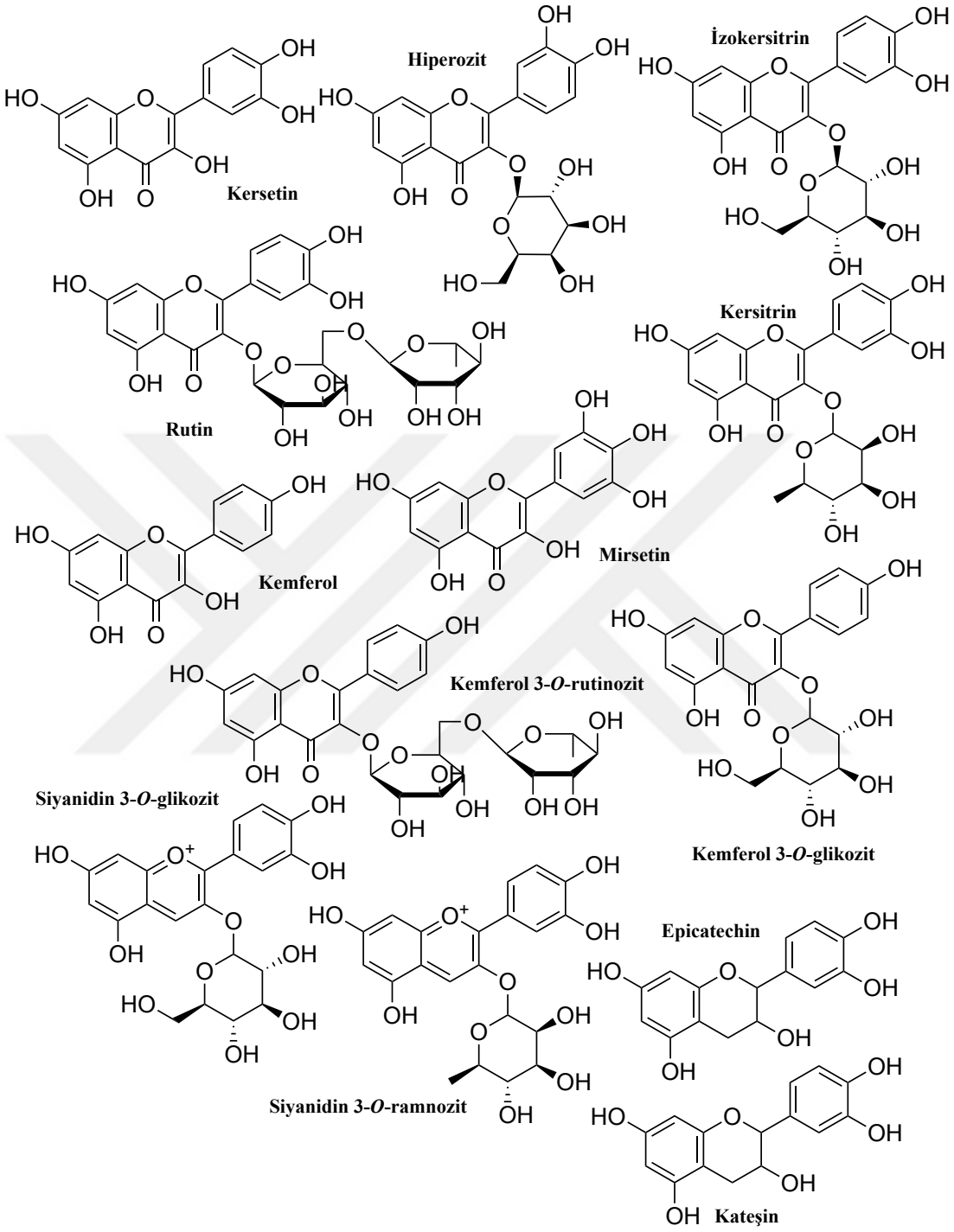


Şekil 2-13 : Basit Floroglusinoller

Basit floroglusinoller, floroglusinol çekirdeğindeki *orto*-fenolik hidroksi grubu ile C-prenil yan zincirinin siklizasyonu ile biyosentezlenirler [15] ve yapılarında genellikle izovaleril, metibutiril, izobutiril, asetil veya benzoil gibi substitientler taşırlar [72].

H. faberi türünden izole edilen, nadir rastlanan stiren substitüenti taşıyan faberion A-D [165]; *H. sikokumontanum*'dan izole edilen takanekromon A-B ve takanekromanon A-C [166], *H. japonicum*'dan izole edilen 5,7-dihidroksi-2-(1-metil-propil)-kromon-8-β-D-glukozit ve 5,7-dihidroksi-2-izopropil-kromon-8-β-D-glukozit [167], *H. erectum*'dan izole edilen erekrisin A-E [168], *H. pseudopetiolatum* var. *kiusianum'*dan izole edilen petiolin A-B [169] ve petiolin E [170] *H. lissophleus*'dan izole edilen (2R,3R)-5,7-dihidroksi-2,3-dimetil-6-(3-metilbüt-2-en-1-il)kroman-4-on [171], *H. polyanthemum*'dan izole edilen 5,7-dimetoksi-2,2-dimetil-benzopiran (432), 7-hidroksi-6-izobütirol-5-metoksi-2,2-dimetil-benzopiran ve 5-hidroksi-6-izobütirol-7-metoksi-2,2-dimetil-benzopiran [172] gibi kroman, kromen ve kromanon yapısındaki bileşikler; *H. japonicum'*dan izole edilen hiperjaponol A-G gibi seskiterpen yapısı taşıyan bileşikler [173]; aynı türden izole edilmiş hiperjapon A-E [174] ve hiperjapon F-I [175] gibi terpenoit polimetillenmiş açilfloroglusinol türevleri; *H. lanceolatum*'dan izole edilen selansin A-I [176] gibi trisiklik açilfloroglusinol türevleri ve *H. olympicum*'dan izole edilen olimpisin A-F [177] gibi basit floroglusinol çekirdeği taşıyan bileşikler; *Hypericum* türlerinden tanımlanan basit floroglusinollere örnektir.

2.3.3. Flavonoitler



Şekil 2-14 : Flavonoitler

Latince'de "sarı" anlamına gelen "flavus" kelimesinden türeyen "Flavonoit" terimi, tutarlı olmayan fenolik yapılara sahip, suda çözünebilen doğal maddelerden oluşan geniş bir polifenolik bileşik ailesini temsil eder [178]. Bitkilerde yaygın olarak bulunan

flavonoitler; meyveler, çiçekler ve yapraklara turuncu, mavi ve mor renklerinin oluşmasını sağlar [179].

Fransız paradoksu olarak bilinen, Akdeniz popülasyonlarında yüksek doymuş yağ alımına rağmen kırmızı şarap tüketimi ile ilişkilendirilen düşük kardiyovasküler ölüm oranının keşfinden sonra fenolik bileşiklere ilgi artmış; artan bu ilgi ile günümüze kadar sekiz binden fazla flavonoit türevi de izole edilmiştir [179,180].

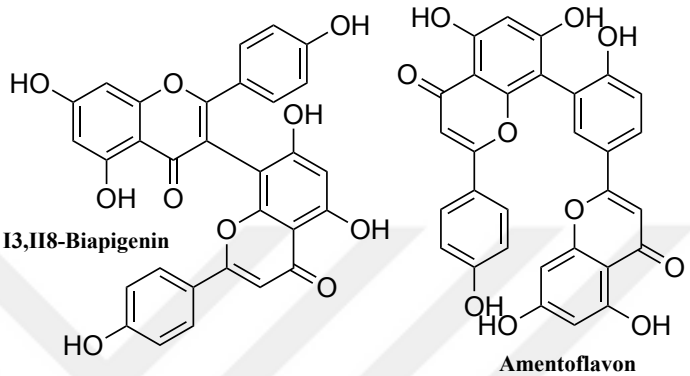
60 yıl öncesine kadar flavonoitlerin etki mekanizmaları hakkında çok az bilgiye sahip olunmasına rağmen, bitkisel türevlerin geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. 1930'da portakallardan izole edilen ve başlangıçta yeni bir vitamin sınıfına ait olduğu düşünülen maddenin (P vitamini), bir flavonoit türevi olduğu anlaşıldıktan sonra bu maddeye "rutin" adı verilmiş; flavonoitlerin bireysel olarak izole edilip etki mekanizmalarının incelenmesine yönelik araştırmalar da daha önemli bir hale gelmiş ve hız kazanmıştır [179,181].

Flavonoitler; C6-C3-C6 karbon iskeletine sahip olup, fenilbenzopiran fonksiyonel grubu içeren bir yapıya sahiptirler. Flavonoitlerin temel yapısı aglikon formundadır. Yapılarında, benzen halkasıyla birleşmiş altı üyeli bir halka bulunur ve bu halka ya α-piron (flavanonlar ve flavonoller) formunda ya da bunun dihidro türevi şeklinde olabilir. Flavanonlar, flavonollerden, 3. pozisyonda hidroksil grubunun bulunmaması ve C2-C3 çift bağının yokluğu ile ayırt edilirler. Farklı flavonoit sınıfları genellikle farklı pozisyonlarda (2, 3, 3', 4', 5, 5' ve 7) hidroksillenmiş olabilir. Karbonhidratlar (D-glukoz, L-ramnoz, glukoramnoz, galaktoz veya arabinoz) genellikle 3 veya 7 pozisyonunda glikozidik bağlanma ile yer alırlar [181,182].

Kersetin 3-*O*-galaktozit, *H. perforatum'*dan 1937 yılında izole edilmiş ve bu çalışmada bitkinin majör bileşiği olarak tanımlanmış "hiperisin" olarak isimlendirilmiştir. Bitki üzerinde yapılan ileri çalışmalar neticesinde, izole edilen bu bileşiğin bir flavonoit türevi olduğu görülmüş ve bu yanlış isimlendirme düzeltilerek moleküle "hiperozit (hiperin)" adı verilmiştir [183]. Hiperozitin keşfinden, *Hypericum* türleri için karakteristik moleküller olan biflavonoit yapıdaki I3–II8 biapigenin ve I3'–II8 biapigenin'in [184] keşfine kadarki elli yıllık süreçte pek çok flavonoit türevinin varlığı da kanıtlanmıştır [183].

Flavonoitler, *Hypericum* türlerinin önemli bir sekonder metabolit grubunu oluşturur ve bu türlerin özellikle yapraklarında ve çiçeklerinde yaygın olarak bulunur. *Hypericum* türlerinde en sık karşılaşılan flavonoitler arasında; flavonoller (kempferol,

kersetin, hiperozit), biflavonoitler (I3–II8 biapigenin, amentoflavon), flavonol glikozitleri (hiperozit [kersetin 3-*O*-galaktozit], rutin [kersetin 3-*O*-rutinozit], guaijaverin [kersetin 3-*O*-arabinozit], kempferol 3-*O*-glukozit, kersitrin [kersetin 3-*O*-ramnozit], kempferol 3-*O*-rutinozit), flavanoller (kateşin, B-tipi proantosiyanidin dimeri, proantosiyanidin trimeri, B-tipi proantosiyanidin dimeri epikateşin, hesperidin, eriodiktiol) ve flavonlar (apigenin, luteolin, luteolin 7-heksositler, apigenin 7-heksozitler) sayılabilir [47,56].



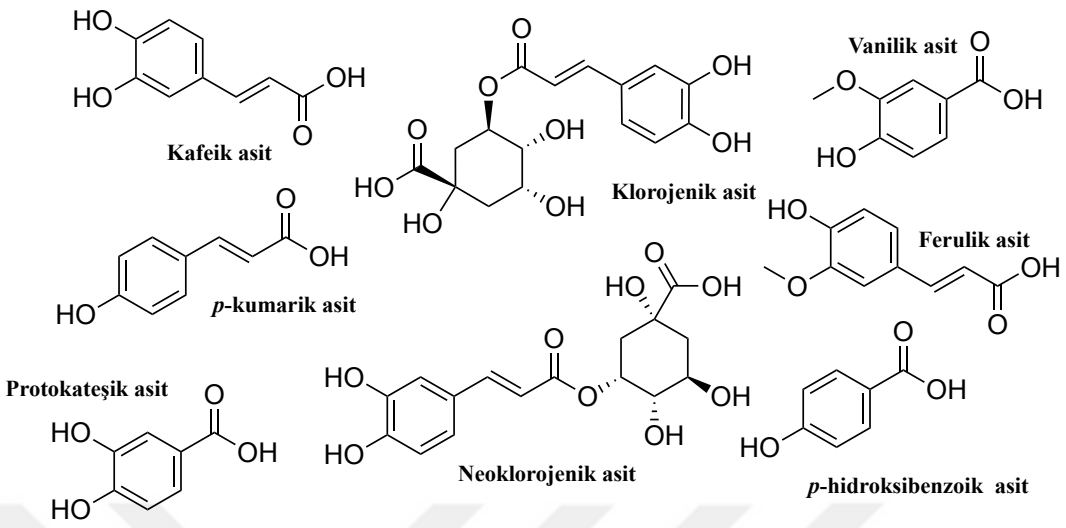
Şekil 2-15 : Biflavonoitler

Hypericum türlerinin içeriğinde bulunan kersetin, hiperozit, kempferol, biflavonoidler gibi çeşitli flavonoitlerin bioaktivitelerini inceleyen sayısız çalışma literatürde kayıtlıdır [179-181,185-190].

Hypericum türlerinin biyolojik etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışmada, HPLC, LC/MS, HPTLC ve kolon kromatografisi gibi çeşitli kromatografik yöntemle, bitkinin içerdiği flavonoitlerin kalitatif ve kantitatif analizi yapılmış; biyolojik etki ile kimyasal içerik arasında korelasyon kurulmuş ve görülen biyolojik etki, hiperozit gibi çeşitli flavonoitlere atfedilmiştir (Bkz. 2.3. Farmakolojik Bölüm).

Bilinen flavonoitlerin yanı sıra; *H. japonicum* türünden izole edilen 2-(3,4-dihidroksifenil)-5-hidroksi-3-metoksi-8,8-dimetil-4H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b′]dipiran-4-on ve (2R,3R)-dihidrokersetin-3,7-O-α-L-diramnozit [191]; *H. monogynum* türünden izole edilen hipermonon E [192]; *H. ascyron* türünden izole edilen izohiperforin [193] gibi yeni keşfedilen flavonoit türevleri de vardır.

2.3.4. Fenilpropanoitler



Şekil 2-16 : Fenilpropanoitler

Fenilpropanoitler iki ana başlık altında incelenebilir. İlk grup, yedi karbon atomlu bir yapıya (C6-C1) sahip olan hidroksibenzoik asitlerdir ve *p*-hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, gallik asit, vanillik asit ve şiringik asit gibi bileşikleri içerir. İkinci grup ise, dokuz karbon atomlu fenilpropanoit yapısına (C6-C3) sahip hidroksisinamik asitlerdir ve bu grupta *p*-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit ve sinapik asit yer alır [194].

Bitki kaynaklı veya sentetik fenilpropanoitler ve türevleri, düşük toksisiteleri ve geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle insan hastalıklarının tedavisinde önemli bir yere sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu bileşikler; antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, antidiyabetik, antikanser, nöroprotektif, böbrek koruyucu, hepatoprotektif, kardiyoprotektif özellikler göstermekte ve fotoyaşlanma ie ilişkili diğer komplikasyonları önleyici etkilere sahip olduğunu gösteren pek çok çalışma literatürde kayıtlıdır [195].

Hypericum türlerinde bulunan çeşitli fenilpropanoidlerden majör fenolik asitin klorojenik asit olduğu görülmüş ve yaygın olarak pek çok türde tanımlanmıştır [29,46,196]. Bunun yanı sıra; farklı *Hypericum* türlerinde varlığı kanıtlanan; ferulik, izoferulik, kripto-klorojenik, neoklorojenik, kinik, *p*-kumarik 3-*p*-kumaroilkinik, *p*-hidroksibenzoik, gallik, kafeik, sinapik, vanillik ve 3-feruloilkinik asit gibi diğer fenolik asitler de tanımlanmıştır [29,46,47,197-199].

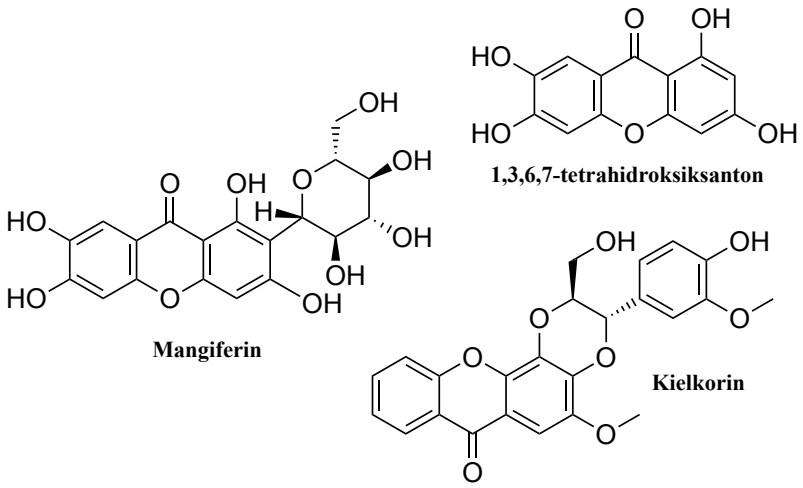
2.3.5. Tanenler

Tanenler, yüksek molekül ağırlığına sahip polifenolik bileşikler olarak sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkilere sahiptir. Bu bileşikler, antienflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip olup, oksidatif stresle mücadele ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korurlar. Ayrıca, tanenlerin özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıkların riskini azaltabileceği belirtilmiştir. Tanenlerin antikanserojenik ve antiproliferatif etkileri de bilinmektedir; bu etkiler, serbest radikal üretimini azaltmaları ve hücre homeostazını korumalarıyla ilişkilidir [200,201].

Bitkilerden elde edilen tanenler, hidrolize olabilen ve kondanse tanenler olarak sınıflandırılmaktadır. Hidrolize olabilen tanenler, moleküler ağırlıkları 500 ile 3.000 Dalton (Da) arasında değişen polifenol çekirdeklerinden meydana gelirken, kondanse tanenler, flavan-3-ol (Flavanol, proantosiyanidin) içeren oligomerik veya polimerik flavonoitlerdir. Kondanse tanenlerin bileşiminde kateşin, epikateşin, gallokateşin ve epigallokateşin gibi bileşikler yer alır. Bu tanenlerin moleküler ağırlıkları ise 1.000 ile 20.000 Da arasında değişmekte olup, güçlü oksidasyon ve asit yardımıyla depolimerize olabilmekte, ancak anaerobik enzimlerle kolayca parçalanmamaktadır [202].

Günümüze kadar yapılan çalışmalar; *Hypericum* türlerinde, özellikle çiçeklenme döneminde toplanmış bitkide yüksek miktarda kondanse tanen içerğini göstermiş. Bu kondanse tanenlerin; kateşin ve epikateşinin dimer, trimer, ve polimerleri (prosiyanidin A2, B1, B2, B3, B5, B7, C1) halinde oluştuğu rapor edilmiştir [46,203,204].

2.3.6. Ksanton Türevleri



Şekil 2-17 : Ksantonlar

"Ksanton" terimi, Yunanca'da "sarı" anlamına gelen "xanthós" kelimesinden türemiştir ve ilk kez 1855 yılında Schmid tarafından, *Garcinia mangostana* L. bitkisinin meyve kabuğundan izole edilen sarı renkli bileşiği tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Ksantonlar; $C_{13}H_8O_2$ moleküler formülüne sahip, 9H-ksanten-9-on olarak bilinen ve dibenzo-γ-piron yapısına sahip aromatik oksijenli heterosiklik moleküllerdir [205]. Doğada yaygın olarak bulunan ve filogenetik olarak birbirinden uzak pek çok canlı tarafından sentezlenebilen ksantonlara bitkiler aleminde ise Clusiaceae, Hypericaceae, Gentianaceae ve Cariophyllaceae familyalarında ise sıklıkla rastlanmaktadır [206] Kanser, nörolojik hastalıklar, enfeksiyon ve mikrobiyal hastalıklar gibi pek çok hastalığa karşı çeşitli biyoaktivitelere sahip olmalarının yanı sıra, kimyasal olarak da oldukça zengin bir yapıya sahip olan ksantonlar; merkezi B-halkasındaki konjuge donör-resipiyent fonksiyonel grubu sebebiyle, basit molekül yapısına rağmen biyolojik aktiviteleri sebebiyle günümüze kadar pek çok araştırmaya konu olmuştur [207].

Hypericum türlerinin farklı yapıda ksanton türevlerinin keşfi için kaynak olabileceği düşünülmekte olup; günümüze kadar, *H. chinense, H. japonicum, H. roeperanum, H. reflexum, H. patulum, H. sampsonii H. scabrum* ve *H. geminiflorum* başta olmak üzere pek çok *Hypericum* türünden yüzden fazla ksanton türevi izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır [208].

Hypericum türlerinden izole edilen ve ilk defa tanımlanan elliptoksanton A-B, hiperfaberol A-B, 2,6,8-trihidroksi-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-9H-ksanten-9-on,

1,6-dihidroksi-4-metoksi-9H-ksanten-9-on ve 3,6-dihidroksi-1,7-dimetoksi-9H-ksanten-9-on gibi çeşitli ksanton türevlerinin yanı sıra; dulksanton D ve 1,3,6-trihidroksi-7-metilksanton ve mangiferin gibi bilinen ksantonlar da izole edilmiştir. İzole edilen bu ksantonların biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar, özellikle antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuvar ve antikanser etkileri açısından önemli bulgular ortaya koymuş ve bu bileşiklerin *Hypericum* türlerinin farmakolojik etkilerine katkı sunabileceği gösterilmiştir [15,208,209].

2.3.7. Terpenik Bileşikler

En büyük sekonder metabolit gruplarından birisi olan terpenik bileşikler, temel olarak beş karbonlu izopren çekirdeklerinin birleşmesi ile meydana gelir. Bu birimler, binlerce farklı şekilde bir araya gelerek geniş bir yapı çeşitliliği oluşturur. Terpenoitler, izopren çekirdeği sayısına göre monoterpenler (C10), seskiterpenler (C15), diterpenler (C20), sesterpenler (C25), triterpenler (C30) ve politerpenler (>C30) olarak sınıflandırılır (Perveen, 2018, Brahmkshatriya ve Brahmkshatriya, 2013).

Hypericum türlerindeki terpenoitlerin ilk kimyasal incelemesi 1925 yılında başlamış olup, *H. perforatum*'un uçucu yağında α-pinen, çeşitli seskiterpenler ve izovalerik asit esteri gibi bileşiklerin varlığı tanımlanmıştır [210].

Farklı bölgelerde yetişen birçok *Hypericum* türünün uçucu yağlarının kimyasal profillerindeki geniş kapsamlı nitel ve nicel değişkenlik günümüze kadar pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Erken dönem çalışmaları, *Hypericum* uçucu yağlarının cinsin kimyasal taksonomik belirteçleri olabileceğini öne sürmüşse de; 2010 yılında Crockett, uçucu yağların bu taksonomik düzeydeki değişkenliğini vurgulamış ve bu hipotezin coğrafi dağılımlar, taksonomik sınıflandırmalar ve mevsimsel değişimler göz önüne alındığında desteklenmediğini savunmuştur. Genel olarak, *Hypericum* uçucu yağlarının içeriği, bileşimi ve verimini etkileyen faktörler arasında genetik özellikler, gelişim aşamaları, mevsimsel değişiklikler, fenolojik döngüler, kullanılan bitki materyalinin türü ve organları, ekstraksiyon yöntemleri, çevresel koşullar ve coğrafi konumlar yer alır [211,212].

Hypericum cinsi genellikle düşük uçucu yağ verimiyle tanınır ve bu verim genellikle %1'in altında kalır. Ancak bazı çalışmalarda, uçucu yağ verimlerinin %3'e kadar çıkabildiği ve bunun diğer cinslerle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir [211].

Ayrıca, uygun çevresel koşullarda yetiştirilen bitki kısımlarının dikkatle seçilmesi ve çeşitli teknolojik ekstraksiyon yöntemlerinin uygulanmasıyla bu oranın %13'ü aşabildiği rapor edilmiştir [211,213,214].

Genel olarak, *Hypericum* türleri, α-pinen ve β-pinen gibi monoterpenler, E-karyofilen ve germakren D gibi seskiterpenler ve spathulenol, karyofilen oksit ve globulol gibi oksijenli seskiterpenler içerir. Ayrıca, bazı durumlarda; n-dekan, n-nonan, undekan ve dodekan gibi alkanlar ve aldehitler bu türlerin uçucu yağlarında majör bileşikler olarak bulunur [211,215].

Hypericum türlerinden elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşiminin aydınlatıldığı sayısız çalışmanın yanı sıra; *Hypericum* türlerinden izole edilmiş çeşitli meroterpen ve triterpen yapıda bileşikler de literatürde kayıtlıdır [15,72,216-224].

2.4. Farmakolojik Bölüm

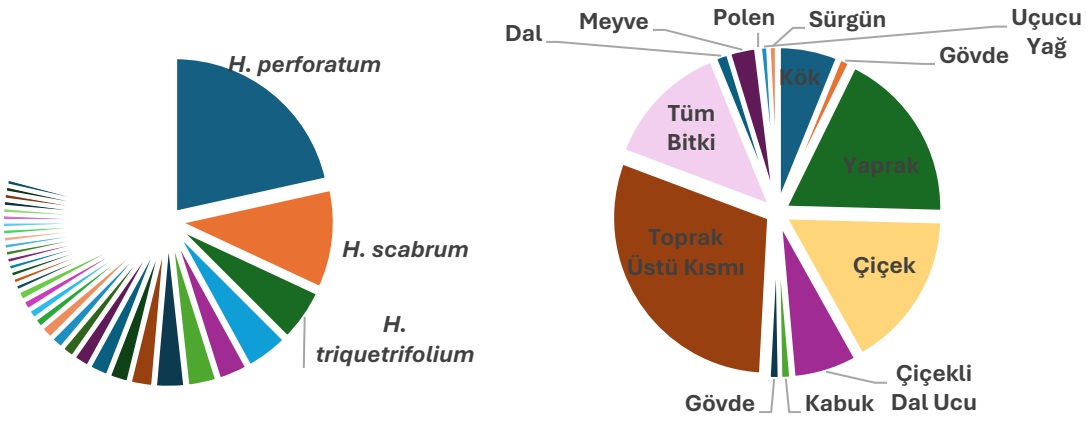
2.4.1. Etnofarmakolojik Çalışmalar

Hypericum türleri, dünya genelinde oldukça geniş yayılışa sahip bitkilerdir. Tıbbi amaçlarla kullanımı tarih öncesi çağlara dayanan bu bitkiler, günümüze kadar pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmış ve kullanılmaya devam etmektedir.

Dioscorides, Pliny, Hipokrat, Galenos, Paracelsus ve Angelo Sala gibi döneminin önemli isimlerinin de çeşitli *Hypericum* türlerini tedavi amacıyla kullanımını tavsiye etmeleri; öte yandan pek çok bilimsel araştırmaya konu olan ve Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) gibi resmi kuruluşların monograflarında yer alan *H. perforatum* gibi türü gibi pek çok türün etnobotanik kullanımlarının gözlemlenmesi kaçınılmazdır [225]. Günümüze kadar pek çok ülke ve bölgede yapılan etnobotanik çalışmalar, çeşitli *Hypericum* türlerinin pek çok farklı amaçla tedavide kullanıldığını göstermektedir.

Tez çalışmasının bu kısmında, 28 farklı ülkedeki bitkilerin etnobotanik kullanımlarını konu alan ve günümüze kadar yayınlanmış 300'ün üzerinde etnobotanik çalışması incelenmiş ve Tablo 2-1'de detayları verilmiştir.

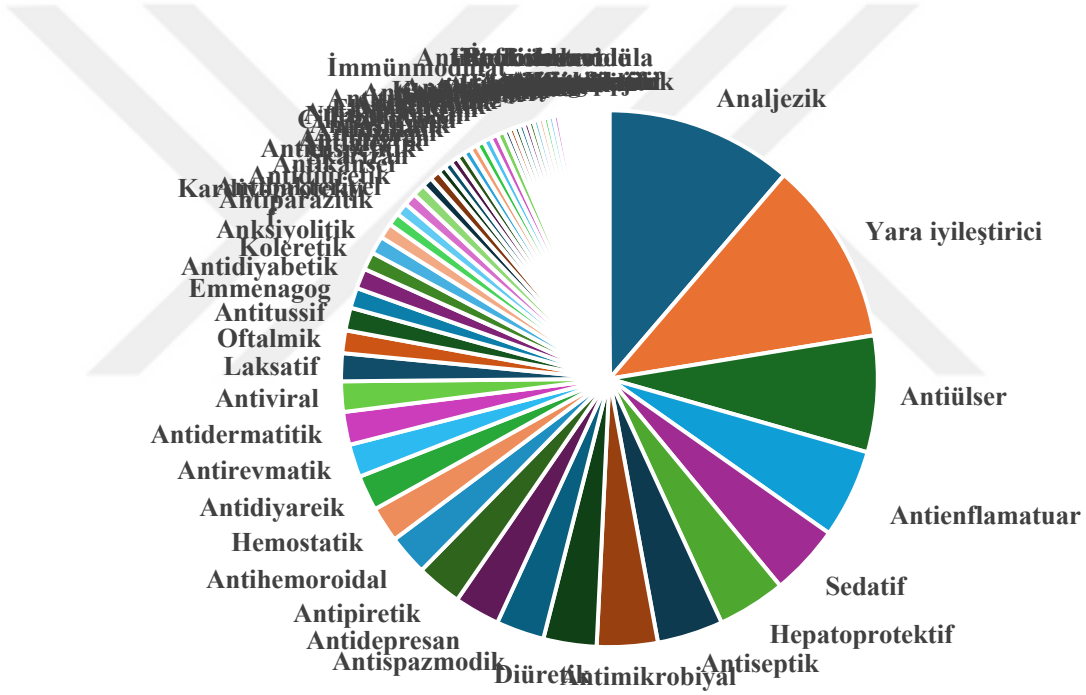
Yapılan etnobotanik çalışmalar incelendiği zaman, *Hypericum* türleri arasından en sıklıkla *H. perforatum* türünün halk arasında kullanıldığı, bu türü *H. scabrum* ve *H. triquetrifolium* türlerinin takip ettiği görülmektedir (Şekil 2-18).



Şekil 2-18 : *Hypericum* türlerinin Etnobotanik Kullanımlarına Dair Veriler

Rapor edilen tüm türlerin genellikle toprak üstü kısımları, yaprakları, çiçekleri veya tüm bitkiyi içerecek şekilde hazırlan sabit yağ maseratları, infüzyon, dekoksiyon ve doğrudan bitki kısımlarından elde edilen suların kullanıldığı görülmektedir (Şekil 2-18).

Pek çok hastalığın tedavisinde halk ilacı olarak kullanılan *Hypericum* türlerinin yaygın olarak cilt yaralarında ve/veya mide ülseri gibi iç yaralarda yara iyileştirici olarak, mide ağrısı veya ülseri gibi şikayetlerde analjezik ve/veya antiülser olarak, çeşitli enflamatuar hastalıkların tedavisinde antienflamatuar ve antimikrobiyal ajan olarak ayrıcakullanıldığı; ayrıca, sedatif, antidepresan, hepatoprotektif, antiseptik, antipiretik, laksatif, oftalmik ve antidermatitik etkileri sebebiyle kullanıldığı rapor edilmiştir (Şekil 2-19).



Şekil 2-19 : *Hypericum* türlerinin Etnobotanik Kullanımlarının Farmakolojik Etkilerine Göre Dağılım Grafiği

Halk arasında, yüzyıllardır pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan bu bitkiler; günümüze kadar yapılmış ve yapılmaya devam eden sayısız bilimsel çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar, *Hypericum* türlerinin çeşitli farmakolojik etkilerini ortaya koymakla kalmamış, bu etkilerden sorumlu pek çok molekülün de saflaştırılarak tedavide kullanılma potansiyelinin araştırılmasına yol açmıştır.

Tablo 2-2 : *Hypericum* Türlerinin Etnobotanik Kayıtları

Bitki Adı	Kullanılan Kısım	Bölge, Ülke	Yerel Adı	Tıbbi kullanım	Uygulama	Yöntem	Ref.
H. acmosepalum	KK ve GV	Jinping, Yunnan, Çin	Xiang ge da	Ekstremite uyuşukluğuna, ekstremite yaralanmalarına, kuadriplejiye, artrite, öksürüğe karşı	-	Dek.	[226]
H. acmosepalum	KK	Çin	Yunnan lian qiao	Hepatit, dizanteri, zor idrara çıkma, boğaz ağrısı, parotit, stomatit, yaralar ve morluklar, nazofarinks karsinomu, larenks kanseri, tonsil kanseri, akciğer kanseri, mesane karsinomu, prostat karsinomu için	-	Dek.	[225]
H. aethiopicum	YP ve KB	Güney Afrika	uNsukumbili, Bohoho	Mide ülseri ve şikayetlerinde, ateş, sırt ağrısında, antidepresan ve idrar söktürücü olarak	Rendelenen bitki 20 dakika kaynatılıp süzüldükten sonra günde 3 defa tüketilmesi gerekmektedir. Alternatif olarak, iki kaşık toz bitki üzerine yarım bardak kaynar su dökülüp 10 dakika sonra süzülmelidir.	Dek.	[227]
H. aethiopicum subsp. sonderi	YP	Güney Afrika	Usukumbhili, Tabane	Vücut temizliğinde	-	-	[228]
H. afrum	ÇDU	Guerbès-Sanhadja Ovası, Kuzeydoğu Cezayir	-	Antidepresan ve antienflamatuar ajan olarak	-	Dek.	[229]
H. androsaemum	YP	Şenbolluk Köyü, Ordu, Türkiye	Mayasıl otu, kesik otu	Hemostatik ajan olarak	Kanayan bölgeye taze yapraklar uygulanır	HB	[230]
H. androsaemum	YP ve ÇÇ	Trabzon, Türkiye	Mayasıl otu	Yaraları ve hemoroidleri iyileştirmek için	-	İnf.	[231]

H. androsaemum	TÜK	Arrabida Tabiat Parkı, Portekiz	Hipericão-do-geres	Sedatif, hepatoprotektif, antihipertansif, iyi eğilim için	Dahilen	İnf.	232
H. androsaemum	TÜK	İtalya	Ruta selvatica	Cilt enfeksiyonları için	Haricen	HB	233
H. androsaemum	TÜK	Düzce, Türkiye	Ajafer, güneş otu, kantaron	Öksürük, astım, alerji ve sivilceye karşı; hayvanlarda ishali tedavi etmek için	Dahili Öksürük ve astıma karşı dahilen Banyo yapmak için, alerji ve sivilceye karşı haricen Hayvanın kulak kepçesi delinir ve bitki bu deliğin içine katlanır	İnf.	234
H. androsaemum	TÜK	Navarra, İspanya	Milazulo haundi, hipérico	Antidepresan olarak	Dahilen	İnf.	235
H. annulatum	TÜK	Tigray Bölgesi, Etiyopya	Aklti	Göz enfeksiyonuna karşı	Kuru toz halde, tereyağı ile karıştırılarak haricen uygulanır	HB	236
H. annulatum	-	Ganta Afeshum Bölgesi, Tigray, Kuzey Etiyopya	Hndkudkuk	Bel soğukluğuna karşı	Taze yaprak ezilip suya karıştırılarak içilir	HB	237
H. armenum	YP, ÇÇ	Ardahan, Türkiye	Kılıç otu, kaymak çiçeği	Hemoroid ve mide ağrısına karşı	Hemoroid tedavisinde bitkinin taze yapraklarından elde edilen suyu içilir. Çiçekler toplanıp zeytinyağına konur ve birkaç ay saklanır. Mide ağrılarına karşı sabahları aç karnına alınır.	Su, oleat	238
H. ascyron	TB, KK	Çin	Huang haitang, Hong han lian	Kan tükürme, burun kanaması, kanlı idrar, adet düzensizliği, akut mastit, sıtma, sarılık, hepatit, öksürük, balgamlı ateş, zehirli yılan ısırığı, egzama için	-	Dek.	225

H. asperulum	ÇDU	Zagros, Lorestan Eyaleti, İran	Gol-e-raie	Depresyona karşı, viral enfeksiyonlar, böbrek ve mesane sorunları, yara, uykusuzluk, kaygı, kabızlık, cilt bakımı için	Dahilen	İnf.	[239]
H. asperulum	TÜK	Kürdistan Bölgesi, Irak	-	Mide rahatsızlıkları ve sarılığa karşı	-	-	[240]
H. assamicum	YP	Kailashpur, Assam, Hindistan	Siyal Kata	Yara tedavisi	Yaprak macunu yara tedavisinde kullanılır	HB	[241]
H. atomarium	KK	Denizli, Türkiye	Kantaron, mide otu	Mide ve bağırsak bozuklukları, uykusuzluk ve yorgunluğun tedavisinde kullanılır.	Dahilen	Dek.	[242]
H. attenuatum	TB	Çin	Wu xian jin si tao	Kan tükürme, burun kanaması, kanlı idrar, travmatik kanama, yanık, aşırı terleme, romatizmal eklem ağrısı, miyokard enfarktüsü için	-	Dek.	[225]
H. augustinii	TB	Lijiang, Yunnan, Güneybatı Çin	Wu Bing, Jin Si Tao, Ni Mei, Hei Tu, Ba	Akut hepatit A, dispsi/hazımsızlık, genital hastalıklar erkek diğer,	Ezilmiş, kurutulmuş bitki haricen uygulanır	HB	[243]
H. augustinii	KB	Çin	Tuliao qiao	Kurt düşürücü olarak	-	-	[225]
H. aviculariifolium	TÜK	Bilecik, Türkiye	Mide otu	Mide ağrısına karşı	Dahilen	İnf.	[244]
H. aviculariifolium ssp. uniflorum	TÜK	Aşağı Tırtar Köyü, Yalvaç, Isparta, Türkiye	Çay otu, Kantoron	Bağışıklık sistemini güçlendirmek için	Dahilen	İnf.	[245]

H. avicularіifolium subsp. depilatum var. depilatum	UY, ÇÇ ve YP	Batı Akdeniz Bölgesi, Türkiye	-	Cilt lezyonu ve güneş yanığı, bıçak kesiği, antiseptik	-	-	[246]
H. balearicum	TÜK	Mallorca (Balear Adaları, Akdeniz)	stepa joana	Hipoglisemik ajan olarak	Dahilen	-	[247]
H. beanii	KK, YP	Çin	Zai yang hua	Sarılık, yangı, diş ağrısı, belsoğukluğu, dizanteri, sarı sıvı ülserleri, yanık, zehirli yılan ısırığı, yaralar ve morluklar, eklem ve kas ağrısı için	-	Dek.	[225]
H. bellum	TB, MY	Çin	Tuliao qiao	Hepatit, soğuk algınlığı, dizanteri, stomatit, dermatit, solucan düşürme için	-	Dek.	[225]
H. bithynicum	ÇÇ ve TÜK	Düzce, Türkiye	Sarı kantaron	Çiçekler, temizleyici olarak ve mide bozuklukları için; Toprak Üstü kısımlar, emmenagog olarak ve adet krampları için	3-5 gr çiçek ve (Juniperus drupacea) kökleri birlikte kaynatılır, süzüntü en az 21 gün boyunca günde 3 defa tüketilir Bir avuç toprak üstü kısmı iki bardak suda kaynatılır, bir bardak süzüntü yemekten sonra tüketilir.	İnf.	[234]
H. calycinum	ÇDU	Türkiye	Büyük çiçekli binbirdelik otu	Antispazmodik, müshil, antelmintik, antiseptik, yanık yaraları için	-	-	[248]
H. canariense	YP, ÇÇ, MY	Kanarya Adaları	Granadillo, Imperico	Sakinleştirici olarak, yara iyileştirici olarak	-	-	[249]
H. capitatum var. capitatum	TÜK	Kalecik Dağı, Şanlıurfa, Türkiye	Aringe zor	Hayvanlar için ağrı kesici	-	-	[250]

H. capitatum var. capitatum	ÇÇ	Şanlıurfa, Türkiye	Kılıç otu	Hemoroid tedavisinde	Çiçek kaynatılıp suyu ayrılır, içine un konur, merhem haline getirilir, kurutulur ve yutulur.	Dek.	[251]
H. capitatum var. luteum	TÜK	Kalecik Dağı, Şanlıurfa, Türkiye	Aringe zer	Hayvanlar için ağrı kesici	-	-	[250]
H. cerastoides	TÜK	İzmit, Türkiye	Kantaron, küçük kantaron	İshali iyileştirmek için	3 gün boyunca her sabah kaynatılıp ezilmiş meyve suyu içilir	Dek.	[252]
H. confertum	YP, ÇÇ, SR	Antalya, Türkiye	Karahasan çayı	Karın ağrısına karşı	-	Dek., Oleat	[253]
H. confertum var. stenobotrys	SR, ÇÇ ve YP	Batı Akdeniz Bölgesi, Türkiye	-	Mide ve bağırsakta gaz, peptik ağrı, soğuk algınlığı, terletici, ağrı kesici, depresyon, enürezis nokturna, mide ülseri	-	İnf.	[246]
H. confertum var. stenobotrys	TÜK	Karaisalı, Adana, Türkiye	Kanteron	Adet koşullarını hafifletmek için	Günde üç kez bir bardak bitkiden içilir	İnf.	[254]
H. confertum var. stenobotrys	TÜK	Osmanbey, Türkiye	Kantaron	Sedasyon, uyku, morlukların iyileştirilmesi için	-	İnf.	[255]
H. confertum var. stenobotrys	YP, ÇÇ	Antalya, Türkiye	Kantoron	Karın ağrısına karşı	-	İnf.	[253]
H. cordifolium	TB, KK	Gorkha bölgesi, Nepal	Chaite, Gorkhali, Pyunli	Adet bozukluklarını gidermek, ishali tedavi etmek için	Adet düzensizliklerinde bitki suyu, ishalde ise kök suyu şeklinde (günde iki kez iki çay kaşığı kadar) çare verilir.	Su	[256]

H. cordifolium	KB	Mangalpur VDC, Chitwan, Nepal	Areli, Areto	Rromatizmayı iyileştirmek için	-	-	[257]
H. cordifolium	TH	Merkezi Kalkınma Bölgesi, Nepal	Khareto	İç yaralanmaların tedavisi amacıyla	-	-	[258]
H. decandrum	ÇÇ	Güney And Bölgesi, Ekvador	Bora pequeno, Romerillo de cerro	Mide ağrısını gidermek için	-	-	[259]
H. elodeoides	KK	Kyang, Parbat Bölgesi, Nepal	Jibre ghans, Tida	Ateş düşürücü ajan olarak	Günde üç kez yaklaşık 3 çay kaşığı tüketilir	Su	[260]
H. elodeoides	TB	Çin	Ting jing bian di jing	Çocukluk dönemi stomatiti, çocukluk dönemi beyaz aftezler, çocukluk dönemi pnömonisi, ishal, dizanteri, sarı sıvı ülserleri, akut mastit için	-	Dek.	[225]
H. elodes	TÜK	Arrabida Tabiat Parkı, Portekiz	Calafite, calafito, galafit	Antialopesik, antiseptik, antiegzematöz, yara iyileştirici, şişliklere karşı, antipodaljik	Lapa olarak uygulanır	İnf.	[232]
H. elongatum	ÇÇ	Ardahan, Türkiye	Kantaron, kaymak çiçeği	Mide ağrısı için	Çiçekler toplanıp zeytinyağına konur ve birkaç ay saklanır. Mide ağrılarına karşı sabahları aç karnına alınır.	Oleat	[238]
H. elongatum	ÇÇ, YP, TB	Kelkit, Gümüşhane, Türkiye	Sarı kantoron	Yara iyileştirici; enfeksiyon, ağrı, gastrit, ülser, uykusuzluk, stres, karaciğer yetmezliği, halsizlik, kulak çınlaması ve böbrek taşı sorunlarına karşı	Dahilen	Dek.	[261]

H. elongatum var. elongatum	TÜK	Karaisalı, Adana, Türkiye	Kantaron	İltihaplanmaya karşı	Kompres halinde	-	254
H. empetrifolium	TB	Manisa, Türkiye	Sarı Kantaron	Yaralara karşı	Haricen	Ooleat	262
H. empetrifolium	ÇDU	Türkiye	Püren, sarı püren	Antispazmodik, müshil, antelmintik, antiseptik, yanık yaraları için	-	-	248
H. erectum	TB	Çin	Datian jian	Kan tükürme, burun kanaması, kanlı dışkı, adet düzensizliği, travmatik kanama, akut mastit, yara ve morluklar, eklem ve kas ağrısı için	-	Dek.	225
H. faberi	TB	Çin	-	Anemik ateş, yara ve morluklar, eklem ve kas ağrısı, kanama için	-	Dek.	225
H. gaitii	YP	Doğu Ghats, Hindistan	-	Cilt döküntüsünü iyileştirmek için	-	-	263
H. gaitii	YP	Mayurbhanj, Odisha, Hindistan	-	Cilt enfeksiyonu, boğaz ağrısı ve ateşe karşı	-	-	264
H. geminiflorum	TB	Çin	-	Bakteriyel hastalıklar, bulaşıcı hepatit, gastrointestinal bozukluklar, tümörler için	-	Dek.	225
H. grandifolium	YP, ÇÇ, MY	Kanarya Adaları	Malfurada, corazoncillo	Sakinleştirici ve yara iyileştirici olarak	-	-	249
H. helianthemoides	ÇDU	Zagros, Lorestan, İran	Gol-e-raie	Antiviral, Antidepresan, Antispazmodik, astrenjan, Sedatif	Dahilen	İnf.	239

H. hengshanense	TB	Çin	-	Kanamalı hastalıklar için	-	Dek.	[225]
H. henryi	TB	Çin	-	Hepatit, anemik ateş, pnömoni, boğaz ağrısı, nefrit, stomatit, orşit, diş ağrısı, dizanteri, idrar yolu enfeksiyonu, burun kanaması, adet düzensizliği, akut mastit, yanık, yara ve morluklar için	-	Dek.	[225]
H. heterophyllum	TÜK	Kızılcahamam Mahallesi, Ankara, Türkiye	Yağşan otu	Hayvanlardaki yaralar için	Etkilenen bölgeye uygulanır	-	[265]
H. heterophyllum	YP	Pişkidağ, Üzümlü, Erzincan, Türkiye	Yara yaprağı, Sarı kantaron	Soğuk algınlığı	Dahilen	Dek.	[266]
H. hircinum	YP ve GV	Lucania (veya Basilicata), güney İtalya	l'erva da bronchite	Bronşiti iyileştirmek için	Genellikle diğer şifalı bitkilerle karıştırılarak tüketilir	Dek.	[267]
H. hircinum	YP	Etna Bölge Parkı, Doğu Sicilya, İtalya	Ruta, Erva tenti, ruta caprina	Bronşit, ezilmeler, öksürük, yaraları hafifletmek için	Haricen	-	[268]
H. hircinum	TÜK	Castelmezzano, İtalya	-	Bronşiti iyileştirmek	-	-	[269]
H. hirsutum	TB	Çin	-	Kan kusma, kanlı dışkı, adet düzensizliği için	-	-	[225]
H. hookerianum	TB	Çin	Jin si haitang	Yangı, sistit, fıtık, sarı sıvı ülserleri için	-	Dek.	[225]
H. humifusum	TÜK	Arrabida Tabiat Parkı, Portekiz	Hipericão, hipericão-anão,	İdrar söktürücü, mide ağrısını kesici, sindirimi kolaylaştırıcı, karaciğeri koruyucu, safra kesesi	Dahilen	İnf.	[232]

			hipericão-menor, hipericão-pequeno	ve mesane rahatsızlıklarında, idrar sistemi rahatsızlıklarında			
H. japonicum	TB	Yunnan Eyaleti, Güneybatı Çin	maicao, meisong, bausong	Kaşıntıya karşı	Püre veya kompres halinde	-	[270]
H. japonicum	TB	Kyang, Parbat Distinct, Nepal	Kanikeghans, Boksi jhar	Astım, dizanteri, ateş, hazımsızlığa karşı	Ateş ve hazımsızlık durumunda günde üç kez yaklaşık 4 çay kaşığı meyve suyu verilir.	Su	[260]
H. japonicum	TB	Kaoshan, Çin	dì ěr cǎo	Isıyı temizler ve nemi giderir, şişmiş zehir	Dahilen	İnf.	[271]
H. japonicum	TB	Yinggelling Dağı, Hainan Adası, Çin	ga¯n ta˘i ya¯ng da˘	Göz hastalığını, gastropatiyi, baş ağrısını iyileştirmek, kanamayı durdurmak için	Masaj	-	[272]
H. japonicum	TB	Guangxi, Çin	Di er cao	Isıyı uzaklaştırma, detoksifikasyon	Dahilen	İnf.	[273]
H. japonicum	TB	Jianghua, Çin	Dao mu nong mi	Isı giderici ve detoksifiye edici, kan dolaşımını teşvik edici, sindirimi destekleyici	-	-	[274]
H. japonicum	TB	Çin	Tian ji huang	Sarılık, dizanteri, ishal, apandisit, akciğer apsesi, aft, göz şişliği ve ağrısı, yılan ısırığı, yara ve morluklar için	-	Dek.	[225]
H. keniense	YP, KK	Rift Vadisi, Nakuru, Kenya	Pirirkorog	Eklem ağrılarına karşı	-	-	[275]
H. kingdonii	TB	Yunnan Eyaleti, Güneybatı Çin	meila	Kaşıntıya karşı	Püre veya kompres halinde	-	[270]

H. kouytchense	KK, TH	Çin	Shui xiang chai	Sarılık, dizanteri, adet düzensizliği, yetersiz beslenme, yara ve morluklar için	-	Dek.	225
H. lanceolatum	YP	Aguambu – Bamumbu, Lebialem yaylaları, Kamerun	Mekanaghene	Sinirleri ve aAteşi hafifletmek için	Dahilen	İnf.	276
H. lanceolatum	YP	Kamerun	Mekaneghene	Vajinal akıntı ve menopoz sorunları ayrıca *herpes zoster* enfeksiyonlarına karşı	Dahilen, haricen	İnf.	277
H. lanuginosum	YP, ÇÇ	Lübnan	Da¯zi soufi, Hashishat-al- qalb	Mantar önleyici olarak kullanılır	Dahilen	Mas.	250
H. lanuginosum var. lanuginosum	YP, ÇÇ	Antalya, Türkiye	Kantoron	Karın ağrısına karşı	-	İnf.	253
H. laricifolium	MY	Güney And Bölgesi, Ekvador	Bora	Mide ağrısını gidermek için	-	-	259
H. libanoticum	TÜK	Hermon Dağı, Lübnan	Dazii lebnani	Böbrek yetmezliği, idrar söktürme, Bağırsak kurtları, yaralar, cilt hastalıkları, hematom, eklem ağrılarına karşı	Dahilen	İnf.	278
H. longistylum	MY	Çin	-	Yangı için	-	-	225
H. lydium	TÜK	Doğu Anadolu, Türkiye	Sancı otu	Adet bozukluklarına ve stomaya karşı	Dahilen	İnf.	279
H. lydium	TÜK	Ardahan, Türkiye	Sarı kantaron	Mide ağrısına karşı	Dahilen	oleat	238

H. lydium	TÜK	Erdemli, Mersin, Türkiye	Goramaz, Kırmızı Kantaron, Kılıç Otu, Yara Otu	Mide ağrısına, sırt ağrısına, yaralara, soğuğa karşı	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	280
H. lydium	ÇDU	Pertek, Tunceli, Türkiye	Kantoron, Mide otu	Mide ağrısına karşı	Dahilen	Dek.	281
H. lydium	TÜK	Akçadağ, Malatya, Türkiye	Kulilka zar, Caye sancıyan, Sancı otu	Menstrual ve mide sorunlarına karşı	Dahilen	İnff.	282
H. lydium	ÇÇ	Gündoğmuş, Antalya, Türkiye	Kantaron	Ülser ve yaralara karşı	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	283
H. lysimachioides	TÜK	Kürdistan Bölgesi, Irak	-	Mide rahatsızlıkları, ülser ve böbrek taşlarına karşı	-	-	240
H. lysimachioides	TÜK	Mardin, Türkiye	Batov, bahtof, batof, aran	Karın ağrısına karşı	-	Dek.	284
H. lysimachioides	ÇÇ	Kürdistan Bölgesi, Irak	-	Cilt ülseri ve enflamasyona karşı	Kuru droğun toz edilmesiyle kullanılır	HB	285
H. maculatum	TÜK	Gontal, Katschberg, Karintiya, Avusturya	-	Cilt, hareket sistemi, sinir sistemi, mide-bağırsak sistemi, solunum yolları, böbrek ve idrar yolları, kalp-damar sistemi, enfeksiyonlar, romatizma ve gut hastalığını iyileştirmek	Yağ ve çay gibi dahieni, etanol ekstresi yağ, merhem veya soğuk maserasyon gibi haricen	Oleat, inf., ekst.	286
H. maculatum	TÜK	Prokletije Dağları, Karadağ	kantarion	Anksiyete, depresif ruh halleri ve gastrite karşı	Haricen	-	287

H. microcalycinum	TÜK, ÇÇ	Ağrı, Türkiye	Pırpır otu	Prostat ve rahim kanserine, tüberküloza, sarılığa, mide ağrısına karşı	Bitkiden günde 3 defa 1 çay bardağı içilir; Yemekten önce 1 çay bardağı bitkiden içilir.	İnf., Dek.	[288]
H. monanthemum	-	Nagaland, Hindistan	Tenikmolitong	Göz hastalıklarına ve göz boyasına karşı	Haricen	Su	[289]
H. monanthemum	TB	Çin	Huasheng cao	Adet düzensizliği, metroraji için	-	-	[225]
H. monogynum	-	Qianxinan, güneybatı Guizhou, Çin	-	Hepatit, boğaz ağrısı, epipefizit, yaralanmaları iyileştirmek için	Haricen	Dek.	[290]
H. monogynum	KK	Jianghua, Çin	Jin si tao	Romatizma, öksürük ve mide ağrısına karşı	-	-	[274]
H. monogynum	TB, KK	Çin	Zhao yue lian	Hepatit, hepatomegali, akut laringofarenjit, boğmaca, konjonktivit, yara ve morluklar, romatizmal artrit için	-	Dek.	[225]
H. montanum	YP	Soğanlı Köyü, Artvin, Türkiye	Delikli ot, mayasıl otu	Soğuk algınlığı ve öksürüğe karşı	-	-	[291]
H. montanum	ÇÇ, TÜK	Bosna Hersek	Planinski kantarion	İdrar yolu iltihaplarına karşı ve balgam söktürücü olarak	Dahilen	Dek.	[292]
H. montbretii	TÜK	Düzce, Türkiye	Acumuk, dişotu, ağleğin çiçeği	Diş ağrısına, mide-bağırsak bozukluklarına, kabızlığa, iç hastalıklara, böbrek hastalıklarına, ishale karşı	Dahilen; çeşitli bitkilerle karıştırılarak	İnf.	[234]
H. montbretii	TÜK	Balıkesir, Türkiye	Kantaron	Mide ağrısını hafifletmek için	Dahilen	İnf.	[293]

H. montbretii	TÜK	Doğu Anadolu, Türkiye	Çay otu	Böbrek taşlarına, mide rahatsızlıklarına, ülsere, hemoroidlere karşı	Dahilen	Dek.	[279]
H. montbretii	YP	Soğanlı Köyü, Artvin, Türkiye	Delikli ot, mayasıl otu	Soğuk algınlığı ve öksürüğe karşı	-	-	[291]
H. montbretii	TÜK	Edremit Körfezi, Balıkesir, Türkiye	Kantaron, soluk kantaron	Mide ağrısı ve ülsere karşı	Zeytin yağında bekletildikten sonra günde 2 defa kahvaltıdan önce 2-3 kaşık yenir	Oleat	[294]
H. montbretii	TÜK	İzmit, Türkiye	Mayasıl otu	Egzamayı hafifletmek için	Dahilen	Dek.	[252]
H. montbretii	ÇDU	Silivri, İstanbul, Türkiye	Kantaron	Karın ağrısı	Dahilen	İnf.	[295]
H. montbretii	TÜK	Marmaris, Muğla, Türkiye	Kızılcık, Püren	Karın ağrısı ve safra problemlerine karşı	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	[296]
H. montbretii	TÜK	Taşköprü, Kastamonu, Türkiye	Dağ çayı, kantaron, sarı çiçek, sarı ot	Trikofitoza karşı	Haricen	Dek.	[297]
H. oblongifolium	YP	Pang, Parbat bölgesi, Batı Nepal	Khareto	Yılan ısırmasına karşı	Yaprakların suyu panzehir olarak kullanılır	Su	[260]
H. oblongifolium	ÇÇ, YP	Lug Köyü, Himaşal Pradeş, Hindistan	Kalalber	Baş ağrısı için	Yaprak ve çiçek macunu halinde alına uygulanır	HB	[298]
H. oblongifolium	YP, MY	Gujranwala Bölgesi, Pencap, Pakistan	Pendant St. John’s wort	Kan basıncını hafifletmek için ve ülsere karşı	-	Dek.	[299]

H. oblongifolium	YP	Solan Bölgesi, Himaşal Pradeş, Hindistan	Basant	Yara ve yılan ısırığı tedavisinde kullanılır	Dahilen, haricen	ekst.	[300]
H. oblongifolium	YP, ÇÇ	Kanawar Yaban Hayatı Koruma Alanı, Pradesh, Hindistan	Basanti	Yara ve çıbanlarda kullanılır	-	-	[301]
H. oblongifolium	KK, ÇÇ	Chamba bölgesi, Himaşal Pradeş, Hindistan	Phiunli	Hayvan hastalıklarına karşı	-	-	[302]
H. oblongifolium	ÇÇ	Kumaun Bölgesi, Uttarakhand, Hindistan	Piyoli	Sarılığa karşı	Dahilen	HB	[303]
H. oblongifolium	YP	Azad Keşmir, Pakistan	Chamba	Artrit, dizanteri ve ishale karşı	Dahilen	Dek.	[304]
H. oblongifolium	YP	Uttarakhand, Hindistan	Peoli, Peniuli	Yara ve çıbanlar için	-	-	[305]
H. oblongifolium	YP	Kumaun Himalaya Bölgesi, Hindistan	Pendant St. John's Wort	Mental Rahatsızlıklara karşı	-	-	[306]
H. oblongifolium	KK	Churdhar Vahşi Yaşam Koruma Alanı, Himachal Pradesh, Hindistan	Basant	Cilt alerjisine karşı	Drogdan hazırlanan su, soğuk su ile karıştırılarak alerjik cilde uygulanır	Su	[307]

H. oblongifolium	ÇÇ	Hindukush Sıradağları, Swat, Pakistan	Sharan Gulab	İshal ve hemoroide karşı	-	-	[308]
H. oblongifolium	TB	Chinglai, Buner, Pakistan	-	İdrar sorunları, ishal ve depresyon tedavisinde	Dahilen	Dek.	[309]
H. orientale	TÜK	Aladağlar, Niğde, Türkiye	Kırmızı kantaron, Mayasıl otu	Hemoroid için	Dahilen	İnf.	[310]
H. orientale	ÇÇ	Merzifon, Amasya, Türkiye	Sarı çiçek	Sakinleştirici olarak kullanılır	Dahilen	İnf.	[311]
H. orientale	TÜK	Taşköprü, Kastamonu, Türkiye	Dağ çayı, kantaron, sarı çiçek, sarı ot	Trikofitoza karşı	-	-	[297]
H. orientale	ÇÇ	Zorlu Köyü, Boçka, Artvin, Türkiye	Kantaron	Hemoroid ve jinekolojik sorunlar	-	-	[312]
H. patulum	YP, KK, -	Xiaoliangshan bölgesi, güneybatı Çin	芙匚 (fu nai)	Romatoid artriti iyileştirmek ve öksürüğü yeniden yaşamak için	Romatoid artrit için topikal olarak dekoksiyon veya losyon olarak kullanılır ve öksürüğü hafifletmek için dahilen dekoksiyon olarak kullanılır.	Dek.	[313]
H. patulum	TB	Çin	Zhu mu lian	Bel soğukluğu, hepatit, soğuk algınlığı, öksürük, tonsillit, mesane fıtığı, yara ve morluklar, kas ağrısı için	-	Dek.	[225]

H. peplidifolium	KK	Kembatta Tembaro, Etiyopya	Wosha babbarru	Boğmacaya karşı	Dahilen	-	[314]
H. peptidifolium	TB	Aguambu – Bamumbu, Lebialem Highlands, Kamerun	Batasi	Sinirleri rahatlatmak	Dahilen	Dek.	[276]
H. perfoliatum	TÜK	Arrabida Tabiat Parkı, Portekiz	Erva-de-são-joão, hipericão, hipericão-milfurado, hipiricão-do-gereˆs, piricão	Migrende, böbrek antispazmodik, karaciğer koruyucu, mesane ve safra kesesi rahatsızlıklarında, deniz tutmasında, Bağırsak antienflamatuar, sedatif, antiseptik	Dahilen, haricen	İnf.	[232]
H. perfoliatum	TÜK	Ulukışla, Niğde, Türkiye	Kantaron	Peptik ve bağırsak ülserlerini, yaraları iyileştirmek	Haricen ve dahilen, yemeklerden sonra birer çay bardağı içilir.	Oleat	[315]
H. perfoliatum	ÇÇ	Sicilya, İtalya	pirico	Yaraları, küçük kesikleri ve sıyrıkları dezenfekte etmek için	-	Oleat	[316]
H. perfoliatum	ÇÇ	Sicilya, İtalya	Uagliu di pricò, pericò, piricò, ogghiu ri sciuri	Yanıklara, morluklara, ezilmelere, yaralara karşı	-	Oleat	[317]
H. perfoliatum	TÜK	Maldan Köyü, Manisa, Türkiye	Göğaç	Mide ağrısına karşı	-	Dek.	
H. perfoliatum	TÜK	Güroymak Farkı, Bitlis, Türkiye	Kantarona zer	Göz ağrısına karşı	Dahilen	İnf.	[318]

H. perfoliatum	TB	Sorrentina, Campania, İtalya	perico, erva ‘e Sun Giuvanne	Yanıklarda yumuşatıcı ve sikatrizan olarak kullanılır	-	Oleat	319
H. perfoliatum	ÇÇ	Sicilya, İtalya	Uagliu di pricò, pericò	Yanıklara, morluklara, ezilmelere, yaralara karşı	-	Oleat	317
H. perfoliatum	ÇDU	Turgutlu, Manisa, Türkiye	Kantaron, Kantiran otu, yara otu	Yaralara karşı	Haricen	Oleat	320
H. perforatum	KK	Kanawar Yaban Hayatı Koruma Alanı, Pradesh, Hindistan	-	Yara ve çıbanlarda kullanılır	-	-	301
H. perforatum	TÜK	Esentepe Köyü, Ordu, Türkiye	Sarı kantaron, Kantaron	Ellerdeki çatlakların ve yaraların iyileştirilmesinde ve el bakımında	Haricen	-	230
H. perforatum	DL, ÇÇ, PL	Hatila Vadisi, Artvin, Türkiye	Kantaron, Sarı ot	Prostat, kanser, enfeksiyon, iltihaplanma, mide rahatsızlıkları, hepatite karşı	Dahilen, haricen	Dek.	321
H. perforatum	TÜK	Rize, Türkiye	Mayasıl otu, Kan otu	Hemoroid, yanık ve yaraları iyileştirir, kan basıncını düzenler, ruhu sakinleştirir, idrar söktürücü ve göğüs yumuşatıcıdır.	Mide ağrısını iyileştirmek için genellikle diğer şifalı bitkilerle karıştırılarak hazırlanan dekoksiyon, Dahilen Oleat, Haricen	Dek., Oleat	322
H. perforatum	TÜK	Trabzon, Türkiye	Sarı kantaron	Sakinleştirici, ateş düşürücü, yara iyileştirici	-	İnf., Oleat	231

H. perforatum	TÜK	Ter Vadisi, Katalonya, İspanya	Herba de cop, Flor de cop, Flor de Sant Joan, Herba de Sant Joan, Trescamp/Trescamp	Ağrılar için (analjezik);Soğuk algınlığında (antinezal) Darbeleri uzaklaştırmak için (analjezik/antiekimotik) Ateş için (ateş düşürücü) Rahatlamak için/depresyona karşı (sedatif/antidepresan) Hafızayı geliştirmek/başı güçlendirmek için (serebral tonik) Morluklar için, morlukları iyileştirmek için (hassas)	Haricen kullanım için losyon ve merhem, Dahilen kullanım için dekoksiyon	Dek.	[323]
H. perforatum	UY, ÇÇ ve YP	Batı Akdeniz Bölgesi, Türkiye	-	Cilt lezyonu ve güneş yanığı, bıçak kesiği, antiseptik	-	-	[246]
H. perforatum	YP ve ÇÇ	Bayburt, Türkiye	Kantaron	Hemoroidi iyileştirmek için	Elde edilen yağ ağrıyan bölgelere sürülür.	Oleat	[324]
H. perforatum	TÜK	Kahramanmaraş, Türkiye	Kantaron	Romatizmal ağrıların, sinir hastalıklarının tedavisi	-	-	[325]
H. perforatum	ÇÇ	Mallorca (Balear Adaları, Akdeniz)	Herba de Sant Joan	Anti-ekimotik	Bir Liniment olarak, haricen	-	[247]
H. perforatum	ÇDU ve TÜK	Bozyazı Mahallesi, Mersin, Türkiye	Katran, katran otu	Yanıkları iyileştirmek, yara bakımı, analjezik, mide-bağırsak ağrılarına karşı, depresyona karşı, keyif ve şifalı çay	2-3 hafta boyunca günde iki kez uygulanır; 3-5 gün boyunca günde 3 çay bardağı içilir	İnf., Oleat	[326]
H. perforatum	ÇDU ve TÜK	Muğla, Türkiye	Katran, katran otu, gatran, gatran otu, gangren otu, kangren otu, gantıran, kantıran, kantoran, kantoron	Yanık, çıban, yara, kanser, ülser, romatizma, soğuk algınlığı ve gribi iyileştirmek, ateş düşürücü ve terletici, ağız yaralarını iyileştirmek, keyif ve şifalı çay	Püre, İnfüzyon, Şifalı yağ, Gargara; 3-4 hafta boyunca günde 2-3 defa bir çay bardağı içilir	İnf.	[327,328]

H. perforatum	-	Harput, Elazığ, Türkiye	Sarı kantaron, binbirdelik otu	Antispazmodik, müshil, sakinleştirici, vermifuj, antiseptik, yara iyileştirici, yanık ve yaralara karşı	Dahili olarak %1'lik bir infüzyon olarak ve harici olarak yağ maseratı olarak.	İnf., Oleat	329
H. perforatum	ÇÇ, YP, DL	Genç Fark, Bingöl, Türkiye	Kantaron	Analjezik, mide ağrısını iyileştirmek için (etnoveteriner kullanım)	Dahilen	İnf.	330
H. perforatum	ÇDU	Zagros, Lorestan, İran	Gol-e-raie, Alaf-e-chaie	Antidepresan, Antispazmodik, choleretic, Büzücü, Sedatif, analjezik, Antiviral	Dahilen	İnf.	239
H. perforatum	TÜK ve ÇÇ	Kızılcahamam Mahallesi, Ankara, Türkiye	-	Mide ağrısı veya mide ülseri için	Dahilen	İnf., Dek., Oleat	265
H. perforatum	TÜK	Aladağlar, Niğde, Türkiye	Sancı otu	İshal, kolik, hemoroidleri iyileştirmek için	-	-	310
H. perforatum	TÜK	Balıkesir, Türkiye	Boyalık otu, kantarot, kantar otu, sarı kantaron	Karaciğer sorunlarına, böbrek taşına, mide hastalığına, şeker hastalığına, sakinleştiriciye, kabızlığa, yaraya, ağrıya ve romatizmaya karşı	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	293
H. perforatum	TÜK	Doğu Anadolu, Türkiye	Binbir delik otu	Mide ağrısına, ülsere, böbrek bozukluklarına karşı ve hassas, sakinleştirici, antihemoroidal	Dahilen	Dek.	279
H. perforatum	TÜK ve ÇDU	Edremit Körfezi, Balıkesir, Türkiye	Kantaron, sarı kantaron	Toprak üstü kısmı; Mide ağrısı, enterit, Karın ağrısı, lokal ağrılar, Yaralar, yanıklara karşı ; İnfüzyon; Mastitis (hayvanlar için), mikrobiyal enfeksiyonlar, Mide hastalıkları, enterit, ülserlere karşı.	Toprak üstü kısımları; 40 gün zeytinyağında bekletildikten sonra 1 hafta kahvaltıdan önce günde 2 defa 2-3 kaşık yenir. Çiçekli dallar infüzyon olarak kullanılır, 1-2 hafta boyunca günde bir kez memeye enjekte edilir (hayvanlar için), bir hafta boyunca günde iki kez bir çay fincanı içilir.	İnf., Oleat	294

					İnfüzyonun harici kullanımları 2-3 gün boyunca günde bir kez uygulanır, iyileşene kadar günde bir kez uygulanır		
H. perforatum	TÜK	Karaisalı, Adana, Türkiye	Binbir delik otu	Yara iyileştirici olarak kullanılır	Püre ve yara pomatı; haricen	HB	[254]
H. perforatum	TÜK	Suriye	Hashesheta elqalb	Kabızlık ve spazm vakalarında, antiseptik ve analjezik olarak, harici olarak yara ve ülser tedavisinde kullanılır.	Dahilen	İnf.	[331]
H. perforatum	TÜK	Lübnan	Hioufa raykoune, Hachichat-al-qalb, 'Eshbat al taloul	Antiseptik olarak kullanılır	Haricen	Oleat	[250]
H. perforatum	TÜK	Prokletije Dağları, Karadağ	Kantairon	Anksiyete, depresif ruh halleri, gastrit için kullanılır	Haricen	-	[287]
H. perforatum	TÜK	Kosova	Kantarioni, Kantarion	Anti-anemik, Yara iyileştirici, Antikoagülan, Sinir gevşetici, Antasit olarak kullanılır	-	İnf.	[332]
H. perforatum	TÜK	Sırbistan	Kantarion	Bağışıklık sistemini güçlendiren, peptik ülser, uyarıcı, cerahatli yaralar için, yara iyileştirici	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	[333]
H. perforatum	ÇÇ, KK	Denizli, Türkiye	Kantaron, mide otu	Bağışıklık sistemini güçlendiren, peptik ülser, uyarıcı, cerahatli yaralar için, yara iyileştirici	Dahilen	Dek., HB	[242]
H. perforatum	TÜK	Aşağı Tırtar Köyü, Yalvaç, Isparta, Türkiye	-	Diz ağrısı, reflü ve boğaz ağrısını hafifletmek için	Dahilen, haricen	Oleat	[245]

H. perforatum	TÜK	Kozluçay Köyü, Yalvaç, Isparta, Türkiye	-	Ağrı ve yanıkları gidermek için emmenagog olarak kullanılır	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	245
H. perforatum	TÜK	Erdemli, Mersin, Türkiye	Goramaz, Sarı Kantaron, Yara otu, Kılıç otu	Egzama, karın ağrısı, yara ve yanıklar, bel fıtığı, diş eti yarası, uykusuzluk, mide ülseri, soğuk algınlığı tedavisinde ve sakinleştirici olarak kullanılır.	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	280
H. perforatum	ÇÇ	Ürgüp, Nevşehir, Türkiye	Kantaron otu	Kardiyovasküler bozuklukları ve yaraları iyileştirmek için	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	334
H. perforatum	ÇDU, TÜK	Pertek, Tunceli, Türkiye	Kantaron, mide otu, yara otu	Mide sorunlarına, şeker hastalığına, kalp-damar hastalıklarına, yaralara karşı	Dahilen, haricen	Dek., İnf., TB	281
H. perforatum	ÇÇ, TÜK	Merzifon, Amasya, Türkiye	Sarı çiçek	Mide ağrısına karşı sakinleştirici olarak	Dahilen	İnf., Dek.	311
H. perforatum	ÇDU	Silivri, İstanbul, Türkiye	Kantaron	Mide ağrısına, şeker hastalığına karşı	Dahilen	Su	295
H. perforatum	TB	Kars, Türkiye	Gevrik, kamtoran	Hemostatik olarak ve karın ağrısı gibi ağrılara karşı	-	Dek.	335
H. perforatum	ÇDU	Turgutlu, Manisa, Türkiye	Kantiran otu, yara otu	Yaralara, basura, ülsere, şeker hastalığına, mide rahatsızlıklarına, karın ağrısına, hipertansiyona karşı,	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	320
H. perforatum	ÇDU	Bayramiç, Çanakkale, Türkiye	Kantaron	Mide rahatsızlıklarını, yaraları, romatizmayı, adet ağrılarını, çatlamış el ve ayakları iyileştirmek	Dahilen, Haricen *Pinus brutia* terebenti ile karıştırılarak	İnf., Oleat	336

H. perforatum	TÜK	İzmir, Türkiye	Kantaron, Sarı kantaron	Mide ülserini tedavi etmek için	Dahilen	İnf., Oleat	336
H. perforatum	TÜK	Çatalca, İstanbul, Türkiye	Ada çayı, sarı kantaron, ala çayı	Böbrek taşlarını, Yaraları, mide ağrısını, romatizmayı tedavi etmek için kullanılır ve yatıştırıcı	Dahilen Romatizma için oleat, bez ile kompres	İnf., Dek. Oleat	337
H. perforatum	TÜK	Trabzon, Türkiye	Sarı kantaron	Sakinleştirici, ateş düşürücü, yara iyileştirici olarak kullanılır	İnfüzyon, yağ maseratı;-	İnf., Oleat	338
H. perforatum	TÜK	Bilecik, Türkiye	Sarı kantaron	Mide ülserine karşı	Dahilen	Oleat	244
H. perforatum	TÜK, ÇDU	Lalapaşa, Edirne, Türkiye	Sarı kantaron	Diyabet, yara, iyi huylu rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla	Dek.; Dahilen (diyabet için) Oleat; Haricen (Yaralar için) İnfüzyon; Dahili (böbrek rahatsızlıkları için)	İnf., Dek. Oleat	339
H. perforatum	-	Aydıncık, Mersin, Türkiye	Katran otu, kantaron otu	Diyabet, piroz, reflü, ülser, yanık ve yaraların tedavisinde	İnfüzyon, oleat, losyon; Dahilen, haricen; 2-3 gün boyunca günde iki kez uygulanır 3-5 gün boyunca hafta/günde 3 çay fincanı içilir	İnf., Oleat	340
H. perforatum	TÜK, YP	Ayvacık, Çanakkale, Türkiye	Kantaron otu	Yaralanmalara, mide ülserine, jinekolojik problemlere, bademcik iltihabına karşı, idrar söktürücü ve balgam söktürücü olarak kullanılır	Oleat; Haricen (yaralanmalar için) Dek.; Dahilen, İyileşene kadar her sabah kahvaltıdan önce 1 çay bardağı içilir	İnf., Dek.	341
H. perforatum	TÜK	Kopaonik, Sırbistan	Kantarion	Büzücü, sakinleştirici olarak kullanılır, orta derecede depresyon, uykusuzluk, mide-bağırsak rahatsızlıkları, hemoroid yanıkları,	Dahilen, haricen	Dek., Oleat	342

				yaralar, kesikler, kas ağrıları, siyatik, nevralji, yenidoğan bebek mide spazmlarında kullanılır.			
H. perforatum	TÜK	Granada Eyaleti, Güney İspanya	-	Yanıklara, cilt problemlerine, böcek ısırıklarına karşı	Dahilen, haricen	İnf. Dahilen	[343]
H. perforatum	TÜK	Serra de São Mamede Tabiat Parkı, Portekiz	ipericão, erva-de-são-João, (capelas-de-são-João, paparicão	Karaciğer sorunlarına karşı	-	Dek.	[344]
H. perforatum	TÜK	Zlatibor, Sırbistan	Kantarion	Cilt şikayetlerine, yanıklara ve yaralara karşı	İnfüzyon; Yağ maseratı	İnf., Oleat	[345]
H. perforatum	SR, TÜK	Doğu Rivierası, Liguria, İtalya	erba di San Giovanni, erba di San Pietro	Yara, sıyrık ve yanıklarda, çıbanlarda, romatizmada, kabızlıkta, çatlaklarda kullanılır.	İnfüzyonu Balla karıştırılarak içilir	İnf., Oleat	[346]
H. perforatum	ÇDU	Trás-os-Montes, Kuzey Portekiz	Hipericão Bravo, Milfurada, Erva de S. João	Depresyon, sinirlilik ve uykusuzluğa karşı, Mide ağrısı, Balgam söktürücü, Safra uyarıcı, Karaciğer ve safra kesesi hastalıklarına, Herpes ve influenza virüs enfeksiyonlarına, Kas ve eklem ağrıları ve nevraljiye, Menopoza karşı; Analjezik, Antidepresan, Antiromatizmal, Antispazmodik, Antiviral, Anksiyolitik, Kolagog, Gastro koruyucu, Karaciğer koruyucu, Mukolitik, Sedatif,	-	-	[347]
H. perforatum	TÜK	Arribes del Duero, Batı İspanya	Pericón, hipérico, corazoncillo, hierba de San Juan	Yaralanmalara, yanıklara ve çatlamalara karşı	Haricen	Oleat	[348]

H. perforatum	TÜK	Mt. Rtanj, Doğu Sırbistan	Kantarion	Bağışıklık sistemini güçlendirici, peptik ülser, uyarıcı. Dışarıdan, cerahatli yaralar için yara iyileşmesi.	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	333
H. perforatum	YP, DL, ÇÇ	Pınarlıkaya, Üzümlü, Erzincan, Türkiye	Kantaron, Sarı kantaron	Yara iyileştirici	Haricen	-	266
H. perforatum	TÜK	Yenişehir, Bursa, Türkiye	Kantaron, Yanık otu	Çıban tedavisi	Doğrudan çıbana uygulanır	HB	349
H. perforatum	TÜK	Suriye	Hashishet alkalb	Dismenore, balgam söktürücü, sedatif, analjezik, anksiyolitik, antiseptik, ağız yıkama, presör ajan.	-	Dek.	350
H. perforatum	TÜK	Navarra, İspanya	San Juan belarra, hipérico, hierba de San Juan	Antidepresan olarak	Dahilen	İnf.	235
H. perforatum	TÜK	Taşköprü, Kastamonu, Türkiye	Dağ çayı, kantaron, sarı çiçek, sarı ot	Trikofitoza karşı	-	-	297
H. perforatum	ÇDU	Türkiye	Binbir delik otu, sarıca otu,sarıca yüz otu	Antispasmodik, laksatif, antelmintik, antiseptik, midevi, yatıştırıcı, yanık yaraları, ülser, diyabet, hemoroid, mide rahatsızlıkları için,	-	-	248
H. perforatum	YP, KK	Churdhar Vahşi Yaşam Koruma Alanı, Himachal Pradesh, Hindistan	Basant, Balsana	Cilt alerjisine karşı	Drogdan hazırlanan su, süt ile karıştırılarak alerjik cilde uygulanır	Su	307

H. perforatum	TB	Hindukush Sıradağları, Swat, Pakistan	Shin Chai	Sindirim sorunları ve basura karşı	-	-	[308]
H. perforatum	TÜK	Gündoğmuş, Antalya, Türkiye	Kantaron	Dispeptik şikayetler için	Dahilen	İnf.	[283]
H. perforatum	TB	Çin	Guo lu huang	Kan tükürme, kan kusma, metroraji, travmatik kanama, adet düzensizliği, akut mastit, sarılık, boğaz ağrısı, göz şişliği ve ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, yara ve morluklar, romatizmal artrit için	-	Dek.	[225]
H. petiolulatum	MY	Çin	-	Kan tükürme, yangı için	-	Dek.	[225]
H. polyphyllum	ÇÇ, YP	Ağrı, Türkiye	Sarı çiçek	Mide ağrısını gidermek için	Yemekten sonra 1 çay bardağı içilir	Dek.	[288]
H. przewalskii	TB	Çin	Daduijing cao	Adet düzensizliği, yara ve morluklar, travmatik kanama, romatizmal ağrı, hidrops, zor idrara çıkma, güneş çarpması, yılan ısırığı için	-	Dek.	[225]
H. quartinianum	KK	Gubalafto Bölgeleri, Etiyopya	Amujia	Egzama için	Haricen, 1 yıllık kalan kül ve deve dışkısı ile ezip karıştırılır, ardından tereyağı ile uygulanır	HB	[351]
H. quartinianum	YP, KK	Kuzey Shewa, Amhara, Etiyopya	Ameja	Şarbona karşı, hayvanlarda	Dahilen, öğütülmüş halde suyla karıştırılarak tüketilir	HB	[352]
H. retusum	TB	Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof	Dermatolojik rahatsızlıklara ve ödemlere karşı	Kaynatılıp bu suyla banyo yapılır.	Dek.	[353]

H. retusum	YP, ÇÇ, TÜK	Birecik, Şanlıurfa, Türkiye	Batof, bantof, aran	Yaraları iyileştirmek (çıbanları) Soğuk algınlığında kolleretik, idrar söktürücü, ağrı kesici ve terletici bir ilaç olarak tüketilir.	Yapraklar suda kaynatılır, unla karıştırılır ve hamur haline getirilinceye kadar yoğrulur, daha sonra çıbanların üzerine pansuman olarak sürülür ve çıbanların açılmasına yardımcı olur.	Dek.	[354]
H. retusum	YP, ÇÇ	Kurtalan, Siirt, Türkiye	Koyun kıran, binbirdelik otu	Mide rahatsızlıklarına karşı iştah açıcı, balgam söktürücü, ateş düşürücü olarak kullanılır	-	-	[355]
H. retusum	-, YP	Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof, bantof	Boğaz ve diş iltihaplarına ve çocuklarda göz ağrılarına karşı	Gargara olarak kullanılılır Çocuklarda göz ağrısı olduğunda bitkinin yaprakları kaynatılır. Kaynatma sırasında hastanın başına bir bez konur. Buharın hastanın gözlerine 1-2 dakika kadar nüfuz etmesine izin verilir.	Dek.	[356]
H. retusum	TB	Bozova, Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof, kızılcık	Baş ağrısına, sivilceye, kızamığa karşı	Baş ağrısının giderilmesi için kına ile karıştırılmış haşlanmış bitki suyu başa uygulanabilir. Haşlanmış bitkiden çıkan buhar sivilcelerin tedavisine yardımcı olur. Kaynamış suya batırılmış kurutulmuş bitki, kızamık hastasını yıkamak için kullanılabilir.	HB	[357]
H. retusum	TÜK	Kalecik Dağı, Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof	Hayvanlar için ağrı kesici	-	-	[250]

H. revolutum	YP	Kembatta Tembaro, Etiyopya	Wobexi haqqa	Dezenfektan olarak kullanılır	Haricen	-	[314]
H. revolutum	YP	Nyeri İlçesi, Kenya	Muthathum wa	AIDS'e karşı	-	Dek.	[358]
H. revolutum	YP	Tepi Kasabası, Güneybatı Etiyopya	Amija	Karaciğer hastalıklarına karşı	Yetişkinler için ıslak yaprağı ezip, 2 gün boyunca sabah-akşam 1⁄2 bardak, bebek ve hamileler için ise 4-5 gün boyunca yetişkinin 1⁄4'ü kadar içilir, ancak fazla olursa kusmaya neden olur.	HB	[359]
H. revolutum	YP	Nensebo Bölgesi, Güneydoğu Etiyopya	Garambaa	Gonore için kullanılır	Dahilen	Dek.	[360]
H. revolutum	YP	Tigray Bölgesi, Etiyopya	Abedye	Ateşli hastalık (Michi)	Üst üste 3 gün su ile kaynatılıp tütsülenerek dezenfekte edilir.	Dek.	[236]
H. revolutum	YP	Bale Dağları Milli Parkı, Güneydoğu Etiyopya	Garamba	Romatizma	Haricen	Dek.	[361]
H. revolutum	MY	Dega Damot bölgesi, Amhara, Kuzeybatı Etiyopya	Amja	Kulak ağrısını gidermek için	Kulak damlası olarak uygulanır	Su	[362]
H. revolutum	-	Uganda	Mushungwa	Tüberküloza karşı	-	-	[363]

H. revolutum	YP	Odo-Bulu ve Demaro, Etiyopya	Garramba	Yaprakları kaynatılıp mide problemi olan bebeklere ve bebeklerin ağlamasını durdurmak için verilir.	-	Dek.	[364]
H. sampsonii	TB	Jianghua, Çin	Yuan bao mi	Jinekopati, ısı ile temizleme ve detoksifikasyon, tendonları gevşetme ve kollateralleri aktive etme amacıyla	-	-	[274]
H. sampsonii	TB	Çin	Xiang si, deng tai, shuang he he, du iye cao	Kan tükürme, burun kanaması, metroraji, travmatik kanama, düzensiz adet, ağrılı adet, akut mastit, furunkül, dizanteri, enterit, yılan ısırığı, yanık, yaralar ve morluklar için	-	Dek.	[225]
H. scabrum	ÇDU	Harput, Elazığ, Türkiye	Mayasıl otu, kepir otu	Kabızlık ve hemoroid için	Dahilen	İnf.	[329]
H. scabrum	UY, ÇÇ ve YP	Batı Akdeniz Bölgesi, Türkiye	Kantaron	Cilt lezyonu ve güneş yanığı, bıçak kesiği, antiseptik	-	-	[246]
H. scabrum	YP, ÇÇ	Bayburt, Türkiye	Karahasançayı, Mayasıl otu, Kantaron	Eklem ve bel ağrısı ve hemoroid için	Haricen	Oleat	[324,365]
H. scabrum	ÇDU	İlam, İran	Siveh ran, Gol-e-raye	Sakinleştirici, baş ağrısı ve sinir sistemi gevşetici	Dahilen	Dek.	[366]
H. scabrum	TÜK	Destena, İran	Gole raei dayhami, Davasimi	Kadın enfeksiyonlarına karşı analjezik	-	-	[367]
H. scabrum	ÇÇ	Zangelanlo bölgesi, Kuzeydoğu İran	Chayoti	Kanama önleyici analjezik ve ateş düşürücü	-	-	[368]

H. scabrum	TÜK	Hizan Ayrı, Bitlis, Türkiye	Bızın bezo	Kesiyi iyileştirmek	Haricen	-	[369]
H. scabrum	TB	Derecik, Hakkari, Türkiye	Giyazer	Hemoroid	Yemeklerden sonra bir bardak içilir	Dek.	[370]
H. scabrum	ÇÇ	Kuzey Horasan, İran	Saregul	Antimigren, antidepresan, sedatif	-	İnf.	[371]
H. scabrum	ÇÇ	Meşhed, İran	Hufarighun	Antimigren, Mide ülseri, Kanama önleyici, İdrar Kaçırma, Baş Ağrısı Tedavisi	-	İnf.	[372]
H. scabrum	ÇÇ ve GV	Şahrekord, Güneybatı İran	Gole raei	Analjezik	-	-	[373]
H. scabrum	ÇÇ	Şahrekord, Güneybatı İran	Gole raei	Anti-anksiyete, antidepresan	-	-	[342]
H. scabrum	TÜK	Kahramanmaraş, Türkiye	Sarı kantaron	Göz hastalıklarının tedavisi (arpa)	-	-	[325]
H. scabrum	TÜK	Adıyaman, Türkiye	Sarı çiçek	Böbrek taşları	Dahilen	İnf.	[374]
H. scabrum	ÇDU	Yüksekova, Hakkari, Türkiye	Giyasork	Mide hastalıkları için	Dahilen	Dek.	[375]
H. scabrum	ÇÇ	Zagros, Lorestan Eyaleti, İran	Hufarighun	Mide ülseri, migren, kanama, baş ağrısına karşı	Dahilen	İnf.	[239]

H. scabrum	TÜK	Aladağlar, Niğde, Türkiye	Öksürük otu, sarı kantaron, yılan misi	Sedatif, öksürük, hemoroid, ishal ve koliklere karşı	Dahilen	İnf.	310
H. scabrum	TÜK	Doğu Anadolu, Türkiye	Sancı otu	Kabızlığa, hemoroide, böbrek rahatsızlıklarına, mide rahatsızlıklarına, ülsere, sarılığa, adet bozukluklarına, ağrı kesici ve sakinleştiricidir.	Dahilen	Dek.	
H. scabrum	TÜK	Güroymak Farkı, Bitlis, Türkiye	Kantarona sor	Göz ağrısına karşı	Dahilen	İnf.	318
H. scabrum	TB	Elazığ, Türkiye	Mayasıl otu	Hemoroid ve yaralara karşı	Günde üç defa bir çay bardağı bitkiden içilir	Dek.	376
H. scabrum	MY	Ürgüp, Nevşehir, Türkiye	Kantaron otu, Sarı kantaron, Serkil otu	Ülser ve egzamaya karşı	Dahilen, haricen	İnf.	334
H. scabrum	TÜK	Pertek, Tunceli, Türkiye	Mide otu, yara otu	Yaraları, karın ağrısını, ishali iyileştirmek için	Haricen, dahilen	Dek. İnf.	281
H. scabrum	ÇÇ, KK	Shahrekord, İran	Gole raei	Böbrek taşları için	-	-	377
H. scabrum	DL, ÇÇ	Çatak, Van, Türkiyre	Sic	Karın ağrısı için	Yemekten önce bir bardak içilir	Dek.	378
H. scabrum	YP, ÇÇ	Malanya, Türkiye	Mayasıl otu	Egzama, yanık, mide ülseri, hemoroid için, inkontinans, mide ağrısı, yara iyileşmesi için	Haricen	Dek. İnf.	379
H. scabrum	ÇÇ	Bakhtiari, İran	Golraye dayhimi	Sedatif, baş ağrısına karşı analjezik	Dahilen	Dek.	380

H. scabrum	TÜK	Akçadağ, Malatya, Türkiye	Karahasan çayo, Kulilka zar, Sancı otu	Menstrual ve mide sorunlarına karşı; analjezik ve rahatlatıcı	Dahilen	İnf.	[282]
H. scabrum	TÜK	Kürdistan Bölgesi, Irak	-	Kardiyovasküler sorunlara karşı	-	Dek.	[285]
H. scabrum	ÇÇ, YP, TB	Kelkit, Gümüşhane, Türkiye	Sarı kantoron	Yara iyileştirici; enfeksiyon, ağrı, gastrit, ülser, uykusuzluk, stres, karaciğer yetmezliği, halsizlik, kulak çınlaması ve böbrek taşı sorunlarına karşı	Dahilen	Dek.	[261]
H. scabrum	TB	Çin	-	Kan kusma, kanlı dışkı, adet düzensizliği için	-	-	[225]
H. seniawinii	TB	Çin	-	Kan kusma, kanlı dışkı, adet düzensizliği, hepatit, yanık için	-	-	[225]
H. stellatum	TB	Çin	-	Hepatit, sarılık için	-	Dek.	[225]
H. tetrapterum	TÜK	Antakya, Hatay, Türkiye	Dibbeysi, Kantoron, Binbir delik	Böbrek ağrılarına karşı	Dahilen	Dek.	[381]
H. thymifolium	TÜK	Osmaniye, Türkiye	Kantaron	Sedasyon, uyku, morlukların iyileştirilmesi için	-	İnf.	[255]
H. thymifolium	-	Hatay, Türkiye	Sarı Kantaron	Damar tıkanıklığı için	Dahilen	İnf.	[382]
H. triquetrifolium	TÜK ve ÇÇ	Hasankeyf, Türkiye	Botav	Karaciğer bozukluklarını, diyabeti, göz çevresini ve göz ağrısını iyileştirmek için	-	İnf.	[383]

H. triquetrifolium	KK, YP, GV, TÜK	Artuklu Mahallesi, Mardin, Türkiye	Botav, Batof, Aran	Emboli, egzama ve ayak yaralarına karşı	Haricen	İnf.	384
H. triquetrifolium	YP ve DL	Datça, Muğla, Türkiye	Kızılcırık, Kızılcaerik, Zihircirik, Kılıçotu	Yara, yanık, mide rahatsızlıklarının tedavisi	Dahilen, haricen	UY, Dek., Oleat	385
H. triquetrifolium	YP	Milos Adası, Kiklades Adaları, Yunanistan	Agou'douras	Soğuk yara,Yara iyileştirici, kas ağrısı	Haricen	Oleat	386
H. triquetrifolium	ÇDU ve TÜK	Bozyazı Mahallesi, Mersin, Türkiye	Katran, katran otu	Yanıkları iyileştirmek, yara bakımı, analjezik, mide-bağırsak ağrılarına karşı, depresyon, keyif ve şifalı çay	2-3 hafta boyunca günde iki kez uygulanır 3-5 gün boyunca günde 3 çay bardağı içlir	İnf., Oleat	326
H. triquetrifolium	ÇDU ve TÜK	Sarıgöl Mahallesi, Muğla, Türkiye	Kızılcık, kızılcık otu, kantoron otu, kantoron, sarı kantoron.	Diyabeti, hiperkolesterolemiyi, aterosklerozu, taşikardiyi hafifletmek ve kan temizleyici, kardiyotonik ve vazodilatör, zevk ve şifalı çay	3-4 hafta boyunca günde 2-3 defa bir çay bardağı içilir	İnf.	327
H. triquetrifolium	-	Şanlıurfa, Türkiye	-	Diş ağrısını iyileştirmek için; ağrı için lapa olarak kullanılır	-	-	353
H. triquetrifolium	ÇÇ	Suriye	Aran	Anksiyolitik ve antidepresan olarak kullanılır	-	İnf.	331
H. triquetrifolium	-	Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof, bantof	Boğaz ve diş iltihabına karşı	Bitki kaynatılıp süzüldükten sonra suyu gargara olarak kullanıldı.	Dek.	356

H. triquetrifolium	TB	Bozova, Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof	Ağrı, ödem, kalp-damar rahatsızlıkları, şeker hastalığı, bademcik iltihabına karşı	Aç karnına tüketildiğinde kalp damarlarını açar, yemeklerden sonra içildiğinde ise şeker hastalığına, baş ağrısına ve bademcik iltihabına iyi gelir.	Dek.	357
H. triquetrifolium	-	Aydıncık, Mersin, Türkiye	Kantaron	Yanık ve yaraları tedavi etmek, reflü	Haricen, 2-3 gün boyunca günde iki kez uygulanır Dahilen, 3-5 gün boyunca hafta/günde 3 çay fincanı içilir	İnf., Oleat	340
H. triquetrifolium	TÜK	Kalecik Dağı, Şanlıurfa, Türkiye	Bahtof	Hayvanlar için ağrı kesici	-	-	250
H. triquetrifolium	TB	Şanlıurfa, Türkiye	Kızılcık, Behtof	Alerji, ayak kaşıntıları ve egzema tedavisinde	Suya konup banyo yapılır. Alerji, ayak kaşıntıları ve egzema tedavisi içi kullanılır. Kırıklarda, hamuru yapılır, kırılan bölgeye uygulanır.	HB	251
H. triquetrifolium	ÇÇ, YP	Suriye	Aran	Anksiyolitik, antidepresan	Ekstre halinde	ekst.	350
H. triquetrifolium	TÜK	Marmaris, Muğla, Türkiye	Kızılcık, Püren	Karın ağrısı ve safra problemlerine karşı	Dahilen, haricen	İnf., Oleat	296
H. triquetrifolium	TÜK	Malatya, Türkiye	Kepir	Antiseptik, antispazmodik; yatıştırıcı, yara iyileştirici	Haricen	Dek.	379
H. uralum	KB	Pangolakha Yaban Hayatı Koruma Alanı, Doğu Sikkim, Hindistan	Urilla	Yara ve morluklara karşı	-	-	387

H. uralum	TH ve YP	Kanawar Yaban Hayatı Koruma Alanı, Pradesh, Hindistan	-	Gıda zehirlenmesinde ve kürtajda kullanılır	-	-	301
H. uralum	YP	Himachal Pradesh Mandi, Hindistan	Khradu	Kesik yaraları için	Yapraklar ezilerek uygulanır	HB	388
H. uralum	TB	Çin	Mang zhong hua, er hai lian qiao, yunnan lian qiao	Hepatit, dizanteri, zor idrara çıkma, boğaz ağrısı, parotit, stomatit, çıban, yaralar ve morluklar, nazofarinks karsinomu, larenks kanseri, tonsil karsinomu, akciğer kanseri, mesane karsinomu, prostat kanseri için	-	Dek.	225
H. venustum	TÜK	Kars, Türkiye	Kantaron	Mide rahatsızlıklarına karşı	Dahilen	Dek.	238
H. venustum	ÇÇ, YP	Ağrı, Türkiye	Giyazerk	Kalp rahatsızlıklarına ve şeker hastalığına karşı	Yemekten önce 1 çay bardağı bitkiden içilir; Sabah aç karnına 1 bardak bitki içilir	İnf.	288
H. wightianum	TB	Çin	Ma yi cao, guo ba cao	Çocukluk dönemi stomatiti, çocukluk dönemi beyaz aftezler, çocukluk pnömonisi, ishal, dizanteri, sarı sıvı ülserleri, akut mastit için	-	Dek.	225
H. wilsonii	MY	Çin	-	Göz kızarıklığı için	-	-	225
H. xylosteifolium (Spach) Robson	YP	Rize, Türkiye	-	Yanıkları iyileştirmek için	-	-	322

Kullanılan kısım : ÇÇ, Çiçek; ÇDU, Çiçekli Dal Ucu; DL, Dal; GV, Gövde; KB, Kabuk; KK, Kök; MY, Meyve; PL, Polen; Sr, Sürgün; TB, Tüm Bitki; TH, Tohum; TÜK, Toprak Üstü Kısmı; UY, Uçucu yağ YP, Yaprak.
Yöntem : Dek., Dekoksiyon; HB, Ham Bitki; İnf., İnfüzyon

2.4.2. Nörofarmakolojik Etkileri

Dünya genelinde mental hastalıklar ayrıca inme, diyabet, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol, ateroskleroz, depresyon, hemorheolojik anomaliler, hipotansiyon, kafa travması, aritmiler ve tıkanmış arterler gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili vasküler risk faktörlerinin artışı; beyne giden kan akışının bozulmasına ve sonuç olarak nörodejenerasyona yol açmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde etkili ilaç seçeneklerinin yetersizliği, nörofarmakoloji alanında yeni ilaç geliştirme ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Doğal ürünler, özellikle geleneksel tıbbi bitkilerden elde edilen fitokimyasallar, nöroprotektif ajanlar için zengin bir kaynak sunmaktadır [389].

Hafif ve orta dereceli depresyon başta olmak üzere pek çok nörolojik hastalığa karşı çok geniş bir etnobotanik geçmişe sahip *Hypericum perforatum* ve Hypericaceae familyasına ait diğer türler, nörofarmakoloji alanında umut vadeden bitkilerdir [13].

H. perforatum bitkisinin depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, sosyal fobi ve somatoform hastalıklar gibi ruhsal bozukluklar üzerindeki terapötik etkilerini bildiren klinik çalışmalar ve bitkinin aktif metabolitlerinin ruh hali regülasyonu ve duygusal durumlarla ilişkili olan beyin nörotransmitter seviyelerini önemli ölçüde değiştirebildiğini gösteren preklinik çalışmalar, bunu doğrular niteliktedir [390,391].

2.4.2.1. Depresyon

Zihinsel, davranışsal veya duygusal bozukluklarla karakterize, hastalıktan muzdarip bireylerin işlevselliğini ve temel yaşam fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyen çeşitli ruh sağlığı bozuklukları genel olarak zihinsel hastalıklar olarak nitelendirilir [392,393]. Bu durum yaşam kalitesinin düşmesinin yanı sıra, engellilik, yüksek morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olur [394].

Son yıllarda, zihinsel bozukluklar, özellikle de depresyon vakalarının sayısında önemli bir artış gözlemlenmiştir. 2015 yılına ait Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre, dünya genelinde teşhis edilen depresyon vakalarının sayısı 322 milyona ulaşmış ve 2005-2015 yılları arasında %18,4'lük bir artış kaydedilmiştir [395]. Öte yandan, dünya nüfusunun yaklaşık %3,8'i depresyondan etkilendiği bilinmekle birlikte bu oran, yetişkinlerde %5 (erkeklerde %4 ve kadınlarda %6) ve 60 yaşın üzerindeki

yetişkinlerde %5,7'dir [396]. Depresyonun, ölümcül olmayan nöropsikiyatrik hastalıklar arasında en büyük orana sahip olmasının yanı sıra, 2030 yılına kadar genel hastalık oranları arasında ilk üçte yer alacağı öngörülmektedir [397,398]. Depresyonun mali etkisi de oldukça büyüktür; dünya genelinde depresyon ve anksiyeteye bağlı olarak kaybedilen üretkenliğin yıllık maliyeti 1,15 trilyon ABD Doları olarak tahmin edilmekte olup, bu rakamın 2030 yılına kadar üç katına çıkması beklenmektedir [397].

Depresyon, genellikle ilgi kaybı, anksiyete, uyku bozuklukları, iştah kaybı, enerji eksikliği ve tekrarlayan intihar düşünceleri ile karakterize edilen bir sendromdur. Günümüz dünyasında; stres, depresyonun başlıca tetikleyicilerinden biridir ve zihinsel, fiziksel ve/veya duygusal bir uyarana karşı vücut tarafından verilen bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Depresyon, sıklıkla stres ve çözülmesi zorlu durumlar tarafından tetiklenir, bu da bireylerin günlük işlevlerini sürdürmekte zorlanmasına neden olur. Ciddi vakalarda ise intihara sebep olabilir [399,400]. Semptomların sayısına ve şiddetine bağlı olarak hastanın yaşayabileceği birkaç depresyon varyasyonu vardır. Bu varyasyonlar; depresif bir epizod, hafif ila orta dereceli depresyon, majör ila şiddetli depresyon ve bipolar duygudurum bozukluğu olarak sınıflandırılabilir [399].

Günümüzde depresyonun tedavisinde farmakoterapi, bilişsel-davranışçı terapi, elektroşok tedavisi (EKT), transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve transkraniyal manyetik stimülasyon gibi somatik tedavilerin yanı sıra naturopatik müdahaleler gibi çeşitli yöntemler mevcuttur [390,397].

Depresyonun patogenezi ise oldukça karmaşıktır; bu durum, tanı yöntemleri ve farmakolojik tedavilerde istenilen doğruluk ve etkinliğe ulaşılamaması gibi sorunlara yol açmaktadır. Depresyonun patogenezini açıklamak için, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks disfonksiyonu hipotezi, monoamin hipotezi, enflamasyon hipotezi, genetik ve epigenetik anomali hipotezi, yapısal ve fonksiyonel beyin yeniden yapılanma hipotezi ve sosyal psikolojik hipotez gibi çeşitli hipotezler öne sürülmüştür [400,401].

1950'lerde ortaya atılan Temel Duygu Teorisi'ne göre; serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) gibi monoamin nöromodülatörlerini içeren beynin geniş noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sistemleri, duyguların temel sinirsel altyapısını oluşturur. Dopamin, ödül, motivasyon, çalışma belleği, davranış ve dikkat ile ilişkilidir ve özellikle neşe duygusuyla bağlantılıdır. Noradrenalin, çalışma belleğini, davranış regülasyonu, dikkati ve duygusal uyarılmayı etkiler; özellikle "savaş ya da kaç"

tepkilerinde ve korku ile öfke gibi duygularda rol oynar. Serotonin, beyindeki en geniş kapsamlı nörotransmitterdir ve aktive ettiği veya bloke ettiği reseptörlere bağlı olarak uyku, sedasyon, hafıza, termal düzenleme ve takıntılı düşünceleri engelleme gibi çeşitli roller üstlenir [402,403]. Bu teori, Depresyonun monoamin teorisi, patofizyolojisi ve farmakoterapisi üzerine yapılan araştırmalarda 25 yılı aşkın süredir temel bir odak noktası olmuştur ve antidepresan tedavilerin çoğu bu teoriye dayanmaktadır [399]. Bu teoriye göre, 5-HT, DA ve NA gibi monoaminlerdeki eksiklikler, depresyonun başlıca nedenleridir [404].

Bugüne kadar birçok antidepresan ilaç piyasaya sürülmüş olmasına rağmen, çoğunun etki mekanizması, depresif bozuklukların monoamin nörotransmitter sinyalindeki genel bir eksiklikten kaynaklandığını öne süren monoamin hipotezine dayanır. Bu nedenle, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), MAO inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi ilaçlar, beyindeki projeksiyon alanlarında monoamin seviyelerini artırmayı hedefler [405]. Pek çok mevcut antidepresanın benzer mekanizmalar üzerinde etkinliğini gösteriyor olması, özellikle etkinliklerinin sınırlı olması nedeniyle benzer yetersizliklere neden olmaktadır.

Öte yandan, antidepresanlar, özellikle SSRI'lar ve SNRI'lar gibi yeni nesil ilaçlar, genellikle daha iyi bir güvenlik profiline sahip olmalarına rağmen, çeşitli yan etkilere neden olabilirler. Bu ilaçların yaygın yan etkileri arasında cinsel işlev bozuklukları, kontrolsüz kilo alımı ve kaybı, uyku bozuklukları ve gastrointestinal sorunlar bulunmaktadır. Ayrıca, SSRI'lar, özellikle genç hastalarda intihar düşüncelerini artırabilir. Tedavide kullanılan antidepresan ajanların yan etkilerini kapsamlı bir şekilde inceleyen çalışmada, SSRI'ların TCA'lara göre daha iyi tolere edilebileceğini, ancak daha uzun süreli kullanımda SSRI'ların ve SNRI'ların önemli yan etkilere neden olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma) ve cinsel işlev bozukluklarının özellikle SSRI'lar ve SNRI'larda belirgin olduğu vurgulanmıştır [406].

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği üzere, düşük ve orta gelirli ülkelerde, sağlık hizmetlerinin yetersizliği, eğitim gibi pek çok sebeple zihinsel hastalıklardan musdarip bireylerin %75'inden fazlasının tedavi alamadığı bilinmektedir [396].

Gerek mevcut terapilerin yetersizliği ve/veya yan etki potansiyelleri, gerekse de hastalıklardan muzdarip bireylerin tedaviye erişememesi göz önünde bulundurulduğunda

tarih boyunca depresyon gibi çeşitli etnobotanik kullanımlarıyla ön plana çıkan *H. perforatum*'un antidepresan etkinliğinin araştırılması kaçınılmaz olmuştur.

2000 yılı aşkın süredir çeşitli hastalıklara karşı tıbbi kullanıma sahip *H. perforatum* türünün zihinsel problemlere karşı kullanımına dair ilk belgeler; yaklaşık 1000 yıl önceye dayanmaktadır. 16. yy'ın önemli bilim insanlarından Paracelcus, *H. perforatum*'un zihinsel bozukluklara karşı kullanımını öneren ilk bilim insanlarından biridir; Paracelcus, halüsinasyon ve sanrı gibi psikozların tedavisi için *H. perforatum*'dan bahsederken melankoliye karşı doğrudan bu türü tavsiye etmemiş ancak [27]; Paracelsus'tan esinlenen İtalyan doktor ve kimyager Angelo Sala, Paracelcus'un önerisini pratikte uygulayarak sonuçlarını kayıt altına almış ve 1630'da yazdığı eserinde gözlemlerini paylaşmıştır. Bu çalışma ile Angelo Sala, depresyon ya da o zamanki adıyla melankoli için *H. perforatum*'u özellikle tavsiye eden ilk uygulayıcı olmuştur [13,27].

Hypericum perforatum, 1618 yılında Londra Farmakopesi'ne dahil edilmiş, dönemin önde gelen botanikçilerinden Nicholas Culpeper'in katkılarıyla, o dönemde İngiltere'de büyük bir popülarite kazanmıştır. Daha sonra İngiltere, Fransa ve Almanya gibi ülkelerden Amerika'ya göç edenler, bitkinin bu kıtada da tanınmasını sağlamış ve bitki, antidepresan özelliğiyle bilinir bir bitki haline gelmiştir. [16]. Öyle ki; Amerikalı botanikçi Charles Frederick Millspaughve İngiliz herbalist Sophie Grieve eserlerinde bitkinin antidepresan etkinliğine detaylıca yer vermiştir [407].

1900'lü yılların başına gelindiğinde ise afyon, barbitüratlar ve diğer bazı sedatiflerin modern psikiyatri ile ün kazanması ile popülerliğini yitirmiş olsa da, Alman hekim K. Daniel'in hayvan deneyleri ve 20 depresyon hastasında bitkiyi denemiş ve çalışmasını yayınlamıştır. Ne var ki, II. Dünya Savaşı'ndan hemen önce yayınlanan bu çalışma da çok fazla ilgi görmemiştir [27].

H. perforatum ekstresinin modern tarihi ise 1984 yılında Alman Federal Sağlık Ajansı'na ait Komisyon E monograflarında psiko-vejetatif bozukluklar, depresif bozukluklar, anksiyete ve/veya ajitasyon durumları, bazı somatoform bozukluklar, nöroasteni ve uyum bozukluklarında kullanımının önerilmesiyle başlamıştır. Bu gelişmenin ardından bitkinin antidepresan etkisine olan ilgi yeniden canlanmış ve bazı küçük şirketlerin yürüttüğü çeşitli klinik çalışmalarla başlayan süreç, çoğunlukla bitkinin hidroalkolik ekstrelerinin hafif ve orta dereceli depresyon tedavisinde kullanımını araştıran pek çok klinik çalışmanın yapılmasıyla sonuçlanmıştır [13,408].

Elde edilen bu klinik verilerin ilk derlemesi ve bazı erken farmakolojik keşiflere ilişkin rapor 1994 yılında yayımlanmış [409], nihayetinde Almanya'da *H. perforatum* preparatlarının sentetik antidepresanlara alternatif olarak geniş çapta kabul görmesine neden olmuştur. 1990'ların sonuna gelindiğinde, Almanya'da depresyon tedavisi için yazılan reçetelerin %25'inde sentetik ilaçlar yerine *H. perforatum* preparatları tercih edilmiştir [410].

H. perforatum türünün antidepresan olarak kullanımı, 2008 yılında Avrupa İlaç Ajansı'na bağlı Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (HMPC) tarafından da onaylanarak birçok klinik çalışmanın olumlu sonuçlarını destekleyen ilgili değerlendirme raporunu yayınlamıştır [31,33]. Tüm bu gelişmeler sonucunda son yıllarda *H. perforatum* türevli ürünlerin tüketimi hızla artmış ve bu bitki, dünya çapında en çok kullanılan tıbbi bitkilerden birisi haline gelmiştir [11].

Günümüze kadar *H. perforatum* türünün antidepresan etkinliğini araştıran pek çok preklinik ve klinik çalışma yapılmıştır [390,411].

H. perforatum türü ile yapılan erken dönem *in vitro* çalışmalar, bitkinin hidroalkolik ekstrelerinin ve/veya içeriğindeki aktif maddelerin, monoamin hipotezine göre olası rolüne yoğunlaşmıştır. İlk bulgular, biyojenik aminlerin yıkımından sorumlu olan monoamin oksidaz (MAO) enziminin inhibisyonunun, bitkinin ekstresinin antidepresan etkisinin ana mekanizması olduğunu öne sürmüştür [411].

Suziki ve arkadaşlarının çeşitli ksanton türevlerinin MAO inhibitör etkilerini keşfetmeleri [412,413], hipersinin de bu etkiye sahip olabileceğini düşündürmüş ve 1984 yılında hiperisinin MAO-A ve MAO-B'yi geri dönüşümsüz inhibe ettiği aynı grup tarafından bildirilmiştir [414]. Ne var ki, 1989 ve 1993 yıllarında yayınlanan ileri *in vitro* çalışmalarda test edilen bileşiklerden yalnızca flavon aglikonları ile kersitrin ve ksanton türevi noretiriol, MAO-A üzerinde anlamlı bir inhibisyon göstermiştir. Araştırmacılar, aktif bileşik olarak hiperisin ve psödohiperisini hariç tutmuş, ancak flavonolleri ve 1,3,6,7-tetrahidroksiksanton'u, MAO-A üzerinde dikkate değer inhibitör potansiyele sahip bileşenler olarak değerlendirmişlerdir [415].

Bladt ve Wagner'in 1994 yılında yaptığı çalışmada *H. perforatum*'un hidroalkolik ekstresi (LI 160, Lichtwer Pharma) ve bu ekstreden elde edilen fraksiyonların MAO üzerindeki etkileri *in vitro* ve *ex vivo* koşullarda incelenmiştir. Çalışmada flavonoitlerce zengin fraksiyon en etkili bulunurken; elde edilen sonuçlar, bitkinin antidepresan

aktivitesinin altında yatan mekanizmanın MAO inhibisyonu olduğunu doğrulayamamış ve söz konusu etkinin başka bir yolak üzerinden görülme olasılığına dikkat çekmiştir [415]. Thiede ve Walper'in aynı yıl yaptığı bir başka çalışmada ise bitkinin hidroalkolik ekstresi ve bu ekstreden elde edilen çeşitli fraksiyonların MAO ve kateşol-*O*-metiltransferaz (COMT) enzimine karşı inhibitör etkileri test edilmiş, bu çalışmada Blandt ve Wagner'in çalışmasına paralel sonuçlar elde edilmiştir [416]. 1997 yılında Cott tarafından çalışmada ise, bitkiden elde edilen ekstre ve hiperisinin çeşitli reseptör ve enzimlere karşı afinitesi değerlendirilmiş; hiperisinin yalnızca NMDA reseptörlerine karşı afinitesi bulunmuş, ekstrenin ise spesifik olmayan adenozin, benzodiazepin, $GABA_A$, $GABA_B$, inositol trifosfat ve MAO A ve B reseptörlerine karşı anlamlı bir afinite gösterdiği ancak, $GABA_A$ ve $GABA_B$ dışındaki reseptörler üzerinden antidepresan etkinin görülebilmesi için gerekli olan ekstresi konsantrasyonlarının, tüm hayvanlarda veya insanlarda oral uygulamadan sonra elde edilmesi pek olası olmadığı görülmüştür [417]. Müller ve arkadaşlarının bitkinin ekstresi (LI 160, Lichtwer Pharma) ile yaptıkları çalışmada da benzeri sonuçlar elde edilmiş, 2 µg/mL ekstrenin MAO A ve B'ye karşı düşük afinite gösterirken 5-HT, DA ve NA'nın sinaptosomal geri alımını her biri üzerinde neredeyse eşit afinite göstererek inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ekstre ile tedavi edilen sıçanların frontal korteksinde β-reseptörlerinin anlamlı bir şekilde aşağı regüle olduğu ve $5\text{-}HT_2$ reseptörlerinin anlamlı bir şekilde yukarı regüle olduğu rapor edilmiştir [418]. Elde edilen bu sonuçlar, antidepresan etkinin mekanizmasının açıklanabilmesi için daha fazla çalışmanın yapılmasına yol açmıştır.

H. perforatum türünün , tedavide kullanılan TCA'lar ve SSRI'lar gibi monoaminlerin sinaptosomal alımını inhibe etme potansiyelinin keşfedilmesinin ardından; pek çok araştırmacı etkinin kaynaklandığı bileşik ve/veya bileşik grubunun keşfedilmesine odaklanmış, ayrıca tedavide kullanılan bu ajanlarla bitkinin ekstrelerinin ve/veya etken maddelerinin etkilerinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır.

Bu alanda yapılan ilk araştırmalar; kimyasal yapısı tedavideki antidepresanlara benzeyen, floroglusinol türevi hiperforin üzerinde yoğunlaşmıştır [411]. Chatterjee ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada, hiperforinin; 0,05-0,10 µg/mL (5-HT, NA, DA, GABA) ve yaklaşık 0,5 µg/mL (L-glutamat) IC_{50} değerleriyle monoaminlerin sinaptosomal geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişler; ayrıca, *H. perforatum* türünün ekstrelerinin nörofarmakolojik özelliklerinin çoğunun, saf hiperforin

ile de görülebileceğini dolayısıyla antidepresan etkiden sorumlu başlıca bileşiğin hiperforin olabileceğini öne sürmüşlerdir [419]. Müller ve arkadaşları, aynı yıl yaptıkları çalışmada ise *H. perforatum* türünün hiperforince zenginleştirilmiş (%38) bir CO_2 ekstresi ile tedavi edilen sıçanların frontal korteksinde β-reseptörlerinin anlamlı bir şekilde aşağı regüle olduğunu rapor etmişlerdir [420]. Ancak, bu çalışmalardan çok kısa bir süre sonra yayınlanmış çalışmalar, hiperisinin etkiden sorumlu tek bileşik olmadığını göstermiş, ayrıca etkinin görülmesinde başka mekanizmaların da etkili olabileceğini rapor etmişlerdir [421-423]. Wonnemann ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışma da, bu tezi doğrulamaktadır. Farklı miktarlarda hiperforin içeriğine sahip on farklı *H. perforatum* ekstresinin antidepresan etkilerinin incelendiği çalışmada; hiperforin sinaptosomal geri alım inhibe edici özellikten sorumlu ana bileşik hiperforin olarak tanımlanmış olsa da, oligomerik prosiyanidinlerce zengin fraksiyonun; 5-HT, NA, DA, GABA ve L-glutamatın sinaptosomal geri alımını zayıf ila orta derecede inhibe ettiği görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar, aktivitenin tek bir molekül ve/veya mekanizma üzerinden açıklanamayacağının bir kanıtıdır [411,424].

Yapılan çalışmalar ise *H. perforatum* ekstresi ve hiperforinin *in vitro* 5-HT geri alımını inhibe etmesi, hücre içi serbest sodyum konsantrasyonlarındaki artışla ilişkili olabileceği ve bu, Na^+ kanalları veya Na^+/H^+ değiştiricileri ile etkileşimi içerebileceği öne sürülmüştür [419,425]. Ayrıca, hiperforinin kalmodulin bağımlı mekanizmalar ve serebellar Purkinje hücrelerindeki çeşitli iyon iletimlerini modüle edebileceği [426]; hiperforin ve total ekstrenin çeşitli voltaj ve ligand kapılarının iletimlerini inhibe edebileceğini [427] ileri süren çalışmalar da vardır.

Sonuç olarak, *H. perforatum* bitkisinin total ekstresi ve aktif metabolitlerinin antidepresan etkilerinin olası mekanizmaları pek çok preklinik çalışma ie araştırılmış, çeşitli mekanizmalar üzerindeki etkileri kanıtlanmış olsa da, bu bileşiklerin ve ekstrenin terapötik etkileriyle ilişkili kesin mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bitkinin genel antidepresan etkisine katkıda bulunan başka mekanizmaların da olabileceği düşünülmektedir [411].

H. perforatum türünün antidepresan etkinliğinin araştırılması üzerine kaydedilen tüm bu bilimsel gelişmelerin yanı sıra, diğer *Hypericum* türleriyle de pek çok preklinik çalışma yapılmış; bu türlerin etkileri ve etkiden sorumlu olduğu düşünülen bileşik veya bileşik gruplarının antidepresan aktiviteleri bu çalışmalar ile rapor edilmiştir.

H. revolutum ve *H. quartinianum* türlerinin yapraklarıyla hazırlanan sulu metanol ekstrelerinin kuyruk asma testi, zorunlu yüzme testi ve kaçınma testleri kullanılarak fareler ve sıçanlar üzerinde *in vivo* antidepresan etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmada 200 ve 400 mg/kg dozajda, elde edilen iki ekstrenin de her iki testte de hareketsizlik süresini anlamlı derecede azaltttığı görülürken; *H. revolutum* türünden elde edilen ekstrenin diğer ekstreye göre daha etkili sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Ayrıca, her iki ekstrenin de uygulanan dozlarda kaçış hatasını anlamlı bir şekilde azalttığı ve kaçınma görevinde dinlenme dönemleri boyunca geçişleri arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, her iki ekstrenin de lokomotor aktivite üzerinde bir etkisinin olmadığı da kaydedilmiştir [428]. *H. revolutum* türünün antidepresan etkisine sebep olan molekülün araştırıldığı bir başka çalışmada ise, hazırlanan sulu metanol ekstresinden elde edilen kloroform, *n*-butanol ve su fraksiyonlarının etkileri, zorunlu yüzme testi, kuyruktan asılma testi ve açık alan testleri kullanılarak 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında değerlendirilmiştir. Özellikle zorunlu yüzme testi ve kuyruktan asılma testinde, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında uygulanan butanol ve kloroform fraksiyonlarında anlamlı bir etki tespit edilirken, su fraksiyonu ise herhangi bir antidepresan aktivite göstermemiştir. Ayrıca, bu etkilerin motor aktiviteyi etkilemediği de belirtilmiştir [429].

H. canariense , H. glandulosum, *H. grandifolium* ve *H. reflexum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin *in vivo* antidepresan etki potansiyelinin araştırıldığı çalışmada, 500 ve 1000 mg/kg ekstre ile fareler üzerindeki etkiler incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda; yalnızca *H. reflexum*'dan elde edilen ekstrenin uygulanan her iki dozda da pentobarbital ile indüklenen uyku süresini anlamlı derecede değiştirdiği, ancak diğer ekstrelerin lokomotor aktivite, vücut sıcaklığı, pentobarbital ile indüklenen uyku süresi veya kolinerjik sistem üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, tetrabenazin ile indüklenen ptozis ve/veya motor depresyonu antagonize ettikleri ve zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini kısalttıkları rapor edilmiştir. Ayrıca, *H. glandulosum* ve *H. grandifolium* ekstrelerinin, 1000 mg/kg dozunda 5-HTP ile indüklenen baş hareketlerini arttırdığı belirtilmiştir [430]. Bu türlerin, toprak üstü kısımlarından elde edilen infüzyonlar ise; 2500 mg/kg dozda denenmiş ve benzer şekilde tetrabenazin ile indüklenen ptozis ve/veya motor depresyonu antagonize etmiş ve zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini kısaltmıştır. Yapılan çalışmada, yalnızca *H. canariense'*dan elde edilen infüzyonun hafif ancak anlamlı bir hipotermiye neden olduğu bildirilirken; diğer türlerin infüzyonunun test edilen etkilerden herhangi

birine sebep olmadığı rapor edilmiştir [431]. Bu türlerin antidepresan etkinliğinin daha detaylı olarak araştırılması amacıyla yapılan devam niteliğindeki çalışmalar, aynı ekip tarafından yayınlanmıştır.

H. canariense ve *H. glandulosum* türlerinin toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen kloroform, *n*-butanol ve su fraksiyonlarının *in vivo* antidepresan etkilerinin incelendiği çalışmada, zorunlu yüzme testinde, her iki türün de özellikle kloroform fraksiyonu başta olmak üzere kloroform ve *n*-butanol ve fraksiyonlarının, farelerin hareketsizlik süresini kontole kıyasla önemli ölçüde azalttığı ve spontan motor aktivite üzerinde hiçbir etki yaratmadığı ve/veya hafif bir depresyon oluşturduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmada, *H. glandulosum* türünün kloroform fraksiyonu tetrabenazin ile indüklenen ptozisi antagonize etmede etkili olmuş; ayrıca bu fraksiyonun zorunlu yüzme testinde 500 mg/kg dozajdaki antidepresan etkisinin, 50 mg/kg dozajda uygulanan imipraminin etkisine yakın olduğu rapor edilmiştir [432]. Benzer şekilde *H. reflexum'*un toprak üstü kısımları ile hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstreden hazırlanan kloroform, *n*-butanol ve su fraksiyonlarının *in vivo* antidepresan etkileri incelenmiş, bu türün de 500 mg/kg dozajda kloroform ve *n*-butanol ekstreleri ile tedavi edilen farelerde zorunlu yüzme testinde kontrole göre anlamlı derecede hareket süresini kısalttığı rapor edilmiştir. Diğer türlerden farklı olarak *H. reflexum'*dan elde edilen kloroform fraksiyonun hafif ancak anlamlı bir hipotermiye neden olduğu, tetrabenazin ile indüklenen ptozisi antagonize ettiği; *n*-butanol fraksiyonunun ise 5-HTP ile indüklenen baş hareketleri ve sendromunu hafifçe potansiyalize ettiği bildirilmiştir [433,434].

H. grandifolium türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstresi, bu ekstreden hazırlanan klorofom ve su fraksiyonları ve su fraksiyonundan *n*-butanol ve su alt fraksiyonları elde edilmiş; ayrıca kloroform fraksiyonu da silika jel kolon yardımıyla üç alt fraksiyona ayrılmıştır. Elde edilen total ekstrenin ve fraksiyonların *in vivo* antidepresan etkisi incelenmiş; en aktif fraksiyon kloroform fraksiyonu olmak üzere bu fraksiyondan elde edilen diğer üç alt fraksiyonun fareler üzerinde yapılan zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini kısalttıkları rapor edilmiştir. Öte yandan, yalnızca kloroform fraksiyonun hafif ancak anlamlı bir hipotermiye neden olduğu, pentobarbital ile indüklenen uyku süresini önemli ölçüde arttırarak hafif sedatif etki gösterdiği ve/veya pentobarital metabolizmasını inhibe ettiği; ayrıca, tetrabenazin ile indüklenen ptozisi

anlamlı şekilde antagonize ettiğini belirtilmiştir. Çalışmada, kloroform fraksiyonu kadar etkili olmasa da, *n*-butanol fraksiyonunun da antidepresan etkiye sebep olduğu görülmüş, ayrıca yalnızca *n*-butanol fraksiyonunun 5-HTP ile indüklenen baş hareketlerini ve sendromunu hafifçe potansiyalize ettiği görülmüştür [435]. Aktif fraksiyonlar üzerinde yapılan HPLC-MS analizi ile metanol ekstresin içeriğinde hiperozit, kersetin ve kersitrin gibi flavonoitler ve düşük miktarda hiperforinin varlığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, *n*-butanol fraksiyonunun incelenen flavonoitler ve hiperforin açısından en zengin içeriğe fraksiyon olarak belirtilmiştir. Kloroform fraksiyonunun ve alt fraksiyonlarının içeriğinde bulunan majör bileşiklerin ise benzofenon türevleri olduğu rapor edilmiştir [436].

H. juniperinum türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu metanol ekstresinden elde edilen *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, *n*-butanol ve su fraksiyonlarının farelerde zorunlu yüzme testi modelinde antidepresan etkileri değerlendirilmiş; total metanol ekstresinin (500 mg/kg) ve etil asetat ile *n*-butanol fraksiyonlarının (sırasıyla 150 ve 300 mg/kg) hareketsizlik süresini anlamlı derecede azalttığı, ayrıca bu tedavilerin farelerin davranışlarını veya motor aktivitelerini etkilemediği rapor edilmiştir. Ayrıca, yapılan ön fitokimyasal taramalarda terpenler/steroller, flavonoitler, fenol türevleri, tanenler ve saponinler tespit edilirken HPLC analizinde etil asetat ve *n*-butanol fraksiyonlarında rutin, kersitrin ve kersetin saptanmış, bu iki fraksiyonun zengin rutin içeriğine sahip olduğu görülmüştür. Rutin, etil asetat fraksiyonunda 31,28 mg/g, butanol fraksiyonunda ise 13,59 mg/g konsantrasyonlarda tespit edilmiştir [437].

H. enshiense türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan sulu etanol ekstresinin *in vivo* antidepresan aktivitesi, zorunlu yüzme testi ve kuyruk asma testi kullanılarak araştırılmıştır. 250 ve 500 mg/kg dozlarda tedavi edilen farelerde, ekstrenin her iki testte de hareketsizlik sürelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede kısalttığı, ancak farelerin lokomotor aktivitesi üzerinde bir etki yapmadığı bildirilmiştir. Çalışmada, ekstrenin kimyasal içeriği de HPLC/DAD/ESI-MS kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hiperisin, psödohiperisin ve kersetin ve hiperozit gibi bazı flavonoitler tanımlanmıştır. Ayrıca, ekstrede hiperforine rastlanmazken *H. enshiense*'in hiperisin içeriğinin *H. perforatum*'dan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. [438].

H. montbretti türünün çiçeklerinin petrol eteri ile lipofilik maddelerinden arındırılarak hazırlanan sulu metanol ekstresinin antidepresan etki potansiyeli *in vivo* wistar sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. Ekstrenin antidepresan aktivitesi; kuyruk asma

testi ve modifiye zorunlu yüzme testleriyle incelenirken, hayvanların motor koordinasyonu Rota-Rod aparatıyla test edilmiştir. 100 veya 250 mg/kg ekstre ile tedavi edilen her iki grupta da doz bağımlı antidepresan aktivite gözlemlenmiş, kuyruk asma testinde hayvanların hareketsizlik sürelerini kontrol değerlerine kıyasla anlamlı derecede kısaldığı Modifiye zorunlu yüzme testinde ise hareketsizlik ve yüzme sürelerinde anlamlı ve doza bağlı azalmalar ile hayvanların tırmanma sürelerinde anlamlı uzamalar meydana geldiği rapor edilmiştir. Ekstrenin HPLC ile kimyasal içeriği de aydınlatılmış; ekstrenin majör fenolik bileşiklerinin rutin ve kersitrin olduğu belirtilirken, bunları sırası ile klorojenik asit, izokersitrin, hiperozit, hiperforin ve kersetin izlemiştir. Ayrıca eser miktarda hiperforin içerdiği de rapor edilmiştir [439].

H. andinum, H. brevistylum, H. silenoides ve H. laricifolium türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan etanol ekstreleri, farelerde zorunlu yüzme testi kullanılarak *in vivo* antidepresan aktiviteleri araştırılmış, farklı dozlarda verilen ekstrelerin, farelerin hareketsizlik süresini önemli ölçüde kısalttığı gözlemlenmiştir. *H. brevistylum*'un 500 mg/kg dozundaki ekstresi, fluoksetin ile benzer bir etki göstermiş, *H. andinum*, *H. brevistylum*, *H. laricifolium* ve *H. silenoides* ekstrelerinin bazı dozları, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yaratmıştır. Özellikle *H. brevistylum* ve *H. laricifolium* ekstrelerinin U şeklinde doz-yanıt eğrileri sergilediği kaydedilmiştir. Yapılan HPLC analizi ile ekstrelerin flavonoitler ve fenolik asitlerce zengin olduğu görülmüş, özellikle *H. andinum* türünden elde edilen ekstrede en yüksek konsantrasyona (%11,94) sahip olan hiperozitin, *H. laricifolium*'da ise en düşük konsantrasyona (%7,03) sahip olduğu belirlenmiştir. *H. silenoides*'de önemli miktarda guaijaverin (%2,90) tespit edilmiştir. Ayrıca analiz edelin ekstrelerin hiç birinde klorojenik asit ve rutine rastlanmazken, izohiperbrasilol B ve uliginosin B yalnızca yalnızca *H. laricifolium*'da tespit edilmiştir. Uliginosin A, izouliginosin B ve hiperprasilol ise tüm ekstrelerde görülmüştür [440].

H. foliosum türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstrenin petrol eteri, dietil eter ve metanol fraksiyonlarının; antidepresan etkisinin benzer yöntemlerle elde edilmiş *H. perforatum* türünün fraksiyonlarının, fluoksetin ve imipramin ile karşılaştırıldığı *in vivo* çalışmada, test edilen numunelerin fareler üzerindeki etkisi zorunlu yüzme testi ve kuyruk asma testi ile değerlendirilmiştir. Deney sonucunda *H. foliosum* türünün fraksiyonlarına göre total ekstresi ile tedavi grubunda

kuyruk asma testinde hareketsizlik sürelerinde anlamlı bir azalma (ancak fluoksetin ve imipramine kıyasla daha az etkili) olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç, ekstrenin içeriğindeki bileşiklerin olası sinerjistik etkisine ithaf edilmiş, *H. perforatum* türünden elde edilen ekstre ve fraksiyonların ise bu testte anlamlı bir etki göstermediği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca toksisite testi yapılmış ve *H. foliosum* türünün yüksek dozlarda bazı karaciğer ve böbrek toksisitesi belirtileri gösterdiği rapor edilmiştir [441]. Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada da *H. perforatum* ile *H. foliousum* ve *H. androsaemum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerin antidepresan etkileri, farelerde zorunlu yüzme testi ve kuyruk asma testi kullanılarak karşılaştırılmış; bu ekstreler arasında, *H. foliosum* ekstresi (500 mg/kg, p.o.), kuyruk asma testinde hareketsizlik süresini anlamlı şekilde azaltmış, ancak zorunlu yüzme testinde benzer bir etki gözlenmemiştir. *H. foliosum* ekstresi ayrıca kronik toksisite açısından değerlendirilmiş ve 1000 mg/kg dozunda karaciğer, böbrek veya pankreas üzerinde anlamlı bir toksisite göstermemiştir. HPLC analizleri sonucunda kininik asit, 3,4-dimetilbenzoik asit, (+)-kateşin, klorojenik asit, kersetin-3-*O*-sülfat, miquelianin, ksanton türevleri ve amentoflavon gibi bileşikler *H. foliosum* ekstresinde ana bileşikler olarak tanımlanmıştır. [442].

H. brasiliense türünün yapraklarıyla hazırlanan flavonoit ve ksanton türevlerince zengin standardize ekstresinin hem tek başına hem de fluoksetin, GBR-12909 veya Trans-2-fenilsiklopropilamin ile kombinasyonu halinde uygulanarak zorunlu yüzme testi ve açık alan testi ile *in vivo* antidepresan etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, ekstrenin tek başına doza bağlı olarak zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini kısalttığı, ancak fluoksetin ile kombine halde etkide bir azalma olduğu; açık alan testinde ekstrenin tek başına kullanıldığında ambulasyon ve dikilme parametrelerinde anlamlı bir etkiye sebep olduğu, ancak yine fluoksetin ve Trans-2-fenilsiklopropilamin ile kombinasyonu halinde etkide azalma olduğu rapor edilmiştir [443].

Daha önce yayınlanmış bir çalışmada ise; *H. caprifoliatum*, *H. brasiliense* ve *H. myrianthum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla elde edilen metanol ekstrelerinin *in vivo* antidepresan etki potansiyelleri, zorunlu yüzme testi ile incelenmiş, ancak yalnızca *H. caprifoliatum* türünden elde edilen metanol ekstresi ile tedavi edilen sıçanların hareketsizlik sürelerinde anlamlı bir kısalma görüldüğü belirtilmiştir. Aktif olan bu ekstre üzerinde ileri çalışmalar yapılmış, ekstrenin petrol eteri, petrol eteri: kloroform (1:1),

kloroform ve metanol fraksiyonları elde edilmiş ve bu fraksiyonların aynı test ile etkileri değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, yalnızca 270 mg/kg/gün (i.p.) dozajda petrol eteri fraksiyonunuyla tedavi edilen sıçanlarda hareketsizlik sürelerinde kısalma gözlendiği rapor edilmiştir [444]. Viana ve arkadaşlarının 2005 yılında *H. caprifoliatum* türünün antidepresan etkisini inceledikleri *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, bu bitkinin antidepresan etkinliğinin, özellikle DA geri alımının inhibisyonundan kaynaklanan monoaminerjik iletimdeki artışa bağlı olduğu ve bu etkinin floroglusinol içerikleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan siklohekzan ekstresi ve bu ekstrenin asetonla temizlenmesiyle hazırlanan floroglusinol türevlerince zengin ekstresinden floroglusinol türevi olduğu anlaşılan ancak tam yapısı belirlenemeyen bir bileşik izole edilmiş ve bu bileşiğin monoaminerjik sistemler üzerindeki etkileri *in vitro* koşullarda değerlendirilmiştir. Hazırlanan her iki ekstrenin de zorunlu yüzme testinde doza bağlı olarak hareketsizlik süresini kısalttığı, 360 mg/kg dozajda floroglusinol türevlerince zenginleştirilmiş ekstrenin farelerde lokomotor aktiviteyi azalttığı, siklohekzan ekstresinin ise 90 mg/kg dozajda apomorfin ile indüklenen hipotermiyi güçlendirdiği rapor edilmiştir. Ayrıca, floroglusinol türevlerince zenginleştirilmiş ekstre ve izole edilen floroglusinol türevinin, konsantrasyon bağımlı olarak [^{3}H]-DA, [^{3}H]-NA ve [^{3}H]-5HT sinaptosomal alımlarını inhibe ettiği, ancak monoamin taşıyıcılarına özgü ligandların bağlanmasını engellemediği gösterilmiştir. İzole edilen floroglusinol türevinin, [^{3}H]-DA alımı üzerindeki IC_{50} değerine karşılık gelen konsantrasyonlarda anlamlı bir [^{3}H]-DA salınımı indüklemediği, ancak daha yüksek bir konsantrasyonda (200 ng/ml), sinaptosomal DA salınımını %12 oranında anlamlı derecede artırdığı bulunmuştur [445]. Viana ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları bir başka çalışmada, bitkiden elde edilen siklohekzan ekstresinin ve tedavide kullanılan imipramin ile bupropionun fareler üzerindeki akut ya da yarı kronik uygulamalarının bazal koşullarda veya zorunlu yüzme seansından hemen sonra serum ve beyin korteksindeki kortikosteron seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Akut uygulama sonrasında imipramin (20 mg/kg, p.o.), bupropion (30 mg/kg, p.o.) ve ekstresinin (360 mg/kg, p.o.), hareketsizlik süresini önemli ölçüde azalttığı, ancak zorunlu yüzme seansıyla indüklenen serum ve kortikal kortikosteron seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Buna karşılık, 3 gün tekrarlanan imipramin veya bupropion tedavisi, hareketsizlik süresinin yanı sıra zorunlu yüzme seansıyla indüklenen serum ve kortikal kortikosteron seviyelerinin de önemli ölçüde azalmasına yol açmıştır. Diğer

yandan, ekstre ile tekrarlanan tedavi, hareketsizlik süresini ve yalnızca stres altındaki farelerde kortikal kortikosteron seviyelerini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir [446].

H. caprifoliatum bitkisinin toprak üstü kısımlarından siklohekzan ile hazırlanan ekstre, daha sonra asetondan geçirildikten sonra saflaştırılarak elde edilen floroglusinolce zengin fraksiyonunun (HC1) antidepresan benzeri aktivitesinin incelendiği çalışmada ise, HC1 (360 mg/kg, p.o.) fraksiyonu, zorunlu yüzme testinde farelerin hareketsizlik süresini anlamlı ölçüde azaltmıştır, ancak bu etki; Na^+ kanal açıcı veratrin ile ön tedavi edilen farelerde engellenmiştir. HC1 ayrıca, üç gün üst üste verildiğinde, farelerin beyin korteksi ve hipokampusundaki Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini anlamlı şekilde artırmıştır [447].

H. polyanthemum türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen siklohekzan ekstresi ve ekstrede bulunan majör floroglusinol türevi uliginosin B'nin olası antidepresan etkilerinin araştırıldığı çalışmada; tek doz uliginosin B ve ekstresinin yanı sıra, her ikisinin de etkisiz olduğu dozlarda tedavide kullanılan antidepresan ajanların etkisiz dozlarıyla birlikte kombine halde uygulanmasının, zorunlu yüzme testindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ekstre ve uliginosin B'nin hem sıçan hem de fareler üzerinde yapılan zorunlu yüzme testinde anlamlı bir antidepresan etki göstererek hareketsizlik süresini kısalttığı görülmüştür. Ekstre 90 mg/kg ve uliginosin B 10 mg/kg dozlarında, farelerde hareketsizlik süresini azaltmış, ancak lokomotor aktivite üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmamıştır. Ayrıca, etkisiz dozda verilen ekstre (45 mg/kg) ve uliginosin B'nin (5 mg/kg), imipramin (10 mg/kg), bupropion (3 mg/kg) ve fluoksetin (15 mg/kg) gibi antidepresanların etkisiz dozları ile kombinasyonu, zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresinde anlamlı bir azalma sağlamıştır. Uliginosin B uygulamasından önce dopamin D_1 reseptör antagonisti SCH 23390 (15 μg/kg), dopamin D_2 reseptör antagonisti sulpirid (50 mg/kg), α_1-adrenoseptör antagonisti prazosin (1 mg/kg), α_2-adrenoseptör antagonisti yohimbin (1 mg/kg) ve serotonin sentez inhibitörü p-klorofenilalanin metil esteri (pCPA) (100 mg/kg/gün, dört gün boyunca) ile yapılan ön tedavi, zorunlu yüzme testindeki anti-hareketsizlik etkisini önemli ölçüde engellediği belirtilmiştir [448]. Ayrıca, uliginosin B'nin dopamin (IC_{50} = 90 ± 38 nM), serotonin (IC_{50} = 252 ± 13 nM) ve noradrenalin (IC_{50} = 280 ± 48 nM) sinaptosomal alımını inhibe edebildiği, ancak bu inhibisyonun herhangi bir monoamin taşıyıcısına bağlanmayla ilgili olmadığı da tespit edilmiştir [448,449].

Yapılan ileri çalışmalarda ise; farelere akut (10 mg/kg, p.o.) ve sub-akut (10 mg/kg/gün, 3 gün, p.o.) uygulanan Uliginosin B'nin, farelerin serebral korteksindeki Na^+, K^+-ATPaz aktivitesini artırdığı gözlemlenmiştir. Akut uygulamada, Na^+, K^+-ATPaz aktivitesi tedaviden 1 saat sonra %18 oranında artarken, 3 saat sonra bu etki gözlenmemiştir. Sub-akut tedavi sonrasında ise, bu enzim aktivitesi hem 1 hem de 3 saat sonra %20 oranında artış göstermiştir. Ancak, hipokampustaki Na^+, K^+-ATPaz aktivitesi üzerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca, Na^+ kanalı açıcı veratrin ile yapılan ön tedavi, Uliginosin B'nin antidepresan benzeri etkisini engellemiştir [450]. Öte yandan; farelere, zorunlu yüzme testi ve ardından *E. coli* 'den elde edilen lipopolisakkarit (LPS) verilerek bağışıklık sistemi tetiklenmiş ve ardından Uliginosin B (15 mg/kg, p.o.) veya imipramin (20 mg/kg, p.o.) uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, Uliginosin B, LPS ile tetiklenen depresif benzeri davranışlar üzerinde kısmi koruyucu bir etki göstermiştir. Özellikle, Uliginosin B'nin hipokampusta GSH (glutatyon), MCP-1 ve IL-10 seviyelerini artırdığı bulunmuştur [451].

Antidepresan etkisi incelenen diğer floroglusinol türevi bileşikler de, hiperfoliatin, hiperatomarin ve annulatofenon adlı bileşiklerdir. *H. perfoliatum*'un toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstresinden izole edilen bu bileşik, Uliginosin B, hiperforin ve Viana ve arkadaşlarının yapıtıkları çalışmada elde edilen floroglusinol türevi maddeninnin etkisine benzer şekilde zorunlu yüzme testinde doza bağlı olarak farelerde hareketsizlik süresini azaltmış, ancak lokomotor aktivite üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmamıştır. Ayrıca, hiperlfoliatinin antidepresan etkileri araştırılan diğer floroglusinol türevi bileşikler gibi, [^{3}H]-dopamin, [^{3}H]-serotonin ve [^{3}H]-noradrenalin sinaptosomal alımlarını güçlü bir şekilde inhibe ettiği ancak bu etkinin bilinen diğer antidepresan ilaçların aksine; monoamin alımını inhibe etmesinin, dopamin, serotonin veya noradrenalin taşıyıcılarına bağlanma veya bunları bloke etme ile ilişkili olmadığı görülmüştür [452]. *H. annulatum* subsp. *annulatum* türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden ezole edilen hiperatomarin ve yapısal olarak ilişkili olduğu floroglusinol türevi annulatofenon ve izoflavon türevi genisteininin sıçan beynindeki sinaptosomlarda serotonin alımını inhibe ettiği yapılan *in vitro* çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmada; bileşikler arasında gentisein en güçlü [^{3}H]5-HT alım inhibitörü olarak tanımlanımlanmış (IC_{50} = 4,7 μM), bunu annulatofenon (IC_{50} = 5,4 μM) izlemiştir. Hiperatomarinin ise 16,8 μM IC_{50} değeri ile en zayıf inhibitör olduğu belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada da, klasik antidepresanların aksine bu bileşiklerin

serotonin taşıyıcılarına özgü bir bağlanma yapmadığını, ancak serotonin alımını inhibe edebileceğini ve bu etkinin 5-HT_{1B} reseptörlerine doğrudan bir etki olmaksızın gerçekleştiğini öne sürülmüştür [453].

Çeşitli türlerden elde edilen floroglusinol türevlerinin yanı sıra, genistein bileşiğinde olduğu gibi, *Hypericum* türlerinden izole edilen pek çok fenolik bileşiğin de antidepresan etkisi araştırılmıştır.

H. aucheri türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen ksanton türevi mangiferinin zorunlu yüzme testiyle fareler üzerindeki antidepresan etkisi ve MAO inhibitör etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada, 62,5 ile 500 mg/kg arasında değişen dozajlarda akut ve 250 mg/kg dozajda, 7 veya 14 gün süresince kronik mangiferin uygulanmasın zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini kısalttığı rapor edilmiş, ayrıca aktivitenin 250 mg/kg dozaja kadar kadar doz bağımlı olarak arttığı, ancak bu dozdan sonra artış gözlenmediği rapor edilmiştir. Mangiferin, sıçan karaciğer mitokondrilerinde MAO A ve B'yi sırasıyla 0,41 mM ve 1 mM IC_{50} değerleriyle inhibe ettiği bildirilmiştir [454].

H. caprifoliatum türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen flavonoit türevi hiperozitin antidepresan etkisi, zorunlu yüzme testi ile fare ve sıçanlar üzerinde incelenmiştir. Yapılan çalışmada, farelerde 10 ve 20 mg/kg (i.p.) sıçanlarda 1,8 mg/kg/gün (p.o.) dozajlarda hareketsizlik süresini kısalttığı rapor edilirken; D_2 antagonisti sulpirid (50 mg/kg i.p.) uygulamasıyla bu etkinin engellendiği belirtilmiştir. Ayrıca, 20 ve 40 mg/kg (i.p.) dozajlarında farelerin açık alan testindeki keşif davranışlarının azaldığı, 20 mg/kg (i.p.) dozajda pentobarbital uyuma süresinin arttığı ancak uyuma latansının etkilenmediği, sıcak plaka testinde (10 ve 20 mg/kg i.p.) veya asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde (20 ve 40 mg/kg p.o.) herhangi bir aktivite göstermediği de kaydedilmiştir [455].

H. connatum türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstrenin fraksiyonlarının stresle indüklenen kaçış defisiti üzerindeki koruyucu etkileri ve bu etkinin flavonoit içeriği ile ilişkisi incelenmiştir. Ede edilen ekstreler, sıçanlara 14 gün boyunca oral yolla uygulanmış ve akut kaçış defisiti testi kullanılarak antidepresan benzeri etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, tedavinin strese maruz bırakılan sıçanlarda reaktiviteyi artırdığını göstermiştir. Özellikle flavonoit açısından zengin B ve C fraksiyonları (250 mg/kg) ve saflaştırılmış flavonoitler (kersetin, rutin ve izokersitrin)

akut kaçış defisiti testinde koruyucu etkiler göstermiştir. Kersetin, rutin ve izokersitrin; 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında sırasıyla kaçış skorlarını önemli ölçüde yükseltmiştir. Bu flavonoitlerin nosiseptif eşiği veya anksiyete davranışlarını değiştirmediği de belirlenmiştir [456].

2.4.2.2. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, özellikle ileri yaşlı bireylerde yaygın olarak görülen ve giderek artan engellilik ve ölüm nedenleri arasında yer almaktadır [457]. Merkezi sinir sisteminde yavaş ilerleyen nöron kaybı ile karakterize bu hastalık; hafıza, hareket ve bilişsel davranışlar gibi merkezi sinir sisteminin modüle ettiği beyin fonksiyonlarında ciddi kayıplara sebep olur [458]. 2015 yılında yayınlanan raporlara göre, dünya genelinde 46,8 milyon kişinin nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip olduğu ve bu durumun tedavi maliyetinin tahmini olarak 818 milyar ABD Doları olduğu belirtilmiş, ayrıca; 2040 yılına kadar nörodejeneratif hastalıkların en yaygın ikinci ölüm nedeni olacağı beklentisi de bildirilmiştir [459].

Belirli nöron gruplarının bilinmeyen nedenlerle ilerleyici kaybı ile karakterize edilen, kalıtsal ve sporadik bozukluklar grubu olarak tanımlanan nörodejeneratif hastalıklar arasında en yaygın olarak görülen Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD)'nın yanı sıra amyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz (MS), Huntington hastalığı (HD) ve multisistem atrofi gibi çeşitli hastalıklar da yer alır [458].

Alzheimer hastalığı, en yaygın nörodejeneratif hastalıktır ve tüm demans vakalarının %60-70'ini kapsar. Hastalığa sahip bireylerin genellikle sırasıyla yaşadıkları episodik hafıza sorunları, ardından; dil, yürütücü fonksiyonlar ve görsel-uzaysal becerilerde zorluklar, en sonunda ise demans gibi bilişsel belirtilerin gelişmesi ile karakterizedir [460].

Alzheimer hastalığı, beyin hücrelerinde amiloid-beta (Aβ) plakları ve nörofibriler yumaklar (NFT'ler) olarak bilinen tau proteinlerinin birikimiyle karakterize edilen karmaşık bir süreçtir. Aβ, amiloid prekürsör protein (APP) adı verilen bir proteinin anormal yıkımı sonucu oluşur ve bu plaklar, sinir hücreleri arasındaki iletişimi bozarak nöronal disfonksiyona yol açar. Tau proteinleri ise mikrotübül stabilizasyonunda rol oynar; ancak hiperfosforile olduklarında bu proteinler, mikrotübüllerden ayrılarak NFT'ler oluşturur, bu da hücre içi taşıma sistemini bozar. Bu iki patolojik yapı, sinir

hücrelerinin ölümüne neden olarak, Alzheimer hastalığının temel klinik belirtileri olan bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açar. Ek olarak, Alzheimer hastalığı; genetik faktörler, yaşlanma, enflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok risk faktöründen etkilenir ve bu durum hastalığın ilerleyişinde önemli rol oynar [461].

Parkinson hastalığı (PD) ise, dünya genelinde 6 milyondan fazla prevalansı ile en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluktur. Bu, bradikinezi, kas sertliği, istirahat tremoru ve postür ve yürüme bozukluğu ile karakterize edilen bir hareket bozukluğudur. Parkinson hastalığının patogenezi, beyindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen karmaşık bir süreçtir. Özellikle substantia nigra pars compacta bölgesinde yer alan bu nöronlar, striatuma dopamin sağlayarak motor kontrolün düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Dopamin seviyelerindeki azalma, bazal gangliyonlar arasındaki dengeyi bozar ve bu durum motor kontrol bozukluklarına yol açar. Hastalığın temelinde, α-sinüklein adı verilen bir proteinin anormal birikimi ve bu proteinin Lewy cisimcikleri olarak bilinen patolojik yapılar oluşturması yatmaktadır [460]. Buna ek olarak, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, sinaptik iletim bozuklukları ve nöroinflamasyon gibi süreçler de hastalığın ilerleyişinde önemli rol oynar. Bu patolojik mekanizmalar, yalnızca motor fonksiyonları değil, aynı zamanda bilişsel ve otonom işlevleri de etkileyerek hastalığın çok yönlü bir nörodejeneratif bozukluk olarak seyretmesine neden olur [462].

Günümüzde, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan üçü asetilkolinesteraz inhibitörü (rivastigmin, galantamin, donepezil) ve biri NMDA reseptör antagonisti olan memantin olmak üzere dört ajan FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ajanlar, hastalığın semptomlarını hafifletmek başarılı kabul edilseler de hastalığın ilerlemesini durdurmaz veya geri çevirmezler. Yeni tedavi yaklaşımları arasında α7-nikotinik asetilkolin reseptör agonistleri, amiloid hipotezine dayalı BACE ve γ-sekretaz inhibitörleri, tau hipotezine dayalı ilaçlar ve mikroglial hücrelerin enflamasyon sürecindeki rolünü inceleyen moleküller bulunmaktadır. Ancak, bazı klinik denemelerde yan etkiler veya başarısızlıklar nedeniyle çalışmalar durdurulmuştur [463].

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ajanlar ise, temel olarak beyinde dopamin eksikliğini gidermeye yöneliktir ve bu eksiklikten kaynaklanan motor semptomların hafifletilmesini amaçlar. Tedavinin en etkili ve yaygın kullanılan ilacı Levodopa olup, beyinde dopamin üretimini artırarak semptomların kontrol altına

alınmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra, Dopamin reseptör agonistleri doğrudan dopamin reseptörlerini uyararak benzer bir etki sağlar. Kateşol-*O*-metiltransferaz (KOMT) inhibitörleri ve MAO-B inhibitörleri ise dopaminin beyinde daha uzun süre etkin kalmasını sağlayarak tedaviye katkıda bulunur. Antikolinerjik ajanlar ise özellikle titreme semptomlarını azaltmak için kullanılırken, Amantadin hem dopamin salınımını artırır hem de glutamat reseptörlerini bloke ederek ek bir terapötik etki sunar. Bu tedavi seçenekleri hastalığın semptomlarını hafifletmeyi amaçlar, ancak hastalığın ilerlemesini durdurmazlar [464].

Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıklar, yaşlanan nüfusla birlikte daha sık görülmekte ve hem sağlık sistemi hem de bu hastalıklardan etkilenen bireyler için ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Bu hastalıkların karmaşık nedenleri ve mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlılığı göz önüne alındığında, nörodejeneratif bozuklukların yükünü hafifletmek için yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması acil bir ihtiyaç haline gelmiştir [465].

H. perforatum, yüzyıllardır özellikle iltihaplanma ve ruh hali bozuklukları gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmasının yanı sıra; son yıllarda, bitkinin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki potansiyel nöroprotektif etkileri bilim dünyasında giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. *H. perforatum* türünün içerdiği hiperisin, hiperforin ve flavonoitler gibi sekonder metabolitler, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilecek adaylar olarak değerlendirilmektedir. Bu bileşenler, antioksidan, antienflamatuar ve nöroprotektif özellikler gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [466].

H. perforatum su ve %60 etanol ile hazırlanan ekstrelerinin Alzheimer hastalığı modeli olan farelerde, Aβ patolojisini azalttığı ve bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği çalışmada, düşük hiperforin içerikli ekstrelerinin etkileri incelenmiştir. Çalışmada, ekstrelerin beyin dokusunda Aβ42 seviyelerini %39-53 oranında azalttığı, amiloid plakların sayısını ve boyutunu %29-60 arasında düşürdüğü ve nöronal kayıpları önlediği gözlemlenmiştir. Bu etkilerin, P-glikoprotein (ABCC1) taşıyıcı aktivitesini artırarak Aβ'nin beyinden temizlenmesini hızlandırdığı ve mikroglia aktivasyonunu desteklediği belirtilmiştir. Hiperforin içeriğinin düşük olması, ekstrelerin etkilerini etkilememiş, bu da hiperforinden bağımsız başka bileşenlerin terapötik etkilerde rol oynayabileceğini

göstermiştir [467]. Final hiperforin içeriği %5 olan *H. perforatum* ekstrelerinin, Alzheimer hastalığı modeli olan C57BL/6J-APP/PS1+/- farelerde Aβ birikimini azaltıcı etkilerini araştıran çalışmada; fareler, ekstre ile 60 ve 120 gün boyunca beslenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, ekstre tedavisi, Aβ 1-40 ve Aβ 1-42 plaklarının sayısını sırasıyla %47 ve %53 oranında azaltmıştır. Ayrıca, bu tedavi süresi boyunca ekstrenin, beyin dokusunda P-glikoprotein ekspresyonunu artırarak, Aβ'nin beyinden uzaklaştırılmasını sağlamıştır. Ek olarak, 120 günlük tedavi sonrası Aβ plaklarının boyutunda önemli bir küçülme gözlemlenmiştir [468]. Bitkiden elde edilen %80 metanol ekstresinin, $AlCl_3$ ile indüklenen Alzheimer hastalığı modeline sahip sıçanlarda davranışsal, biyokimyasal ve nörokimyasal anormallikleri hafifletici etkilerinin incelendiği çalışmada ise; sıçanlar, $AlCl_3$ ile 90 gün boyunca Alzheimer hastalığı benzeri patoloji geliştirecek şekilde muamele edilmiştir. 31. günden itibaren, sıçanlara 60 gün boyunca *H. perforatum* ekstreleri verilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, ekstrenin, $AlCl_3$ ile indüklenen asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesindeki artışı ve glutamik asit seviyesindeki artışı azaltmış; ayrıca noradrenalin ve dopamin seviyelerindeki azalmayı tersine çevirmiştir. ekstre, $AlCl_3$ ile indüklenen amiloid-beta birikimini, oksidatif stresi ve nöroenflamasyonu hafifletmiş ve hipokampal patolojiyi düzeltmiştir [469].

H. perforatum'un, kronik rotenon uygulamasıyla indüklenen nörodejenerasyon üzerindeki koruyucu etkilerinin incelendiği çalışmada; yüksek hiperforin içeriğine sahip (%6 hiperforin içeren) ve düşük hiperforin içeriğine sahip (%0,2 hiperforin içeren) iki farklı standardize ekstre kullanılmıştır. Sıçanlar, rotenon enjeksiyonundan 60 dakika önce bu ekstreler (4 mg/kg, ip) veya kersetin lipozomları (25 ve 100 mg/kg) ile önden tedavi edilmiştir. Sonuçlara göre, yüksek ve düşük hiperforin içeriğine sahip ekstrelerin ön tedavisi, rotenonun zararlı toksik etkilerini etkili bir şekilde durdurarak katalepsiyi normalleştirmiş ve nörokimyasal parametreleri iyileştirmiştir. Yüksek hiperforin içeriğine sahip ekstre, substantia nigra'daki dopaminerjik hücre ölümünü azaltarak nöronal hasarı hafifletmiş ve apoptotik kaskadı inhibe ederek BAX seviyelerini düşürmüştür. Çalışma, yüksek hiperforin içeriğine sahip ekstresinin, düşük hiperforin içeriğine sahip ekstreye kıyasla daha aktif olduğunu göstermiştir ve hiperforin ile kersetinin *H. perforatum*'un nöroprotektif etkilerinde önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır [470].

H. perforatum'un toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ve %0,03 oranında hiperisin içeren ekstresinin, Parkinson hastalığı modelinde sıçanlarda dönüş davranışı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada; sıçanlar, 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile indüklenmiş Parkinson hastalığı modeline sahip sıçanlara, ameliyat öncesi 28. günden başlayarak ameliyat sonrası 7. güne kadar 35 gün boyunca 100, 200 veya 400 mg/kg dozlarında *H. perforatum* ekstreleri verilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, *H. perforatum* ekstreleri, 6-OHDA ile indüklenen kontrelateral dönüş sayısını 7., 14. ve 21. günlerde önemli ölçüde azaltmıştır, ancak; ekstre, 6-OHDA ile lezyonlanan striatumda tirozin hidroksilaz ekspresyonundaki azalmayı engelleyememiştir [471]. Bitkinin %70 etanol ile hazırlanan ekstresinin, Parkinson hastalığı modeli olan intrastriatal 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile lezyonlanmış sıçanlarda motor disfonksiyonları hafifletici ve nöroprotektif etkilerini inceleyen bir başka çalışmada; sıçanlar, cerrahiden bir hafta önce başlayarak bir hafta sonrasına kadar günlük 200 mg/kg dozunda *H. perforatum* ekstresi ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, *H. perforatum* ekstresi, apomorfin ile indüklenen dönüş davranışlarını hafifletmiş, dar kiriş testindeki performansı iyileştirmiş ve striatumda malondialdehit seviyelerini azaltmış, katalaz aktivitesini ve indirgenmiş glutatyon içeriğini artırmıştır. Ayrıca, *H. perforatum* ekstresi, astrogliosis, enflamasyon ve oksidatif stresi hafifletmiş, nigral DNA parçalanmasını azaltmış ve substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların hasarını önlemiştir [472].

H. perforatum türünün nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanımını araştıran bu *in vivo* çalışmaların yanı sıra çeşitli *in vitro* çalışmalar da yapılmış; bu çalışmalar ile bitkinin potansiyel kolinesteraz enzim inhibitörü [473] ve nöroprotektif [474-478] etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, diğer *Hypericum* türlerinin de nörodejeneratif hastalıklara karşı olası etkilerinin incelendiği pek çok çalışma da literatürde kayıtlıdır.

Merkez Balkanlar'da yetişen beş *Hypericum* türünün (*H. perforatum*, *H. maculatum* subsp. *immaculatum*, *H. olympicum*, *H. richeri* subsp. *grisebachii* ve *H. barbatum*) toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan %70 etanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve IC_{50} değerleri 432,74 ile 1503,75 µg/mL arasında değişmiştir. En güçlü inhibitör etki *H. perforatum* türünde (IC_{50} = 432,74 µg/mL) görülmüş olup, bu örnek aynı zamanda toplam flavonoit ve fenolik içerik açısından da zengin bulunmuştur. Diğer *Hypericum* türlerinden *H. maculatum* subsp. *immaculatum* (IC_{50} = 805,39 µg/mL), *H. richeri* subsp. *grisebachii* (IC_{50} = 950,14 µg/mL), *H.*

olympicum (IC_{50} = 990,06 µg/mL) ve *H. barbatum* (IC_{50} = 840,76 µg/mL) ise orta düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir. Çalışmada yapılan HPLC analizlerinde ise, incelenen ekstrelerdeki başlıca bileşiklerin yüzdesel dağılımı belirlenmiştir. *H. perforatum* örneğinde klorojenik asit, kafeik asit, rutin, kersetin, hiperforin ve hiperisin tespit edilmiştir. Özellikle, *H. barbatum* örneği, en yüksek hiperforin (%2,97) içeriğine sahip olup, bu bileşiğin yüksek konsantrasyonları aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir [479].

Azor Adaları'nda yetişen *H. foliosum* türünün çeşitli kısımlarından (toprak üstü kısmı, çiçek, yaşlı yaprak, genç yaprak, sap, gövde kabuğu, kök ve tohum kapsülleri) hazırlanan metanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz enzimine karşı inhibitör etkileri araştırılmış; sap (IC_{50} = 130 µg/mL), kök (IC_{50} = 170 µg/mL) ve gövde kabuklarından (IC_{50} = 200 µg/mL) hazırlanan ekstrelerin en etkili ekstreler olduğu, diğer ekstrelerin ise düşük etkili (IC_{50}>400 µg/mL) olduğu bildirilmiştir [480].

H. calycinum ve *H. perforatum* türlerinin toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu etanol ekstrelerin antioksidan kapasitesi ve asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz, COX ve MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. 0,05 mg/mL konsantrasyonda uygulanan *H. perforatum* ekstresi; asetil kolinesteraz (%28,87), butiril kolinesteraz (%20,46), COX-1 (%31,50), COX-2 (%29,03), MAO-A (%47,00) ve MAO-B (%36,32); *H. calycinum* ekstresi ise asetil kolinesteraz (%30,45), butiril kolinesteraz (%25,08), COX-1 (%34,15), COX-2 (%39,79), MAO-A (%59,77) ve MAO-B (%38,88) enzimlerine karşı inhibitör aktivite sergilemiştir [481].

H. empetrifolium'un toprak üstü kısmı ve kökleriyle hazırlanan etanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz ve butiril kolinesteraz enzimlerine karşı inhibitör aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, 200 µg/mL konsantrasyonda kök ekstresinin asetil kolinesteraz ve butiril kolinesteraz enzimleri üzerinde sırasıyla %38,89 ve %88,69 oranında inhibitör etki gösterirken toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrede aktivite görülememiştir Çalışmada yapılan LC-MS/MS analizi ile ekstrelerin fenolik içeriği aydınlatılmış, kök ekstresinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ekstreye göre daha fazla oranda kinik asit, fumarik asit ve malik asit içerdiği gösterilmiştir [482].

Türkiye'nin endemik iki *Hypericum* türü (*H. neurocalycinum* ve *H. malatyanum*)'un toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin kimyasal bileşimleri, antioksidan ve asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. HPLC-DAD analizleri, psödohiperisin, hiperisin, klorojenik asit, rutin, hiperozit, izokersitrin,

kersitrin, kersetin, amentoflavon ve hiperforin gibi bileşiklerin bu ekstrelerde bulunduğunu ortaya koymuştur. *H. neurocalycinum, H. malatyanum*'dan daha yüksek asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri sergilemiş, EC_{50} değerleri sırasıyla 2,16 mg/mL ve 6,83 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Ek olarak, *H. neurocalycinum*'da yüksek miktarda kersetin, kempferol ve rutin gibi flavonoitler bulunmuş, bu bileşiklerin antioksidan ve enzim inhibitör aktivitelerine katkıda bulunduğu düşünülmüştür [483]

H. calycinum, *H. confertum*, ve *H. perforatum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin 200 µg/mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin incelendiği çalışmada, en yüksek asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi *H. calycinum* ekstresinde %45,33 inhibisyon ile gözlemlenmiştir. butirilkolinesteraz üzerinde ise en yüksek inhibisyon %82,50 ile *H. perforatum* ekstresinde tespit edilmiştir. Bu değerler, standart olarak kullanılan galantamin ile karşılaştırıldığında (%83,31 asetilkolinesteraz ve %81,33 butirilkolinesteraz inhibisyonu), özellikle *H. perforatum*'un butirilkolinesteraz üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, *H. calycinum* asetilkolinesteraz enzimine karşı %45,33 inhibisyon gösterirken, butirilkolinesteraz enzimine karşı %64,75 inhibisyon etkisi göstermiştir. *H. confertum* ise asetilkolinesteraza karşı %32,61, butirilkolinesteraza karşı %76,08 inhibisyon etkisi göstermiştir. Çalışmada yapılan kimyasal analizler sonucunda, bu üç *Hypericum* türünün klorojenik asit, hiperozit, kersetin, rutin ve izokersitrin gibi fenolik bileşikler bakımından zengin olduğu tespit edilmiştir [484].

Henüz yayına hazırlık aşamasında olan çalışmamızda ise, Türkiye'den toplanan on dört *Hypericum* türünün (*H. perforatum, H. pamphylicum, H. thymopsis, H. kotschyanum, H. uniglandulosum, H. neurocalycinum, H. thymbrifolium, H. spectabile, H. malatyanum, H. scabroides, H. scabrum, H. pseudolaeve* ve *H. triquetrifolium*) toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. LC-HR/MS ve HPLC analizleri, asidik fenolik bileşiklerin (askorbik asit, vanilik asit, rutin, hiperozit, kersetin vb.) ve naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin), floroglusinol türevleri (hiperforin) gibi bileşiklerin varlığını ortaya koymuştur. Asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi için en düşük IC_{50} değeri *H. triquetrifolium* türünde (119,11±1,33 µg/mL), butirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi için

ise *H. pamphylicum*'un meyve döneminde toplanmış örneğinde 12,90 ± 0,81 µg/mL olarak ölçülmüştür.

H. androsaemum, H. undulatum ve *H. perforatum* türlerindan hazırlanan dekoksiyonun, nörodejeneratif hastalıklara karşı olası etkilerinin incelendiği çalışmada; ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi inhibitör aktiviteleri, 0,62 ± 0,06 ile 1,79 ± 0,37 µg/mL aralığında IC_{50} değerleriyle ölçülürken, en yüksek aktivite *H. androsaemum* (IC_{50} = 0,62 ± 0,06 µg/mL) ve *H. undulatum* (IC_{50} = 0,70 ± 0,02 µg/mL) türlerinde görülmüştür. Çalışmada, ekstrelerin kimyasal içerikleri de HPLC yöntemiyle aydınlatılmış; klorojenik asit, rutin, hiperozit, izokersitrin ve kersetin majör bileşikler olarak tanımlanmıştır. Bu bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimine karşı etkileri de ölçülmüş; IC_{50} değerleri sırasıyla 196, 86, 66, 63 ve 62 µg/mL olarak belirlenmiştir [485].

H. androsaemum bitkisinin kırmızı meyvelerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin merkezi sinir sistemi enzimleri üzerindeki inhibitör potansiyelinin incelendiği çalışmada; ekstrenin, MAO-A inhibitör aktivitesi IC_{50} = 9,3 µg/mL, tirozinaz inhibitör aktivitesi ise IC_{50} = 229,1 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ancak, ekstrenin asetilkolinesteraz üzerinde belirgin bir inhibitör etkisi gözlemlenmemiştir. HPLC-DAD analizi ile ise şikimik asit (94941,7 mg/kg) ve klorojenik asit (39059,1 mg/kg) gibi bileşiklerin zengin bir şekilde bulunduğu tespit edilmiştir [486].

Ekvador'da yetişen *H. aciculare* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiş; uçucu yağın butirilkolinesteraz üzerinde belirgin inhibisyon (IC_{50} = 28,3 ± 2,7 µg/mL) ve asetilkolinesteraz üzerinde orta düzeyde inhibisyon (IC_{50}= 82,1 ± 12,1µg/mL) gösterdiği bulunmuştur. Yapılan çalışmada GC-FID/MS yöntemi ile uçucu yağın kimyasal içeriği de aydınlatılmış; n-nonan (%16,4–28,7) ve n-dekanal (%20,7–23,1) majör bileşikler olarak tanımlanmıştır [487].

Güney Brezilya'yada yetişen yedi *Hypericum* türünün (*H. caprifoliatum, H. carinatum, H. connatum, H. cordatum, H. myrianthum, H. piriai, H. polyanthemum* ve *H. brasiliense*) toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan total metanol ve petrol eteri, kloroform ve metanol fraksiyonlarının MAO inhibitör aktivitelerinin incelendiği çalışmada, *H. polyanthemum, H. caprifoliatum* ve *H. piriai* türlerinin lipofilik ekstreleri, test edilen konsantrasyonlarda %50'den fazla MAO-A inhibitör aktivite göstermiştir. HPLC analizlerinde ise benzopiranlar gibi çeşitli biyoaktif bileşikler tanımlanmış olup, özellikle

5-hidroksi-6-izobütiril-7-metoksi-2,2-dimetilbenzopiran MAO-A üzerinde IC_{50} = 22 µM değeri ile belirgin inhibitör aktivite sergilemiştir [488].

Cezayir'de yetişen *H. afrum* türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan %80 etanol ekstresinden elde edilen etil asetat fraksiyonu, MAO-A üzerinde IC_{50} = 3,37 µg/mL ve MAO-B üzerinde IC_{50} = 13,50 µg/mL değerleriyle inhibitör etki göstermiş; bu fraksiyondan biyoaktivite yönlendirmeli izolasyonla elde edilen flavonoitlerden kersetin, mirisetin, genistein ve krisinin aktiviteden sorumlumajör bileşikler olduğu belirlenmiştir. Kersetin ve mirisetin; MAO-A üzerinde sırasıyla IC_{50} = 1,52 µM ve 9,93 µM değerleriyle en güçlü inhibitör etkileri göstermiştir [489].

H. hircinum bitkisinin yapraklarından hazırlanan metanol ekstrelerinin MAO inhibitör aktivitelerinin incelendiği çalışmada, biyolojik aktiviteyi incelemek amacıyla yapılan fraksiyonlama sonucunda kersetin ve beş farklı bileşik izole edilmiştir. Bu çalışmada, kersetin'in MAO-A üzerinde seçici inhibitör etki gösteren tek bileşik olduğu belirlenmiş ve IC_{50} değeri 0,010 µM olarak saptanmıştır. Moleküler düzeyde, kersetin'in MAO-A enzimine karşı bu seçici inhibisyonunu açıklamak için konformasyonel arama ve docking teknikleri kullanılarak hesaplamalı bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, kersetin'in MAO-A ile etkileşimi sırasında enzimin aktif bölgesindeki önemli kalıntılarla güçlü hidrojen bağları ve π-π etkileşimleri oluşturduğunu göstermiştir [490].

H. scabrum türünün toprak üstü kısımlarından ekde edilen uçucu yağının bellek artırıcı etkilerinin incelendiği çalışmada, skopolamin ile bellek bozukluğu indüklenen sıçanlarda, *H. scabrum* uçucu yağının inhalasyonunun mekansal bellek performansını anlamlı şekilde iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Y-labirent ve radyal kol-labirent testlerinde, *H. scabrum* uçucu yağı uygulanan gruplarda spontan alternasyon davranışında artış ve çalışma belleği hatalarında azalma gözlenmiştir: Çalışmada, uçucu yağın bileşimi GC-FID/MS metoduyla analiz edilmiştir. Uçucu yağın majör bileşiği %51,3 ile α-pinen olarak tanımlanmıştır. Diğer önemli bileşikler ise β-pinen (%7,7), spathulenol (%3,4) ve o-simen (%3,0) olarak belirlenmiştir [491].

H. thymbrifolium türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan etanol ekstresinin $AlCl_3$ ve D-galaktoz ile indüklenmiş Alzheimer modeli taşıyıcısı fareler üzerinde Alzheimer hastalığına karşı hafıza kaybını ve nörodejenerasyonu azaltıcı etkisi incelenmiş; 90 gün boyunca 200 mg/kg/gün ekstre ile tedavi edilen farelerde, ekstrenin hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceği ve nörodejeneratif süreçleri hafifletebileceği

sonucuna varılmıştır. Zorunlu yüzme ve merak testlerinde, Alzheimer modeli farelerde hareketsizlik süresi ve keşif davranışlarında belirgin olumsuzluklar gözlemlenmiştir. Ancak, ekstre ile tedavi edilen grupta bu parametrelerde kontrol grubuna benzer sonuçlar elde edilmiştir. Morris su labirenti ve radial kol labirenti gibi hafıza testlerinde, Alzheimer modeli fareler platformu bulmada daha uzun süre harcarken, tedavi edilen grupta süreler anlamlı derecede kısalmıştır. Histolojik incelemelerde, Alzheimer modeli farelerde beyin dokusunda nörofibriller yumaklar ve nöron kaybı tespit edilirken, tedavi edilen grupta bu değişikliklerin hafiflediği gözlenmiştir [492].

H. thymopsis bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen su ekstresinin, kronik $AlCl_3$ maruziyetine ve Alzheimer hastalığına karşı nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. $AlCl_3$ ve D-Galaktoz ile zehirlenen fareler üzerinde yapılan deneylerde, 200 mg/kg ekstre ile tedavi edilen verilen Alzheimer modeli farelerde, kontrol grubuna kıyasla hafıza performansında önemli iyileşmeler ve oksidatif hasarın azaldığı gözlemlenmiştir. Yüzme testi, merak testi ve Morris su labirenti gibi davranışsal ve hafıza testlerinde tedavi edilen grupların performansları anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Histolojik incelemeler de tedavi edilen grupta nöropatolojik değişikliklerin azaldığını ve nöronların karakteristik yapısının korunduğunu göstermiştir [493].

Farooq ve ekibinin çalışmaları, Pakistan'da yetişen *H. oblongifolium* türünün yapraklarından izole edilen flavonoit yapısındaki folesitin adlı bileşiğin izolasyonu ve bu bileşiğin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. PND-7 sıçan yavrularının hipokampüsünde etanol kaynaklı oksidatif stresle indüklenen nörodejenerasyona karşı, folesitin 30 mg/kg dozda etanol ile birlikte uygulanmış; tedavi sonucunda, folesitinin etanol kaynaklı oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı, p-JNK'yi ve NLRP3 enflamasyon kompleksini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, immatüre sıçan beyninde kaspaz-3, BAX, BCL-2 ve PARP-1 gibi nöroenflamatuar ve nörodejeneratif protein belirteçlerinin seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir. [494]. 3 hafta boyunca 250 μg/kg dozunda lipopilisakkarit uygulanarak geliştirilen ile indüklenen nörodejenerasyona sahip BALB/c farelerde, uygulamanın son iki hafta 30mg/kg/gün folesitin tedavisinin etkileri incelenmiştir. Deney sonucunda, folesitnin; nörodejenerasyonu, BAX, Kaspaz-3 ve PARP-1 proteinlerinin ekspresyonunu içerecek şekilde önemli ölçüde azalttığını, BACE1 ve amiloid Aβ üretim yolunu inhibe ettiğini ayrıca hem nöronal sinapsları hem de bellek işlev bozukluğunu iyileştirdiği görülmüştür.

Ek olarak, Akt proteinlerinin fosforilasyonunu uyararak Nrf-2 ve HO-1 gibi endojen antioksidan proteinleri önemli ölçüde aktive ettiği de rapor edilmiştir. [459,495].

2.4.2.3. Diğer Psikiyatrik Bozukluklar

H. perforatum'un toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan su ekstresinin farelerde yükseltilmiş T-labirent testi, açık alan testi ve tel tutma testi gibi davranışsal testlerdeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; 5 mg/kg dozunda uygulandığında farelerin yükseltilmiş T-labirent testinde açık kollarda daha fazla zaman geçirmesine neden olmuş, bu da bitkinin olası anksiyolitik etkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Ayrıca, yükseltilmiş T-labirent testinde giriş sayısı ve merkezde geçirilen süre artarken, açık alan testindeki motor aktivitede azalma ve gerilimli davranışlarda iyileşme gözlenmiştir [496].

H. perforatum türünün standardize ekstresinin (LI 160, Lichtwer Pharma) sıçanlar üzerindeki anksiyolitik etkileri, 125 mg/kg dozajda akut ve kronik oral uygulamalarla incelenmiştir. Üç farklı anksiyete modeli kullanılarak yapılan deneylerde; akut uygulamada, yükseltilmiş T-labirent ve ışık-karanlık geçiş testlerinde sıçanlarda anksiyolitik etki göstererek, inhibisyon kaçınma tepkilerini azaltmış ve aydınlık bölgede daha fazla zaman geçirmelerine neden olmuştur. Kronik uygulamada ise, inhibisyon kaçınma tepkilerini artırmış ve benzer şekilde sıçanların aydınlık bölgede daha fazla zaman geçirmesini sağlamıştır, ancak kedi kokusu testinde fobik tepkiler üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir [497].

H. perforatum türünden elde edilen ticari bir %60 etanol ekstresinin 72 saatlik uyku yoksunluğu ile indüklenen anksiyete benzeri davranışlar ve oksidatif hasar üzerindeki koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmada, iki farklı dozda (200 mg/kg ve 400 mg/kg) ve imipramin (10 mg/kg) ile karşılaştırmalı veya kombine halinde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, tek başına *H. perforatum* veya imipramin tedavisi, uyku yoksunluğuna bağlı olarak azalan motor aktiviteyi ve kilo kaybını iyileştirmiş, anksiyolitik etkiler göstermiş ve oksidatif stres belirteçlerini azaltmıştır. Özellikle, imipramin ile birlikte *H. perforatum* tedavisi, bu etkileri daha da güçlendirmiştir [498].

H. perforatum ve *H. maculatum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan %30 etanol ekstrelerinin, FG-7142 ile indüklenmiş anksiyete, oksidatif stres ve enflamasyon üzerindeki etkileri araştırılmış; farelere 21 gün boyunca oral yolla ekstreler ile (350 mg/kg) ve kontrol olarak kersetin (30 mg/kg) ile tedavi edilmiştir. Deneyin sonucunda,

her iki ekstrenin de beyindeki MDA seviyelerini azalttığı, ayrıca; katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerini arttırdığı görülmüştür. Bu ekstreler, aynı zamanda IL-1α, IL-1β, MCP-1 ve IFN-γ gibi pro-enflamatuar sitokin seviyelerini de düşürmüş; NFκB ve pNFκB ekspresyonlarını hem hipokampusta hem de frontal lobda modüle etmiştir. Çalışmada yapılan HPLC analizinde ise, *H. perforatum* ve *H. maculatum* ekstrelerinde başlıca bileşikler olarak klorojenik asit, hiperozit, rutin, kersetin, kersetin-3-O-glukozit, hiperisin ve adhiperforin tespit edilmiştir. Özellikle, *H. perforatum* ekstresi klorojenik asit, hiperisin ve adhiperforin içeriğiyle öne çıkmıştır. *H. maculatum* ekstresi ise kersetin-3-O-glukozit, hiperozit ve rutin açısından zengin bulunmuştur [499]. Deneyin ileri çalışmaları ise, ekstrelerin merkezi lokomotor aktiviteyi artırarak anksiyete benzeri davranışları iyileştirdiğini göstermiştir. Histopatolojik analizlerde, frontal kortekstre heme oksijenaz 1 (HMOX1) immunoreaktivitesi incelenmiş, ekstrelerin HMOX 1 ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiştir [500].

H. origanifolium türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen %50 etanol ekstresinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada, antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif aktiviteleri değerlendirmek amacıyla çeşitli davranış ve ağrı algısı testlerinde kullanılmıştır. 50, 100 ve 250 mg/kg dozlarında uygulanan ekstrenin; zorunlu yüzme testinde ve hole-board testinde antidepresan ve anksiyolitik etkiler gösterdiği, aynı zamanda sıcak plaka, kuyruk-clip ve formalin testlerinde de belirgin antinosiseptif etkiler sergilediği rapor edilmiştir. HPLC analizlerinde, ekstrenin majör bileşikleri olarak klorojenik asit ve rutin belirlenmiştir [501].

H. scabrum türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen %70 etanol ekstresinin yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda anksiyete ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada, 100 ve 300 mg/kg dozlarda tedavi edilen sıçanlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar; yüksek yağlı diyetin sıçanlarda anksiyete benzeri davranışları artırdığını, ancak ekstre ile tedavi edilen gruplarda bu etkilerin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Anksiyolitik etkiler, açık kollarda geçirilen sürenin ve açık kol giriş sayısının artmasıyla belirlenmiştir. Ayrıca, yüksek yağlı diyetle beslenme sonucu gözlenen oksidatif stres artışı, tedavi edilen gruplarda azalmıştır; glutatyon seviyeleri yükselmiş, MDA seviyeleri ise düşmüştür [502].

H. scabrum bitkisinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan su ekstresinin, antiepileptik aktiviteleri; pentilentetrazol ve pikrotoksin ile indüklenen konvülsiyonlar

üzerindeki etkileri değerlendirilerek incelenmiştir. Ekstrenin 125-500 mg/kg dozlarında farelere uygulanması, pentilentetrazol ile indüklenen konvülsiyonların başlangıcını anlamlı şekilde geciktirmiştir. En yüksek doz olan 500 mg/kg'da, konvülsiyonlardan %100 oranında koruma sağlanmış ve ölüm oranı tamamen önlenmiştir. Benzer şekilde, pikrotoksin ile indüklenen konvülsiyonlarda da 500 mg/kg dozunda ekstrenin konvülsiyon başlangıcını geciktirdiği ve farelerin %60'ını konvülsiyonlardan koruduğu gözlemlenmiştir. Ekstrenin ayrıca nitrik oksit radikal temizleme aktivitesi de değerlendirilmiştir ve IC_{50} değeri 57,5 ± 2,3 µg/mL olarak bulunmuştur [503].

H. triquetrifolium'dan elde edilen ekstrelerin antioksidan ve antiepileptik aktiviteleri, pentilentetrazol ile indüklenen tonik-klonik nöbet modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. 500 mg/kg ve 1000 mg/kg dozlarında verilen *H. triquetrifolium* ekstreleri, nöbetlerin şiddetini azaltmış ve hayatta kalma oranını artırmıştır. 1000 mg/kg dozunda, nöbetlerin başlama süresi anlamlı şekilde uzamış ve hayatta kalma oranı %80'e çıkmıştır. Ekstrelerin kimyasal bileşenleri HPLC analizi ile değerlendirilmiştir ve klorojenik asit, hiperozit, rutin, kersetin ve kersetin-3-O-glukozit tespit edilmiştir. Antioksidan aktiviteler DPPH, FRAP ve CUPRAC testleri ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresi, en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir (DPPH IC_{50} = 0,0158 mg/mL, FRAP = 34,432 mM FeSO4/mg ekstre, CUPRAC = 91,7035 mM trolox ekivalanı/mg ekstre). Ayrıca, test edilen konsantrasyonda (500 µg/mL) metanol ekstresi asetilkolinesteraz enzim inhibitör aktivitesi açısından da en yüksek etkinliği göstermiştir (%97,754) [504].

H. hookerianum bitkisinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan etanol ekstresinin, haloperidol (2,5 mg/kg) ile indüklenmiş şizofreni benzeri davranışlar üzerindeki koruyucu etkileri incelenmiştir. Ekstre, Swiss albino farelere 21 gün boyunca iki farklı dozda (200 mg/kg ve 400 mg/kg, oral) uygulanmıştır. Davranışsal değerlendirmeler sonucunda, *H. hookerianum* ekstresinin, haloperidolün neden olduğu katatonik şizofreni belirtilerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Pre-pulse inhibisyon, lokomotor aktivite, artı labirent performansı ve merdiven testi gibi testlerle değerlendirilen farelerde, ekstrelerin nöroprotektif etkileri gözlemlenmiştir. Özellikle 400 mg/kg dozunda verilen ekstre, haloperidol kaynaklı motor bozuklukları ve davranışsal anormallikleri belirgin şekilde iyileştirmiştir. Ekstrelerin bu etkilerinin, bitkide bulunan flavonoitler, polifenoller ve saponinler gibi biyoaktif bileşiklere atfedildiği belirtilmiştir [505,506].

2.4.3. Dermatolojik Etkileri

Hypericum perforatum; zengin kimyasal içeriği, etnobotanik kullanımları, biyolojik etkilerini destekleyen çok sayıda preklinik ve klinik çalışmalar ve bu konudaki artan bilgiler ışığında; dermatolojik rahatsızlıklarda etkili olabilecek önemli bir tıbbi bitkidir.

Bitkinin antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser özelliklerinin yanı sıra doku büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etme potansiyeli ile bu alan için önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmalar; yara ve yanık, atopik dermatit, sedef, cilt yaşlanması, cilt kanseri gibi cilt hastalıklarına karşı tedavi potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir [507].

Günümüze kadar yayınlanmış sayısız çalışma; başta *H. perforatum* olmak üzere, pek çok *Hypericum* türünün dermatolojik sorunlara karşı etkili olabileceğini göstermiştir.

2.4.3.1. Yara ve Yanık Tedavisi

Cilt yarası, travma, cerrahi müdahaleler veya hastalıklar gibi sebeplerle cildin ya da mukozayı oluşturan dokuların bütünlüğünün bozulması veya kaybı olarak tanımlanır. Vücudun en büyük organı olan cilt, iç dokuları mekanik hasardan, mikrobiyal enfeksiyonlardan, ultraviyole radyasyondan ve aşırı sıcaklıklardan koruma gibi birçok önemli görevi yerine getirir. Cilt yarası, cildin söz konusu fizyolojik işlevlerinin geçici veya kalıcı olarak kaybolmasına neden olur [508,509]. Yaralar, iyileşme sürelerine göre akut veya kronik yaralar olarak sınıflandırılır; 6-8 hafta içinde iyileşmeyen veya 4 hafta içinde herhangi bir ilerleme göstermeyen yaralar kronik yaralar olarak kabul edilir [508].

Yara iyileşmesi, birbirini tamamlayan ve örtüşen; hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarını içeren dinamik bir süreçtir. Bu süreçte, keratinositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, enflamatuar hücreler, sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matris gibi çeşitli bileşenler rol oynar. Normal bir yara iyileşmesi için; bu hücreler, büyüme faktörleri ve enzimler arasında yüksek düzeyde bir uyum ve entegrasyon şarttır [510,511].

Yara iyileşmesinin ilk aşaması olan “hemostaz” doku hasarının hemen ardından başlar. Bu aşama, endotelyal duvardan açığa çıkan kolajen, trombositlerle temas ettiğinde ve hücre dışı matris pıhtılaşmayı başlattığında tetiklenir [512]. Kolajen, granülasyon dokusunda bulunan majör hücre dışı matris proteini olup hemostaz için gereklidir [513].

Hemostazın temel amacı, kanamayı durdurmak ve önemli kan kaybını önlemektir. Bu aşamada, bir dizi fizyolojik reaksiyon, hasarlı dokudaki boşluğu dolduran bir pıhtı oluşturan fibrin ağının oluşumuna yol açar. Bu pıhtı, yaralı dokulara güç sağlar ve hücre göçünü kolaylaştıran geçici bir matriks görevi görür [512]. Plazmin ve nötrofil elastaz tarafından fibrin ağının parçalanması, fibrin yıkım ürünlerinin serbest kalmasına yol açar; bu ürünler, hücre dışı matris birikimini, fibroblast proliferasyonunu ve anjiyogenezi teşvik eder. Bu hücrelerin hasarlı doku bölgesine çekilmesi, yara iyileşmesinde kritik bir adımdır. Bu mekanizma esas olarak (PDGF) ve trans büyüme faktörü β (TGF-β) adı verilen iki büyüme faktörüne dayanır. PDGF ve TGF-β, nötrofillerin, makrofajların, fibroblastların ve düz kas hücrelerinin kemotaksisini tetikler. Bu süreçler, yara iyileşme sürecinin bir sonraki aşaması olan enflamasyona ilerlemesi için gereklidir [514].

Yara iyileşmesinin ikinci aşaması olan enflamasyon, yaralı dokuda enfeksiyonu önlemek için hayati önem taşır. Akut enflamasyon, yaralanmadan sonraki 24 saat içinde vazokonstriksiyonla başlar, ardından vazodilatasyon ve artmış kapiller geçirgenlik ile devam eder [514]. Bu aşama, özellikle nötrofiller ve monositler gibi bağışıklık hücrelerinin yara bölgesine sızmasını teşvik eden karmaşık bir moleküler sinyal dizisi ile karakterize edilir. Temel amaçlar, gereksiz doku hasarını önlemek ve patojenleri ve yabancı kalıntıları ortadan kaldırmaktır [515]. Nötrofiller, monositler, T-lenfositler ve mast hücreleri sırasıyla yara bölgesine göç eder ve çeşitli fizyolojik reaksiyonları başlatır. Bu hücreler, mikroorganizmaları ve yabancı partikülleri temizlemede, ayrıca yara bölgesindeki hücresel kalıntıları ve apoptotik hücreleri ortadan kaldırmada kritik bir rol oynar [509]. Enflamasyon sırasında nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonunu ve reaktif oksijen türevlerinin üretimini uyaran sitokinler Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-1 (IL-1) başta olmak üzere, yara bölgesine yerleşen nötrofiller ve makrofajlar, bulundukları bölgede proteazlar ve diğer reaktif oksijen türlerini salarak oksidatif stresi de arttırırlar [49]. Bu etkilerin yanı sıra, keratinositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini de aktive ederek proliferasyon aşamasını başlatırlar [516].

Proliferasyon aşaması, enflamasyondan sonra başlar ve anjiyogenez, granülasyon dokusunun oluşumu ve yara yüzeyinin yeniden epitelizasyonunu içerir [515]. Proliferasyon aşamasında, fibroblastlar yara bölgesinde çoğalmak üzere uyarılır. Bu aktifleşmiş fibroblastlar, granülasyon dokusunun oluşumuna yardımcı olur ve başlıca tip III kolajen olmak üzere hücre dışı matris proteinlerini biriktirerek dermal dokunun bileşenlerini

yeniden yapılandırır. Ayrıca, granülasyonla birlikte gerçekleşen artmış anjiyogenez, yeni kan damarlarının granülasyon dokusuna doğru büyümesini teşvik eder, bu da hücrelerin hayatta kalması için yeterli oksijen ve besin sağlar. Ardından, epitel hücreleri yara kenarlarından göç ederek defekti kapatır ve bu sürece "epitelleşme" denir [517,518].

Yara iyileşme sürecinin son aşaması olan yeniden şekillenme veya olgunlaşma aşaması, yaralanmadan iki ila üç hafta sonra başlar ve tamamlanması bir yıl veya daha fazla sürebilir. Bu aşamanın süresi, yaranın boyutuna ve hastanın mevcut sağlık durumuna bağlı olarak önemli ölçüde değişir [514]. Yara kapandıktan sonra, proliferasyon aşamasında başlayan yeniden şekillenme aşaması, yara kontraksiyonunu, kolajen yeniden yapılandırmasını ve düzensiz hücre dışı matrisin yeniden düzenlenmesini içerir. Bu aşamada, anjiyogenez azalır ve önceki aşamalarda aktif olan hücreler (makrofajlar, endotel hücreleri, miyofibroblastlar) yara bölgesinden temizlenir. Ardından, yara bölgesindeki tip III kolajen, tip I kolajen ile değiştirilir [519]. Bu aşamanın sonunda, onarılan yara maksimum mekanik dayanımına ulaşır. Nihai iz, orijinal dokunun dayanımının yaklaşık %80'ine sahip olacaktır [512].

Akut yaralar genellikle düzgün ve düzenli bir onarım sürecinden geçer, bu da anatomik ve işlevsel bütünlüğün sürekli olarak yeniden sağlanmasına yol açar. Buna karşılık, kronik yaralar, iyileşme aşamalarında, özellikle enflamatuar ve proliferatif evrelerde meydana gelen aksaklıklar nedeniyle optimal anatomik ve işlevsel bütünlüğe ulaşamazlar. Yara iyileşmesinin belirli aşamalarının yetersiz ilerlemesi, aşırı kolajen birikimine yol açarak hatalı iyileşme ve anormal izlerin (hipertrofik veya keloid) oluşumuna neden olabilir. Moleküler düzeyde etiyoloji farklılık gösterebilse de, enflamatuar evrede kalan kronik yaralar genellikle yüksek proteaz seviyeleri, pro-enflamatuar sitokinler, zararlı reaktif oksijen türleri (ROS), uzun süreli enfeksiyon, yaşlı hücrelerin birikimi ve işlevsiz kök hücreler gibi ortak özelliklere sahiptir [520].

Yara iyileşmesi, yaralanmanın niteliği, kapsamı, hastanın durumu ve çevre gibi faktörlerin yanı sıra patolojik süreçlerden de etkilenir. Hastanın yaşı, vasküler, metabolik ve otoimmün hastalıkların varlığı, enfeksiyonlar, hipoksi ve devam eden ilaç tedavileri gibi sistemik faktörler, yara iyileşme sürecini etkileyebilir [521,522].

Yara iyileşme süreçlerini iyileştirmenin başlıca hedefleri, ciddi enfeksiyonları önlemek, yara iyileşmesini hızlandırmak ve hastalar için iz oluşumunu ve ağrıyı azaltmaktır [523,524]. Günümüzde, yara tedavisi için debridman, otogreftler ve terapötik

ajanların uygulanması da dahil olmak üzere bir dizi strateji kullanılmaktadır. Ayrıca kök hücre tedavisi, gen tedavisi, fototermal terapi ve fotodinamik terapi gibi gelişmekte olan çeşitli tedaviler de mevcuttur [523].

Yara tedavisi için birçok yaklaşım bulunmasına rağmen, bu yöntemlerin etkinliği genellikle sınırlıdır [509]. Antimikrobiyal ve anti-enflamatuar ajanların, tek başına veya kombinasyon halinde yaygın olarak kullanımı, özellikle antibiyotik direnci nedeniyle, istenmeyen yan etkilere ve azalmış terapötik yanıtlara sıklıkla yol açmaktadır, bu durum tedavide yaygın bir uygulama olmasına rağmen sık karşılaşılan bir sorundur [29].

Öte yandan, son çalışmalar dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanın akut veya kronik yaralardan muzdarip olduğunu tahmin etmektedir. Bu durum, önemli mali harcamalara yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, kronik yara tedavisiyle ilgili harcamalar, toplam sağlık maliyetlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır [525]. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, kronik yaralarla ilgili toplam maliyetin yıllık yaklaşık 50 milyar ABD Doları olduğu tahmin edilmektedir. Cerrahi kesiler ve travmaya bağlı izler yaklaşık 12 milyar ABD Doları, yanıklar ise yaklaşık 7,5 milyar ABD Dolarına mal olmaktadır [526].

H. perforatum'un yara ve yanık tedavisinde kullanıldığına dair en eski kayıtlar M.S. 1. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Dönemin ünlü Yunan hekimleri Galen, Dioscorides, Pliny ve Hipokrat, bu bitkinin yara iyileştirici etkisi gibi çeşitli tıbbi özelliklerinden bahsetmiş ve yılan ısırıklarının tedavisinde kullanımını önermişlerdir. [527]. 1597 yılında, ünlü İngiliz bitki bilimci Gerard, bu bitkiden elde ettiği merhemi, dönemin en etkili ve en değerli doğal yara iyileştirici tedavisi olarak tanımlamıştır. Bu tarihten itibaren bitkinin damıtılmış yağının yaralar ve çürükler için tedavi amaçlı kullanılması, *H. perforatum*'un Avrupa'da en etkili ve yaygın farmasötik kullanımlarından birisi haline gelmiş, aynı zamanda Londra'nın ilk resmi farmakopesine "Oleum Hyperici" olarak dahil edilmiştir. 1633 yılında Gerard; bitkinin yanıklar, yaralar, ülserler ve ısırıklar için bir merhem olarak kullanımını kaydetmiştir.1652 yılında ise Culpeper bitkisel merhemin benzersiz yara iyileştirici özelliklerini vurgulamış ve bitkinin zehirli hayvanların sokmaları ve ısırıklarına karşı faydalı olduğunu iddia etmiştir [528]. Kıbrıs Adası'nda bir manastırda Osmanlı dönemi (1571-1878)'nde yazılmış Iatrosophikon (reçeteler koleksiyonu) da bitkinin kesik yaralarına karşı kullanıldığı görülmüştür [529]. 1898 yılında yayınlanan

King'in The American Dispensatory kitabının 18. edisyonunda ise, bitkinin önceki edisyonlarda yer alan kullanımlarına, yara tedavisi de eklenmiştir [528,530].

2009 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) tarafından, su ve metanol ekstrelerinin antienflamatuar ve astenjan etkiye sahip olduğu ayrıca, geç iyileşen yaralara, birinci ve ikinci derece yanıklara, ülser ve soğuk yanmasına karşı etkileri kabul edilen *H. perforatum* türü [46], halk arasında özellikle yağlar ve tentürler şeklinde; yaralar, yanıklar, güneş yanığı, sıyrıklar, morluklar gibi birçok rahatsızlığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüz geleneksel tıbbında da yara iyileştirici özellikleri nedeniyle tercih edilen bu bitki; Türkiye, İtalya ve Balkanlar başta olmak üzere birçok bölgede geleneksel tıpta popülerdir. Özellikle, *H. perforatum* ile hazırlanan maseratın yanıklar, kesikler, hematomlar ve cilt ülserlerinin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bitkinin çiçekli döneminde toplanan çiçekli dal uçlarından veya toprak üstü kısımlarından infüzyon veya yağ maseratı hazırlanarak kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan form ise, taze bitkinin genellikle ayçiçek ya da zeytinyağında, güneş ışığında 40 gün süreyle masere edilmesiyle elde edilen yağıdır. Bu yağ, yara ve yanıkların iyileştirilmesi, enfeksiyonların giderilmesi ve cildin nemlendirilmesi gibi amaçlarla uygulanmaktadır [531].

H. perforatum ekstresi veya çeşitli taşıyıcı yağlarla hazırlanmış maseratları içeren ticari preparatlar, günümüzde cilt problemleri, küçük yaralar ve sıyrıklar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bitkisel ürünler, cilt yenilenmesini desteklemek ve küçük yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla doğal cilt bakım ürünleri olarak pazarlanmaktadır [29,49]. Bitkinin bu alandaki etkileri, onun doğal bir iyileştirici ajan olarak değerini ortaya koymaktadır.

Şu ana kadar yapılmış pek çok çalışma ile *H. perforatum* türünün yara iyileştirici etkisi bildirilmiş olmasına karşın, bitkinin yara iyileşme süreci üzerindeki etkilerinin altında yatan kesin mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Öte yandan bu etkinin; bitkinin antienflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra yara iyileşme kaskadı üzerindeki olası etkilerinden ileri geldiği düşünülmektedir [49].

H. perforatum türünün yara iyileştirici etkilerinin incelendiği ve iyileşmenin proliferasyon fazındaki olumlu etkilerini belirten çalışmalar dikkat çekmektedir.

Öztürk ve arkadaşları; 2007 yılında yaptıkları çalışmada, bitkinin hidroalkolik ekstresinin tavuk embriyo fibroblastlarında poligonal fibroblastların yüzdesini ve kolajen granüllerinin sayısını arttırdığını ve bitkinin yara iyileştirici etkisinin fibroblast göçü ve

kolajen sentezinin uyarılması ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir [532]. Süntar ve arkadaşlarının *in vivo* çalışmasında ise, bitkiden hazırlanan etanol ekstresinin yeniden epitelizasyonu arttırırken, fibroblastların çoğalma kapasitesi ve yeni damar oluşumu üzerinde herhangi bir etki gözlenmediği bildirilmiştir [533]. Ancak, *H. perforatum* ve fenitoinin yanık yarası üzerindeki etkilerini *in vivo* koşullarda inceleyen bir başka çalışmada, fenitoin grubunda 3. ve 14. günlerde daha fazla kolajen miktarı gözlemlenirken 7. günde *H. perforatum* grubunda granülasyon dokusunda daha fazla kan damarı tespit edilmiştir [534]. Bitkinin *in vivo* yanık yarası üzerine etkilerin değerlendiren başka bir çalışmada da *H. perforatum*'un yara bölgesinde önceki çalışmalara paralel olarak yeniden damarlanmaya katkı sağladığı belirtilmiş, ayrıca buna ek olarak yara bölgesinde yeniden epitelizasyon, enflamatuar hücrelerde azalma gözlenmiştir [535]. Benzer şekilde, Han ve arkadaşlarının *in vivo* çalışması da *H. perforatum*'un yara iyileşmesini destekleyerek yeniden epitelizasyon ve granülasyonu teşvik ettiğini ortaya koymuştur [536]. Kıyan ve ekibinin 2015 yılında yaptığı *in vivo* çalışmada ise, *H. perforatum*'un ilk 24 saat içinde dört kez uygulanmasının, diğer gruplara kıyasla kolajen renk değişiminin epidermisin alt tabakasında lokalize olduğu ve dermis derinliğine kadar inmediği; epidermis, kıl folikülleri ve yağ bezlerinin korunmasında ve yapısal olarak kontrol grubuna en yakın sonuçların elde edilmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu grupta epidermal kalınlık ve damar sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu, dejenerasyona uğramış kıl foliküllerinin sayısının ise diğer gruplara göre anlamlı derecede az olduğu, yirmi dördüncü saatte toplam kıl folikülü sayısında belirgin bir artış gözlendiği rapor edilmiştir [537]. *H. perforatum*'un hidroalkolik ekstresinin ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesi üzerindeki etkilerini %1 gümüş sülfadiazin krem ile karşılaştıran *in vivo* çalışmada, *H. perforatum* ekstresinin günlük uygulanmasıyla diğer gruplara göre daha iyi iyileşme sonuçları elde edilmiş ve epidermis kalınlığı arttığı, malondialdehit seviyeleri ise düştüğü gözlemlenmiştir [538].

Günümüze kadar yapılan preklinik çalışmaların yanı sıra, *H. perforatum*'un yanık yaraları, yatak yaraları ve cerrahi yaralara karşı yara iyi etici potansiyeli çeşitli klinik deneylerle de araştırılmıştır.

1975 yılında yapılan çalışmada, *H. perforatum* türünün çiçeklerinden elde edilen zeytinyağı maseratı ile hazırlan merhem, birinci, ikinci, ve üçüncü derece yanıkların tedavisinde kullanılmıştır. Birinci derece yanıkların 48 saat içinde iyileştiği görülürken,

ikinci ve üçüncü derece yanıklarda ise iy ileştirmeyi hızlandırdığı ve skar oluşumunu engellediği kayıt edilmiştir [507,539].

H. perforatum türünün çiçekli dal uçlarından elde edilen zeytinyağı maseratının yatak yarasına karşı yara iyi edici etkisi, 30 hastanın katıldığı bir çalışma ile değerlendirilmiştir. 15 gün boyunca; 15 hastanın yağ mesaratı emdirilmiş gazlı bezle ve diğer 15 hastanın ise kontrol gruybu olarak saf zeytinyağı emdirilmiş gazlı bezle tedavisi sonucunda tedavi grubunda, toplam yara alanı %37,6 azalarak 109 ± 29 cm^2'den 69 ± 23 cm^2'ye düşerken, kontrol grubunda bu azalma yalnızca %17 oranında, 123 ± 29 cm^2'den 94 ± 24 cm^2'ye olmuştur. Yağ maseratı ile tedavi edilen derin yara alanı %37 oranında küçülürken, kontrol grubunda bu küçülme yalnızca %12 seviyesinde kalmıştır [507,540]. yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 82 yaşındaki erkek hastanın yatak yaralarının tedavisinde, *H. perforatum* türünün çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen zeytinyağı maseratı ardışık kırk gün boyunca günlük olarak uygulanmış; belirli aralıklarla yaranın boyutu ve evreleri ölçülerek makroskopik olarak izlenmiş ve tedavinin başlangıç ve bitiş tarihlerinde alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi ile iyileşme durumu değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada tedavi sürecinin 27. gününde yara alanında dikkate değer iyileşme görülmüş, 42. günde tedavi sonlandırılmış ve maserat ile tedaviye devam edilmeksizin, 107. güne kadar yaranın takibi sağlanmıştır. Histopatolojik inceleme ile de doğrulanan çalışmanın sonucunda, günlük iyileşen ortalama alanın 38,99 mm^2/gün olduğu tahmin edilirken, 107. günde yara alanının boyutları 0,51×0,72 cm olarak ölçülmüştür. [541].

H. perforatum'un sezaryen yarası iyileşmesi ve hipertrofik skar oluşumu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı randomize, çift kör çalışmada;*H. perforatum* çiçekli dal uçları ve üzüm çekirdeği yağı ile hazırlanan maseratın etkileri; kızarıklık, ödem, ekimoz, akıntı ve yakınlaşmayı değerlendiren REEDA skalası ile, skar oluşumu, pigmentasyon, yükseklik, esneklik ve damarlaşmayı içeren Vancouver skar skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak ağrı ve skar kaşıntısı hakkında bilgi toplanmıştır. Ortalama yaşı 23,5 ± 4,0 yıl ve ortalama doğum sayısı 1,2 ± 0,5 olarak tespit edilen sezaryenle doğum yapmış 144 kadın rastgele üç gruba ayrılmış, tedavi ve plasebo gruplarına günde 3 kez 16 gün boyunca *H. perforatum* veya plasebo merhemi uygulanmıştır. 10. günde REEDA skorları ile yara iyileşmesi açısından anlamlı farklar bulunurken (tedavi grubunda 0,19, plasebo grubunda 0,75 ve kontrol

grubunda 0,79), 40. günde ise Vancouver skorları ile skar oluşumu açısından anlamlı farklar gözlenmiştir. (tedavi grubunda 3,3, plasebo grubunda 50 ve kontrol grubunda 5,5). Plasebo grubunda yara iyileşmesi ve skar oluşumu açısından kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca, tedavi grubunda 40. günde plasebo ve kontrol gruplarına göre belirgin olarak daha az ağrı ve kaşıntı bildirilmiştir [542].

H. perforatum'un yara iyi edici etkisinin incelendiği bir başka çalışma da, Hajhashemi ve arkadaşlarının, 140 kadın hasta üzerinde epizyotomi yarasının iyileşmesini inceledikleri çift kör çalışmadır. Katılımcıların her biri 35 kişiden oluşan, ikisinin plasebo ile, diğer ikisinin ise *H. perforatum* ve *Achilea millefollium* türlerinin hidroalkolik ekstrelerini içeren merhem ile tedavi edildiği dört gruba ayrılmıştır. Çalışmada, iyileşme süreci doğumdan sonraki 7., 10. ve 14. günlerde kızarıklık, ekimoz, ödem, akıntı ve yara açılması gibi 5 özellik üzerinden değerlendirililirken, ağrı düzeyi ise görsel analog ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda ise *H. perforatum* ve *A. millefolium* ile tedavi edilen gruplarda epizyotomi sonrası ağrı, kızarıklık, ödem ve ekimozun azaltılmasında etkili olurken, *H. perforatum* ile tedavi edilen grupta 7., 10. ve 14. günlerdeki ağrı düzeyinde *A. millefolium* ile tedavi grubuna göre daha belirgin bir ağrı azalması sağladığı, kızarıklığın ve ödemin 7. ve 10. günlerde daha fazla azaldığı görülmüştür. Ancak, yara açılması ve akıntısı üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır. [543]. Çobanoğlu ve Şendir'in *H. perforatum* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan zeytinyağı maseratının epizyotomi yarasına karşı etkilerini araştırdıkları kontrollü, tek kör, randomize çalışmada ise; ortalama yaşı 22,75 ± 3,19 olan 135 kadın hasta, her biri 45 kişilik, plasebo ile veya yağ maseratı ile tedavi edilen ve rutin klinik bakım alan 3 gruba ayrılmıştır. Yara tedavisinin takibinin kızarıklık, ödem, ekimoz, akıntı, yakınlaşma gibi parametreleri içeren REEDA skalası ve görsel analog skalası (VAS) ile yapılmış; elde edilen sonuçlar, *H. perforatum* maseratının kızarıklık, ödem, ekimoz ve akıntıyı azalttığını ayrıca, yara kenarlarının yakınlaşması konusunda etkili olduğu görülürmüştür. Öte yandan, tedavi grubundaki hastaların plasebo ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha az ağrı bildirdiği rapor edilmiştir [544].

H. perforatum bitkisinin farklı bitkilerle kombinasyonlarının da yara iyileştirici etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalar literatürde kayıtlıdır.

Lavagna ve arkadaşları, *H. perforatum* ve *Calendula arvensis* bitkilerinin çiçekli dal uçlarıyla hazırladıkları buğday yağı masetının sezaryen doğum sonrası cerrahi yaralar

üzerindeki doku yenileyici etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 24 kadın hasta iki gruba ayrılmış, ilk grup bitki kombinasyonuyla ve diğer ikinci grup kontrol grubu olarak saf buğday yağı ile 16 gün boyunca günde iki kez tedavi edilmiştir. Tedavi grubunda cerrahi yara alanının, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha fazla küçüldüğünü görülmüştür. Bitkilerin yağ maseatıyla tedavi edilen grupta yara alanı %37,6 oranında küçülürken, kontrol grubunda bu oran %15,83 olarak kaydedilmiştir [545]. Benzeri bir çalışma da; *H. perforatum, Allium sativum, Calendula officinalis* ekstrelerininin kombinasyonu ile hazırlanan merhemin venöz ülserler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen merhemin etkileri, alt bacakta 2 aydan uzun süredir devam eden ya da son 6 ay içinde tekrarlayan ülserasyonları olan 25 hasta üzerinde 7 haftalık bir dönemde test edilmiştir. Tedavi yanıtı, epitelizasyon, granülasyon, fibrin birikimi, eksüda ve ödem baz alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, epitelizasyonun iyileştiği ve ülser alanında ortalama %55'lik bir azalma olduğu belirtilmiştir. Mikrobiyal flora üzerinde ise önemli bir etki bulunmamıştır [546]. *H. perforatum* ve *Azadirachta indica* yağları karışımından elde edilen bitki bazlı bir yara örtüsünün, deri tümörlerinin çıkarılmasının ardından kemik açığa çıkan kafa derisi yaralarının iyileştirilmesine etkisi retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş ortalaması 81 olan ve ortalama yara boyutu 13.2 cm^2 ve açığa çıkan kemik alanı ortalama 6,8 cm^2 olarak saptanmış 9 hastanın incelendiği bu değerlendirmede; iyileşme süresi, yara boyutu, kemik açığa çıkan alan, uygulama kolaylığı, ağrı ve olası komplikasyonlar incelenmiştir. tır. Tam iyileşme süresi ikincil iyileşme ile 4 ila 20 hafta arasında değişim göstermiştir. Dört hafta sonunda, dokuz vakanın altısında (%67) granülasyon dokusunun hızla geliştiği ve açığa çıkan kemik alanının %95 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. Yara örtüsü değişim işlemi kolay ve ağrısız gerçekleşmiş, hiçbir komplikasyon görülmemiştir [547]. Ne var ki; yapılan bu çalışmalarda, bitkilerin münferit olarak uygulandığı bir tedavi grubu olmamasından kaynaklı olarak, *H. perforatum* türünün münferit etkileri görülememiştir.

H. perforatum türünün yara tedavisindeki etkilerine dair pek çok çalışma; bu türün yanı sıra, *H. perforatum* bitkisinin alt türleri ve diğer *Hypericum* türlerinin de yara tedavisindeki olası etkilerinin araştırılması zorunluluğunu doğurmuş, pek çok çalışma ile çeşitli türlerin yara iyi edici etkisi araştırılmıştır.

H. perforatum subsp. *perforatum* ve *H. perforatum* subsp. *veronse* alt türlerinin *in vitro* yara iyi edici etkisinin incelendiği çalışma ile, bitkilerden elde edilen metanol-

aseton ekstreleri ve *Centella asiatica*'nın titrasyonlu ekstresinin NIH3T3 fibroblast hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve her iki alt türün de fibroblast göçünü arttırıp kolajen üretimini teşvik ederek yara iyileşmesini destekleyebileceği gösterilmiştir. Fibroblast hücrelerinin mitoz yeteneği, hücre morfolojisi, kolajen üretimi ve hücre göçü gibi parametrelerin değerlendirildiği çalışmada, *H. perforatum* subsp. *veronense* alt türünün, 1 mg/mL ve 10 mg/mL konsantrasyonlarda daha fazla polygonal hücre ve kolajen granülü oluşumuna neden olduğu, 1 mg/mL konsantrasyonda *H. perforatum* subsp. *perforatum* alt türünün ise, *H. perforatum* ssp. *veronense*'den daha fazla mitotik hücre artışı sağladığı bulunmuştur [548].

H. pseudoleave türünün soxhlet ve maserasyon yöntemiyle hazırlanan su ve metanol ekstrelerinin *in vitro* yara iyi edici etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmada, ekstrelerin dördünün de 500 µg/mL konsantrasyona kadar kullanıldığında derman fibrablast (L929) hücrelerine karşı herhangi bir sitotoksik etki görülmediği ayrıca, kontrolle karşılaştırıldığında uygulanan sulu ekstrelerin 62 µg/mL konsantrasyonda fibroblast göçününde anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir [549].

H. patulum türünün yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin eksizyon ve insizyon yara modelleri üzerindeki etkilerinin incelendiği *in vivo* çalışmada, %5 ve %10 oranında merhem olarak uygulanan ekstrelerin her iki konsantrasyonda da yara kapanma süresi, doku yenilenmesi ve gerilme direnci gibi iyileşme parametrelerinde nitrofurazon içeren merheme göre anlamlı iyileşmeler sağladığı gözlemlenmiştir [550]. Aynı çalışma grubunun yaptığı diğer çalışmalarda ise *H. hookerianum* türünün yaprak ve gövdelerinden hazılanan metanol ekstreleri [551] ve *H. mysorense*'nin yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin [552] de %5 ve %10 konsantrasyonlardaki merhemlerinin benzer yolaklar üzerinden yara iyileşmesine olumlu katkılar sunduğu bildirilmiştir.

H. scabrum türünün uçucu yağının *in vivo* diyabetik yara modeli üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada elde edilen uçucu yağın iyileşme hızını arttırdığı, kan şekerini düşürdüğü ayrıca glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin miktarlarını arttırarak lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi azaltabileceği görülmüştür [553]. *H. scabrum* türü ile yapılan bir başka çalışmada ise, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan hidrometanolik ekstresinin, *Lythrum salicaria* türünün toprak üstü kısımlarından aynı yöntemle hazırlanan ekstresi ile kombine halde ve münferit olarak *in vivo* ikinci derece yanık yara modeli üzerindeki etkilerinin

gözlenmiş, yara modeli üzerinde en etkili etki *L. salicaria* türü bulunurken, bunu *H. scabrum* ve her iki bitkinin kombine formülasyonu takip etmiştir. Yapılan çalışmada, *H. scabrum* ile tedavi edilen grupta yara etrafında reepitelizasyon meydana gelmiş, ancak fibroblast ve makrofaj sayısı nispeten yüksek olmuştur. Kombine tedavide ise epidermis tabakaları yara çevresinde organize olmuş, ancak dermisin görünümü anormal olup, çok sayıda makrofaj hücresi ve vakuoller bulunmuştur [554]. Ne var ki, Süntar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde yetişen *H. scabrum* türünün yara iyi edici etkisi ve/veya antienflamatuar etkisinin tespit edilemediği bildirilmiştir [533].

H. triquetrifolium türünün topraküstü kısımlarınından hazırlanan hidroalkolik ekstresinin *in vivo* eksizyon yara modeli üzerinde değerlendirildiği çalışmada, yaralar iyileşene kadar günde bir kez %5 ekstre içeren merhem uygulanmış ve diğer gruplara göre tedavinin yeniden şekillenmeyi, yeniden eptelizasyonu ve ülserasyonu azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada %10'luk merhem ve bitkinin topraküstü kısımlarından hazırlanan zeytinyağı maseratları da çeşitli konsantrasyonlar denenmiş, fakat en etkili sonucu %5'lik merhem göstermiştir [555].

H. perfoliatum türünün veteriner hekimlikte yaralara karşı potansiyel etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; geleneksel yöntemle hazırlanmış yağ maseratının farklı cins, yaş ve özelliklerdeki altı atın cilt yaralarındaki etkileri incelenmiştir. Yağ maseratının, bir fırça yardımıyla kalın bir tabaka halinde yaralı cilt yüzeyinin tamamına uygulanmış; tedavi, yaralar tamamen iyileşene kadar günde bir kez, özellikle öğleden sonra yapılmıştır. Çok geniş veya kronik yaralar için, yağ günde iki kez uygulanmıştır. Tedavinin sonucunda ise yağ maseratının cilt yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı, enfeksiyonları önlediği ve tedavi edilen yaralarda daha hızlı bir epitelizasyona sebep olduğu belirtilirken, tedavi sırasında hayvanlarda ağrı veya rahatsızlık belirtisi görülmemiştir [556].

H. linarioides'in toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi içeren nanoemülsiyonun ve ham ekstrenin yara iyileştirme potansiyelleri çizik testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çizik testinde, hazırlanan nanoemülsiyon, 24. ve 30. saatlerde anlamlı olarak iyileşmiş yara kapanma oranları göstermiştir. İmmünofloresan boyama ile nanoemülsiyonun fibroblast hücrelerinde TGF-b1 ve FGFR-2 ekspresyonları 24 saat sonra anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir [557].

Yapılan tüm bu çalışmaların yanı sıra, *Hypericum* türlerinden izole edilerek yara iyileştirici etkisinin incelendiği tek bileşik, *H. scabrum* türünden izole edilmiş bir poliprenillenmiş açilfloroglusinol türevi olan Hipermongon C adlı bileşiktir. Moghadam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, molekülün yara iyileştirici etkileri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Hipermongon C, fibroblastların göçünü hızlandırarak, anjiyogenezi teşvik ederek ve pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve TNF-α) salınımını baskılayarak yara iyileşmesini hızlandırmıştır. 1 µg/mL konsantrasyonda uygulanan Hipermongon C, yara kapanma hızını neredeyse iki kat artırmış ve VEGF üretimini önemli ölçüde artırarak yeni damar oluşumunu desteklemiştir [558].

Öte yandan, *Hypericum* türlerinin yara iyileştirici aktiviteleri ile bilinen kimyasal bileşenlerine yönelik pek çok çalışma ile çeşitli bileşiklerin yara iyileşmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Hiperisinin protein kinaz II enzimi ve EGFR tirozin kinaz enzimlerine karşı inhibitör etkiye sahip olduğu bilinmektedir [46]. Sayar ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ikinci derece yanıkların tedavisinde hiperisin konsantrasyonunun pozitif etkilerini göstermişlerdir [534]. Ancak, çeşitli türler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, hiperisinin yara iyileştirici etki için elzem olmadığı sonucunu ortaya koymuştur [532]. Benzer şekilde, hiperforinin de yara iyileşmesinde etkili olduğu çalışmalar literatürde kayıtlıdır [528]. Yara tedavisindeki etkilerini çeşitli hedefler üzerinden gösteren *Hypericum* türlerinin bu etkileri, tek bir molekül veya molekül grubundan kaynaklanmadığı; içeriğindeki hiperforin gibi floroglusinol türevleri, hiperisin gibi naftodiantron türevleri, yara iyi edici etkisi kanıtlanmış rutin ve izokersitrin gibi flavonoit türevleri gibi pek çok bileşiğin farklı hedefler üzerinden etki göstererek sinerjistik etkinin ortaya çıktığı görülmektedir [49]. Süntar ve arkadaşlarının çalışması da bunu desteklemektedir [533].

2.4.3.2. Cilt Yaşlanması

İlerleyen yaşla birlikte, hormonal değişiklikler gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin etkisiyle ciltte, diğer organlarda olduğu gibi, bazı patolojik değişiklikler meydana gelir; bu da cildin fizyolojik işlevlerinin bozulmasına yol açar [559,560]. Yaşlanma süreciyle birlikte cilt, işlevselliğini kaybeder ve bu da cilt hastalıkları riskinin artmasına neden olur [561].

Cilt yaşlanması, cildin herhangi bir tabakasında meydana gelebilen karmaşık bir biyolojik süreçtir [562]. İntrinsik ve/veya ekstrinsik faktörlere bağlı olarak gelişen cilt yaşlanması; hücrelerde makromoleküler hasarın birikmesi, kök hücrelerin doku

yenilenmesini teşvik etme ve fizyolojik bütünlük kaybını geri kazanma yeteneğinin bozulmasıyla karakterize edilir [563]. Cilt yaşlanmasına sebep olan intrinsik faktörler; genetik, hormonal ve hücresel metabolik etkenleri içerirken, ekstrinsik faktörler ise toksinler, kimyasallar, nikotin ve kirleticiler gibi cilde zarar veren ajanlara kronik olarak maruz kalmak ve özellikle fotoyaşlanma ile cilt kanserine neden olan güneş ışığı radyasyonuna, özellikle UV-B'ye maruz kalmayı kapsar [564].

İntrinsik ve ekstrinsik faktörlere bağlı yaşlanmalar, birbiriyle ilişkili olmasına rağmen farklı klinik belirtilere ve patogeneze sahip iki ayrı cilt yaşlanma sürecidir. İntrinsik faktörlere bağlı olarak gelişen yaşlanmada, esas olarak kuru cilt, donukluk, elastikiyet kaybı ve ince kırışıklıklar ortaya çıkar [565]. Histolojik özellikler arasında epidermal atrofi, dermal fibroblastların ve kolajen liflerinin sayısında azalma, gevşeme, incelme ve düzensiz fonksiyon bulunur [566]. Ekstrinsik faktörlerin yol açtığı yaşlanmada en çok araştırılan ve bilinen etken, zararlı güneş ışığına uzun süreli maruz kalmadır; bu yüzden, fotoyaşlanma terimi uzun zamandır ekstrinsik faktörlere bağlı cilt yaşlanmasıyla özdeşleşmiştir [567]. Fotoyaşlanma sonucu, kaba kırışıklıklar, elastikiyet kaybı, pigmentasyon, kserozis, keratoz ve telenjiektaziler gibi belirtiler görülür [568].

Mitokondriyal aerobik metabolizma sırasında sürekli olarak elektron taşıma zincirinin bir yan ürünü olarak üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), genetik faktörlerle birlikte intrinsik yaşlanmanın başlıca nedeni olarak kabul edilir ve cilt yaşlanması da dahil olmak üzere yaşlanma sürecini başlatır ve hızlandırır [561,569]. Güneşin en tehlikeli bileşeni olan UV ışınları, ciltte fotoyaşlanmaya neden olarak reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinde artışa yol açar. UVB ışınları, oksidatif stresin artmasına, ROS seviyelerinin yükselmesine ve DNA hasarına sebep olurken, UVA ise daha yüksek bir dalga boyuna sahip olup, oksidatif stres yoluyla kolajen ve elastin liflerinin bozulmasına ve dolaylı olarak DNA hasarına neden olabilir. UVR'ye uzun süreli maruz kalma, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz seviyelerinde artışa neden olarak inflamasyonu, sitokin ve kemokin üretimini artırır ve cilt yaşlanmasını hızlandıran ROS üretir. UVR'nin yol açtığı kronik ve kalıcı iltihaplanma, cildin savunma mekanizmalarını zayıflatarak kolajen ve elastin liflerinin bozulmasına ve sonuç olarak erken yaşlanmaya yol açabilir. [570].

Fotoyaşlanmanın yanı sıra diğer ekstrinsik faktörlerin de UV ışınlarının etkisine benzer yolaklar üzerinden ROS ve oksidatif stres seviyelerini arttırarak cilt yaşlanmasına sebep olduğu düşünülmektedir [567,571].

Kolajenaz, elastaz ve hiyaluronidaz, ROS aktivasyonu ile farklı protein kaskadları üzerinden ekstrasellüler matriks (ECM) yıkımına yol açan enzimlerdir. Bu enzimlerin aktivitesi, cildin yapısal bütünlüğünü bozarak hem fotoyaşlanma hem de kronolojik cilt yaşlanmasının belirtilerine neden olur. *Hypericum* türleri; antioksidan, anti-kolajenaz, anti-elastaz ve anti-hiyaluronidaz aktiviteleriyle bilindiğinden, cilt yaşlanmasına karşı özelliklere sahip, büyük ölçüde keşfedilmemiş biyoaktif molekül kaynakları olarak öne çıkmaktadır [29].

H. perforatum, H. calycinum ve *H. confertum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin yaşlanma karşıtı ve anti-tirozinaz aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada; *H. calycinum* ekstresinin; kolajenaz, elastaz ve hyalüronidaz enzimlerini sırasıyla 51,24 ± 1,33 µg/mL, 55,77 ± 1,32 µg/mL ve 22,17 ± 0,02 µg/mL IC_{50} değerleriyle inhibe ederken, tirozinaz enzimini 200 µg/mL konsantrasyonda %54,30 ± 0,49 oranında inhibe ettiği görülmüştür. *H. perforatum* türü; kolajenaz, elastaz ve hiyalüronidaz enzimlerini sırasıyla 60,12 ± 1,45 µg/mL, 68,32 ± 1,59 µg/mL ve 25,48 ± 0,05 µg/mL IC_{50} değerleriyle inhibe etmiş; tirozinaz inhibitör aktivitesi %49,75 ± 0,58 olarak tespit edilmiştir. *H. confertum* ekstresinin IC_{50} değerleri ise sırasıyla 58,43 ± 1,38 µg/mL (kolajenaz), 64,89 ± 1,42 µg/mL (elastaz) ve 24,67 ± 0,03 µg/mL (hiyalüronidaz) olarak ölçülmüş; tirozinaz inhibitör aktivitesi %51,62 ± 0,52 olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, *H. calycinum* türünden elde edilen ekstrenin en güçlü yaşlanma karşıtı ve anti-tirozinaz aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. LC-MS/MS analiz sonuçlarına göre, tüm türlerde *p*-kumarik asit, gallik asit, kinik asit, klorojenik asit, malik asit, protokateşik asit, rutin, kersitrin ve izokersitrin tespit edilmiştir. Ekstrelerin kimyasal içerikleri açısından *H. calycinum* diğer iki türe göre daha zengin bulunmuş, özellikle klorojenik asit, kersitrin, kinik asit ve izokersitrin en yüksek miktarda bu türde saptanmıştır [572].

H. androsaemum ‘un meyvelerinden elde edilen metanol ve su ekstrelerinin cilt bakım formülasyonlarında kullanım potansiyelinin araştırıldığı çalışmada, ekstrelerin biyolojik aktiviteleri insan fibroblastlarının çoğalması ve göçü, kolajenaz aktivitesinin inhibisyonu ve insan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC’ler) üzerindeki

immünomodülatör etkileri açısından değerlendirilmiştir. Ekstrelerin, fibroblast göçünü önemli ölçüde artırdığı ve kolajenaz enzimini non-kompetitif bir mekanizma ile inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Metanol ve su ekstrelerinin kolajenaz inhibitör aktiviteleri IC_{50} değerleri sırasıyla 105,95 µg/mL ve 88,1 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca, metanol ekstresi PBMC'lerde IL-6'nın modülasyonu üzerinde önemli etkiler göstermiştir. Ekstrelerin UVA/B aralığında fotostabil olduğu ve RBC'lere karşı peroksidasyona karşı düşük konsantrasyonlarda koruyucu etkiler sağladığı bulunmuştur. HPLC analizleri sonucunda, her iki ekstrenin de yüksek miktarda şikimik asit ve klorojenik asit içerdiği tespit edilmiştir [573].

H. hircinum türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ekstrenin kolajenaz enzimini IC_{50} değeri 156 µg/mL ile non-kompetitif inhibe ettiği gözlemlenmiştir. HPLC analizleri, ekstrede klorojenik asit, kersetin, şikimik asit ve 5,7,3′,5′-tetrahidroksiflavanon bileşenlerinin bulunduğunu göstermiştir. Çalışmada ayrıca, total ekstrenin fraksiyonları elde edilmiş ve bu fraksiyonların anti-kolejenaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Başlıca flavonoller ve flavanon türevlerini içeren fraksiyonlar en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir [574].

H. origanifolium türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan etanol ekstrelerinin cilt yaşlanmasına karşı cilt bakım formülasyonlarında kullanım potansiyelinin araştırıldığı çalışmada; ekstrenin anti-kolajenaz, anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz aktiviteleri ile antioksidan ve antigenotoksik etkileri değerlendirilmiştir. 1000 µg/mL konsantrasyonda test edilen ekstrenin özellikle kolajenaz enzimini yüksek oranda (%79,39) inhibe ettiği belirtilirken; elastaz enzimini %56 oranında, hyaluronidaz enzimini ise %7,6 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir [575].

H. lydium bitkisinin yumuşak doku iyileşmesi ve diş çekimi sonrası enfeksiyonları önleme potansiyelinin araştırıldığı çalışmada, bitkinin etanol ekstresinin kolajenaz, hiyaluronidaz ve elastaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirilmiştir. Ekstrenin 1000 µg/mL konsantrasyonda uygulanmasıyla elastaz enzimi üzerindeki en yüksek inhibisyon oranı %80,27 olarak tespit edilirken; kolajenaz enzimini %26,3 oranında inhibe ettiği, hiyaluronidaz enzimi üzerinde ise %14,2 oranında hafif bir inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir [576].

Peru'da yetişen 50 tıbbi bitkinin metanol ekstrelerinin tirozinaz inhibitör aktivitelerinin incelendiği çalışmada, *H. laricifolium* türünün yapraklarından hazırlanan

ekstrenin en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bitkinin yapraklarından elde edilen metanolik ekstre, 500 µg/mL konsantrasyonda %74 oranıyla inhibitör etki göstermiş; IC_{50} değeri 120,9 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ekstrenin kimyasal içeriği, Sephadex LH-20 ile ayrılmış ve sekiz bileşik (protokateşik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, vanilik asit, kafeik asit, kempferol 3-O-glukuronid, kersetin ve kempferol) HPLC-DAD ile tanımlanmıştır. Bu bileşikler arasında kersetin, IC_{50} değeri 14,29 ± 0,3 µM ile en güçlü tirozinaz inhibitörü olarak tespit edilmiştir [577].

H. olympicum, *H. pruinatum*, ve *H. scabrum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin enzim inhibitör aktiviteleri ile ilgili bir çalışmada, bu bitkilerin çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanım alanları araştırılmıştır. Çalışmada, ekstrelerin fenolik profilleri HPLC-ESI-MS^n yöntemiyle analiz edilmiş ve yüksek miktarda flavonoit içerdikleri tespit edilmiştir. *H. olympicum*'un toplam fenolik içeriği 127 mg/g ekstre olarak belirlenirken, flavonoitler majör bileşikler olarak saptanmıştır. Özellikle *H. pruinatum* (65,35±1,18 mg kojik asit ekivalanı/g ekstre) ve *H. scabrum* (64,49±2,23 mg kojik asit ekivalanı/g ekstre) türleri tirozinaz enzimine karşı önemli inhibitör aktivite sergilemiş, *H. olympicum* ise 60,95±1,10 mg kojik asit ekivalanı/g ekstre değeri ile en düşük aktiviteyi göstermiştir. Çalışmada ayrıca, enzimlerle etkileşime giren metabolitlerin moleküler docking deneyleri ile incelenmiş; klorojenik asidin tirozinaz enzimiyle en iyi bağlanma skoruna sahip olduğu bulunmuştur [578].

H. olympicum türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstresinin UV-B ile ışınlanmış insan dermal fibroblast hücrelerinde tirozinaz enzimi ve diğer biyolojik aktiviteleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, ekstrenin, UV-B kaynaklı DNA hasarını iyileştirdiği ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivasyonunu önlediği gözlemlenmiştir. Çalışmada, ekstrenin hücre çoğalmasını artırdığı ve antioksidan aktivite gösterdiği de belirlenmiş, ayrıca HPTLC analizi ile majör metabolitleri klorojenik asit ve kersetin glikozitleri (rutin, hiperozit, izokersitrin) olarak tanımlanmıştır. Tirozinaz enzimi ile ilgili çalışmalarda ise, UV-B ile ışınlanmış hücrelerde MMP-9 aktivitesini neredeyse %100 oranında inhibe etmiştir. Özellikle, 1,5 mg/mL ekstre konsantrasyonu ile yapılan tedavinin, MMP-9 aktivitesini 2,3 kat azalttığı bulunmuştur [579].

H. formosanum türünün flavonoitlerinin ekstraksiyonu ve matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) inhibitör etkisi üzerine yapılan çalışmada, bitkinin çeşitli biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, %73,5 etanol ile elde edilen flavonoitlerce zengin ekstresinin (flavonoit miktarı 101,7 mg/g) ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ile indüklenen HaCaT insan deri keratinosit hücrelerinde MMP-1 protein ekspresyonunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Ekstre, MMP-1 seviyelerini 250 µg/mL konsantrasyonda %58, 500 µg/mL konsantrasyonda ise %66 oranında düşürmüştür. Ayrıca, ekstrede bulunan kersitrin bileşiğinin de AGE indüklü MMP-1 ekspresyonunu baskıladığı ve bu etkinin 500 µg/mL konsantrasyonda %67'ye kadar çıktığı belirtilmiştir [580].

H. ascyron bitkisinin çiçeklerinden elde edilen metanol ekstresinin, insan nötrofil elastaz enzimine karşı inhibitör etkisinin araştırıldığı çalışmada, bu bitkiden izole edilen poliprenillenmiş asilfloroglusinol bileşiklerinin insan nötrofil elastaz enzim inhibisyonu açısından önemli etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada sekiz farklı poliprenillenmiş asilfloroglüsünol türevi (Askironon E-G, Hipelodin B, Hiperkohin K-G, Furohiperforin ve Hiphenron X) izole edilmiş ve bunların insan nötrofil elastaz enzim inhibitör etkileri 2,4-19,9 µM aralığında IC_{50} değerleriyle ölçülmüştür. Furohiperforin bileşiği IC_{50} değeri 2,4 µM ile en güçlü inhibitör olarak tanımlanmıştır. Bu bileşiklerin enzim inhibisyon mekanizmaları incelenmiş ve tümünün enzime bağlandığını ancak aktif bölgeye etki etmediğini, bunun yerine enzim-konformasyon değişiklikleri yoluyla inhibitör etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Askironon E bileşiği için yapılan kinetik analizlerde, inhibitör konsantrasyonunun artmasıyla birlikte Vmax değerinin azaldığı, ancak Km değerinin değişmediği gözlemlenmiştir, bu da nonkompetitif inhibisyonun tipik bir göstergesidir. Ayrıca, fluoresans söndürme ölçümleri ile inhibitörlerin enzimle olan bağlanma afiniteleri de incelenmiş ve ascyronone E bileşiğinin yüksek bir bağlanma afinitesi gösterdiği belirlenmiştir [581].

2.4.3.3. Diğer Dermatolojik Hastalıklar

Hypericum türlerinin fotodinamik tedavide (PDT) kullanımına dair yapılan çalışmalar, bu bitkinin cilt kanseri gibi hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle *Hypericum* türlerinden elde edilen hiperisin bileşiği, ışığa duyarlı bir madde olarak fotodinamik terapide kullanılmış ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı etkinliği doğrulanmıştır [29]. Sharma ve Davids'in yaptıkları

çalışmada, hem pigmente hem de pigmente olmayan melanom hücre hatları (UCT Mel-1 ve A375) hiperisin ile tedavi edilmiş ve UVA ışığına maruz bırakıldığında bu hücrelerin canlılığı önemli ölçüde baskılanmıştır [582]. Ek olarak, Kleemann ve arkadaşları, hiperisin aracılı fotodinamik terapinin mitokondri ve endoplazmik retikulumda hasara yol açarak hücre membran bütünlüğünü bozduğunu ve apoptoza neden olduğunu rapor etmiştir [583]. Lima ve arkadaşlarının çalışmasında ise, hiperisin yüklü katı lipid nanopartikülleri kullanarak fare melanom hücre hattı (B16-F10) üzerinde fotodinamik tedavi uygulanmış ve serbest hiperisine kıyasla daha yüksek bir etkinlik elde edilmiştir [584]. Bu bulgular, *Hypericum* türlerinin fotodinamik tedavide kullanımının dermatolojik hastalıklar, özellikle cilt kanseri tedavisinde etkili olabileceğini ve sitotoksik etkilerinin optimize edilebileceğini göstermektedir [29].

H. perforatum türünün atopik dermatit ve psoriasis hastalıklarına karşı da etkileri araştırılmıştır.

Schempp ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör, tek merkezli yarı vücut karşılaştırmalı çalışmada, içeriğinde %1,5 hiperforin bulunan bir *H. perforatum* ekstresi içeren kremin subakut atopik dermatit tedavisinin etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ortalama SCORAD (scoring atopic dermatitis) skoru 44,5 olan hafif ve orta derecede atopik dermatit hastası 21 gönüllü, 4 hafta boyunca günde iki kez ya krem ya da plasebo ile tedavi edilmiştir. Deneyi tamamlayan 18 hasta üzerinde yapılan değerlendirmeler sonucunda tüm hastalardaki egzamatöz lezyonların şiddetinde iyileşme gözlenmiştir. Ancak, krem plaseboya kıyasla tüm klinik kontrollerde (7, 14, 28. günler) anlamlı derecede daha etkili olmuştur ($p < 0,05$). *S. aureus* ile deri kolonizasyonu hem krem hem de plasebo ile azalmış ve kremde antibakteriyel aktivitenin daha üstün olduğu gözlenmiştir ($p = 0,064$) [585].

Najafizadeh ve arkadaşlarının yaptığı pilot çalışmada, hafif plak tipi psoriasis vulgaris hastalarında *H. perforatum* ekstresi içeren bir merhem kullanılarak, topikal tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın vücutlarının bir tarafına merhem, diğer tarafına plasebo uygulanarak 4 hafta boyunca günde iki kez tedavi edilmiştir. Değerlendirme, modifiye edilmiş psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) ile yapılmış, eritem, pullanma ve kalınlık olmak üzere üç parametre incelenmiştir. Çalışma sonucunda, aktif merhem uygulanan bölgelerde, plasebo ile karşılaştırıldığında, eritem, pullanma ve kalınlık değerlerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Merhem

uygulanan tarafta PASI skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p değerleri: eritem için 0,01; pullanma için 0,004; kalınlık için 0,04). Merhemin içeriğindeki hiperforin ve hiperisinin antienflamatuar, yara iyileştirici ve antibakteriyel etkilerinin psoriasis tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği öne sürülmüştür. Çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiş, fakat araştırmacılar, daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır [586].

Tüm bunların yanı sıra, *H. perforatum*'dan elde edilen ekstrelerin cilt koruması gibi çeşitli kozmetik amaçlara yönelik kullanımlarını araştıran çalışmaların yanı sıra; çeşitli kozmetik preparatların bileşiminde yer aldığı da bilinmektedir [29,507].

2.4.4. Antioksidan Etki

Mitokondriyal solunum, enzimatik işlemler ve dış endojen kaynaklara (örneğin, iltihap durumları, egzersiz, iskemi/perfüzyon yetersizliği, serbest metal iyonları, solunum patlaması, sigara dumanı ve endüstriyel çözücüler) maruziyet gibi çeşitli mekanizmaların bir yan ürünü olarak oluşan reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit (O2•−), hidroksil radikali (HO•), peroksil radikali (LOO•) ve hidroperoksil radikali (HOO•) gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksit (H_2O_2) benzeri non-radikal bileşikler gibi yapısında oksijen molekülü içeren yüksek derecede reaktif serbest radikaller olarak tanımlanır [587,588]. Canlı hücrelerin, metabolik süreçler sırasında sürekli ROS ürettiği ve bunları sinyal molekülleri olarak çeşitli fizyolojik süreçlerde kullandığı bilinmektedir [589]. Günümüze kadarki süereçte redoks biyolojisi ve tıbbı alanında önemli gelişmeler yaşanmış; bu konuda artan bilgi birikimi, fizyolojik koşullar altındaki ROS'un rolü ve fizyolojik sınırların üzerindeki oksidatif stresin etkilerinin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır [590]. Düşük seviyelerde üretilen ROS; bağışıklık sistemini destekleme, sinyal yollarını düzenleme, patojenlerle mücadele ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde vücuda fayda sağlarken [591]; aşırı artmış ROS üretimi veya vücudun doğal antioksidan savunmaların yetersiz kalması, "oksidatif stres" olarak bilinen bir duruma, dolayısı ile de pek çok hastalığın gelişmesine yol açar [587].

Oksidatif stres; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, romatoid artrit, böbrek ve göz hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar . Bu tür hastalıklarda, aşırı ROS üretimi, hücrelerdeki protein, lipid ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açarak hasar yaratır. Örneğin, kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda ROS, mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olurken,

kardiyovasküler hastalıklarda LDL oksidasyonu ve enflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz gibi durumların ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde, diyabette yüksek glikoz seviyelerinin neden olduğu oksidatif stres, insülin sinyalleşmesini bozarak hücresel işlevleri zayıflatır. Romatoid artritte ise eklemlerdeki enflamasyonu artırır ve eklem hasarına neden olur. Böbrek ve göz hastalıklarında da ROS, doku hasarını tetikleyerek hastalığın ilerlemesine yol açar. Bu nedenle, oksidatif stresin biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak, bu hastalıkların tedavi ve yönetiminde kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır [587,591-593].

Bitkiler, çevresel streslere karşı hayatta kalabilmek için güçlü antioksidan enzimler ve metabolitlerden oluşan savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Bitkilerin bu savunma mekanizmalarında rol alan başlıca metabolitler ise askorbik asit, glutatyon gibi madddelerin yanı sıra; polifenoller, flavonoitler ve terpenik bileşikler gibi sekonder metabolitlerdir. Bu mekanizmaların, oksidatif stresle ilişkili birçok hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir [594]. Şu zamana kadar aygın olarak kullanılan BHA, BHT ve propil gallat sentetik antioksidanların güvenliği konusunda zamanla endişeler artmıştır. Araştırmalar, uzun süreli sentetik antioksidan alımının cilt alerjileri, gastrointestinal problemler ve bazı durumlarda artan kanser riski gibi sağlık sorunlarıyla bağlantılı olabileceğini, ayrıca yüksek dozlarda bu antioksidanların DNA hasarına ve erken yaşlanmaya neden olabileceğini göstermiştir. Özellikle BHA ve BHT, çeşitli *in vivo* çalışmalarda karaciğer üzerinde olumsuz etkiler ve kanserojenik risklerle ilişkilendirilmiştir [595]. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, antioksidan ajanların doğal kaynaklardan elde edilmesi, sentetik antioksidanların potansiyel yan etkilerinden kaçınma ve tüketici taleplerine yanıt verme açısından da önemlidir. Bu nedenle, bitkisel antioksidanların gıda, ilaç ve kozmetik gibi alanlarda kullanımı giderek artmaktadır [596].

Hypericum türleri de, zengin kimyasal içerikleri ve geçmişi çok eski tarihlere dayanan etnobotanik kullanımları sebebiyle antioksidan ajan araştırmaları ve oksidatif strese bağlı hastalıkların potansiyel tedavisinde hiç şüphesiz akla gelebilecek ilk bitkilerdendir. Günümüze kadar *Hypericum* türleri üzerinde yapılmış pek çok çalışma da, bunu doğrular niteliktedir.

Ülkemizde yetişen ve Ege Bölgesi'nden toplanmış *Hypericum perforatum*, *H. empetrifolium* ve *H. triquetrifolium* türleriyla hazırlanan ekstrelerin olası antioksidan etkileri, nitrik oksite maruz bırakılmış civciv eritrosit hücreleri üzerinde incelenmiştir. Bu

çalışmada, ekstrelerle tedavi sonrasında katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin aktiviteleri değerlendirilmiş, üç ekstrenin enzimler üzerindeki etkilerinin birbirinden anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, kontrol grubuna kıyasla *H. perforatum* türü en fazla olmak üzere, *H. triquetrifolium* ve *H. empetrifolium* türlerinin nitrik oksite maruz bırakılmış enzimler üzerinde antioksidan etki gösterdiği rapor edilmiştir [597].

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden toplanmış *H. triquetrifolium* ve *H. scabroides* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstrelerinin *in vitro* antioksidan etkileri; DPPH, hidroksil radikali giderim etki, metal şelatlama, indirgeme gücü, total antioksidan aktivite ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu gibi yöntemlerle analiz edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, her iki ekstredenin de DPPH serbest radikali giderim etkisinin yüksek olduğu (IC_{50} değerleri sırasıyla 39,0 µg/mL ve 33,8 µg/mL) ve standart madde EDTA ile karşılaştırıldığında, ekstrelerin düşük metal şelatlama kapasitesine sahip olduğu ancak, her iki ekstrenin de test edilen tüm konsantrasyonlarda hidroksil radikalinin neden olabileceği DNA hasarını, standart madde DMSO ile kıyaslanabilir düzeyde azaltabileceği görülmüştür. Ayrıca, her iki ekstrenin de güçlü indirgeme gücü sergilediği belirtilmiştir. Total antioksidan aktivitelerinin ferrik tiyosiyanat ve tiyobarbitürik asit yöntemleri kullanılarak test edildiği ve her iki yöntemde de ekstrelerin total antioksidan aktivitelerinin E vitamini ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunduğu bildirilmiş, ayrıca, her iki ekstredenin Fe^{2+} tarafından indüklenen lipit peroksidasyonunu rat beyin homojenatında baskılama kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir [598].

Artvin ve Giresun'dan toplanmış *H. montbretii* ve *H. bupleuroides* türlerinin çiçek, yaprak ve gövdelerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı çalışmada; yapılan total flavonoit miktar tayini, FRAP ve CUPRAC testlerine göre sırasıyla 168,45 ± 1,52 mg kersetin ekivalanı/g, 380,92 ± 4,78 µmol $FeSO_4.7H_2O$ ekivalanı/g, 2,25±0,08 mmol Trolox ekivalanı/g değerleri ile en yüksek aktiviteyi Artvin'den toplanan *H. montbretii* bitkisinin yapraklarından elde edilen ekstrenin gösterdiği belirtilmiştir. Toplam polifenol analizine göre ise ölçülen en yüksek değer olan 22,485 ± 0,656 mg gallik asit ekivalanı/g değeri ile Artvin'den toplanan *H. montbretii* türünün çiçeklerinden elde edilen ekstreye ait olduğu bildirilmiştir [599].

Sivas'ta yetişen *H. lydium* türünün toprak üstü kısımlarından su ve metanol ile hazırlanan ekstrelerin *in vitro* antioksidan aktiviteleri, DPPH ve ABTS radikal giderim testleriyle incelenmiştir. Metanol ekstresi, DPPH radikali giderim aktivitesinde (IC_{50}= 76,24 ± 1,84 µg/mL), su ekstrelerinden daha yüksek aktivite göstermiştir. ABTS testi sonuçlarına göre de metanol ekstresi (IC_{50}= 16,63 ± 2,82 µg/mL) daha yüksek aktivite sergilemiştir. Total fenolik içerik açısından metanol ekstresi (136,45 ± 4,51 mg gallik asit ekivalanı/g) su ekstresinden (68,93 ± 5,29 mg gallik asit ekivalanı/g) daha zengin bulunmuştur. Benzer şekilde, total flavonoit içerik de metanol ekstrelerinde (156,44 ± 5,51 mg kersetin ekivalanı/g) su ekstrelerine kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir [600].

Yozgat'ta yetişen *H. heterophyllum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından %80 etanol kullanılarak hazırlanan ekstrelerin antioksidan etkileri değerlendirilmiştir. Bitkiler, çiçeklenme başlangıcı ve tam çiçeklenme dönemlerinde toplanmış ve ekstreler bu iki farklı gelişim dönemine göre karşılaştırılmıştır. Antioksidan aktiviteleri DPPH ve ABTS yöntemleri ile test edilmiş, çiçeklenme başlangıcında toplanan ekstrelerin (IC_{50} = 136,43 µg/mL, ABTS için 1,9 µg/mL) daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ekstrelerin total fenolik ve flavonoit içerikleri de incelenmiş, çiçeklenme başlangıcındaki bitkilerden elde edilen ekstrelerin daha yüksek fenolik ve flavonoit içeriklerine sahip olduğu gözlemlenmiştir [601]. Aynı tür üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, bitkinin yapraklarından metanol, etanol, aseton ve kloroform ile hazırlanan ekstrelerin kimyasal içeriği ve antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Ekstrelerde fenolik içerik ve flavonoitlerin miktar tayini LC-ESI-MS/MS yöntemi ile yapılmıştır. Metanol ekstresi en yüksek total fenolik içeriğe (132,7 mg gallik asit ekivalanı/g), aseton ekstresi ise en yüksek flavonoit içeriğine (61,8 mg kersetin ekivalanı/g) sahip bulunmuştur. Ayrıca, aseton ekstresi en yüksek hidroksil ve süperoksit radikali süpürücü aktiviteleri sergilemiştir (sırasıyla 351,5 mg Askorbik asit ekivalanı/g ve 197,3 mg trolox ekivalanı/g). DPPH serbest radikal giderim aktivitesi açısından, metanol ekstresi en yüksek aktiviteye sahip olmuştur (24,9 mg trolox ekivalanı/g), ancak ABTS testi sonuçlarına göre en yüksek aktivite etanol ekstresinde gözlenmiştir (59,8 mg trolox ekivalanı/g). Metallerle şelatlama aktivitesi ise kloroform ekstresinde en yüksek düzeyde bulunmuştur (26,4 mg EDTA ekivalanı/g) [602].

Ülkemizin Karadeniz Bölgesi'nde yetişen dört *Hypericum* türünün (*H. perfoliatum, H. aviculariifolium, H. origanifolium, H. linarioides*) çiçek ve

yapraklarından hazırlanan etanol ekstrelerinin biyolojik aktivitelerinin incelendiği çalışmada, ekstrelerin total fenolik içerikleri ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Total fenolik içerikler çiçek ekstrelerinde 83,89 ile 148,04 mg gallik asit ekivalanı/g, yaprak ekstrelerinde ise 48,03 ile 202,83 mg gallik asit ekivalanı/g arasında bulunmuştur. En yüksek fenolik içerik *H. linarioides* türünün yapraklarından elde edilen ekstrede (202,83 mg gallik asit ekivalanı /g) ölçülmüştür. Antioksidan aktiviteler DPPH yöntemi ile belirlenmiş olup, en yüksek antioksidan aktivite de yine *H. linarioides* türünün yaprak ve çiçek ekstrelerinde gözlemlenmiştir (sırasıyla 39,35 ve 24,94 mg trolox ekivalanı/g) [603].

Türkiye'de yetişen *H. capitatum* var. *capitatum* türünün metanol, aseton, su ve petrol eteri ekstrelerinin kimyasal içerikleri ve antioksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmada; antioksidan aktivitelerde, metanol ekstresi DPPH radikal giderim testinde (IC_{50} = 16,82 ± 0,58 µg/mL) ve ABTS katyon radikali giderim testinde (IC_{50} = 9,24 ± 0,28 µg/mL) en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Metanol ekstresinin total fenolik içeriği ve flavonoit içeriği sırasıyla 215,85 ± 0,18 µg pirokateşol ekivalanı/g ve 15,9 ± 0,28 µg kersetin ekivalanı/g olarak ölçülmüş; yapılan fitokimyasal analizler sonucunda, hiperozit (25,7 ± 0,02 µg/mg) ve izokersitrin (17,8 ± 0,02 µg/mg) en yüksek miktarlarda bulunan bileşikler olarak tespit edilmiştir [604].

Güney Brezilya'da yetişen dört *Hypericum* türünün (*H. caprifoliatum*, *H. carinatum*, *H. myrianthum* ve *H. polyanthemum*) toprak üstü kısımlarından metanol, diklorometan ve *n*-hekzan ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri ve fenolik içeriklerinin incelendiği çalışmada, *H. carinatum* metanol ekstresi en yüksek fenolik içeriğe sahip olup, 756 ± 1 kersetin ekivalanı /g oranında fenolik madde içerdiği görülmüştür. Antioksidan aktiviteler DPPH, TRAP ve ORAC yöntemleri ile ölçülürken; DPPH testi sonuçlarına göre, *H. carinatum* metanol ekstresi en yüksek serbest radikal giderim aktivitesini göstermiştir (2070 µmol DPPH/g). TRAP testi sonuçlarında ise *H. myrianthum* en yüksek antioksidan kapasiteyi göstermiştir (1050 µmol Trolox eşdeğeri/g). ORAC sonuçlarına göre ise *H. caprifoliatum* 820 µmol Trolox eşdeğeri/g ile en yüksek değerleri sergilemiştir [605].

H. scabrum ve *H. retusum* türlerinin toprak üstü kısımlarından %70 etanol ile hazırlanan ekstrelerinin protein oksidasyonu ve DNA hasarına karşı koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Fenton tipi reaksiyon (Fe^{3}+/H_2O_2/askorbik asit) kullanılarak

oluşturulan hidroksil radikalleri ile indüklenen protein oksidasyonunu önlemede etkili bulunmuştur. Bovin serum albumin üzerinde yapılan çalışmalarda, her iki ekstre de 50-1000 µg/mL konsantrasyon aralığında, protein oksidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmiştir. 1000 µg/mL konsantrasyonda *H. scabrum* %52, *H. retusum* ise %51 oranında protein oksidasyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca, UV ışığı ile indüklenen H_2O_2-kaynaklı DNA zincir kırılmalarına karşı her iki ekstre de DNA hasarını önlemede etkili olmuştur. 400 µg/mL konsantrasyonda *H. scabrum* %95, *H. retusum* ise %98 oranında DNA hasarını inhibe etmiştir [606].

Türkiye'de yetişen üç *Hypericum* türünün (*H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum*, *H. salsugineum* ve *H. perforatum*) metanol ekstrelerinin antioksidan etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; ekstrelerin aktiviteleri, çeşitli antioksidan testleri (DPPH serbest radikal giderim aktivitesi, β-karoten-linoleik asit testi, ferrik ve kuprik indirgeme gücü, metal şelatlama kapasitesi) ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, *H. salsugineum* metanol ekstresi en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir (0,5 mg/mL konsantrasyonda DPPH serbest radikal giderme aktivitesi %88,29, β-karoten-linoleik asit inhibisyonu %90,32). Bu ekstreyi *H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum* ekstresi izlemiştir (0,5mg/mL konsantrasyonda DPPH %86,88, β-karoten-linoleik asit inhibisyonu %85,77). *H. perforatum* ekstresi ise DPPH testinde %81,21, β-karoten-linoleik asit testinde %80,23 oranında inhibisyon göstermiştir. Toplam fenolik ve flavonoit içerikleri açısından ise *H. salsugineum* en yüksek fenolik içerik (31,12 mg gallik asit ekivalanı/g) ve flavonoit içerik (0,76 mg kersetin ekivalanı/g) ile öne çıkmıştır. Ferrik indirgeme gücü (FRAP) ve kuprik indirgeme gücü (CUPRAC) testlerinde de *H. salsugineum* en yüksek değerleri sergilemiştir (FRAP: 95,47 mg trolox ekivalanı/g, CUPRAC: 23,89 mg trolox ekivalanı/g) [607].

Balkanlar'dan toplanan farklı *Hypericum* türlerinin kimyasal bileşimleri, antioksidan ve antikolinerjik aktivitelerinin incelendiği çalışmada, beş farklı *H. perforatum* örneği ve dört yerel *Hypericum* türü (*H. maculatum* subsp. *immaculatum, H. olympicum, H. richeri* subsp. *grisebachii* ve *H. barbatum*) ile hazırlanan %70 etanol ekstrelerinin fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit), flavonoitler (rutin, kersitrin), floroglusinoller (hiperforin) ve naftodiantronlar (hiperisin) içeriği HPLC ile analiz edilmiştir. Antioksidan aktivite ise, DPPH, hidroksil radikal giderim, nitrik oksit giderim ve lipid peroksidasyon inhibisyonu testleri ile değerlendirilmiştir. DPPH testi sonuçlarına

göre, en yüksek antioksidan aktivite yerel pazardan alınan *H. perforatum* ekstresinde görülmüş olup, IC_{50} değeri 1,36 ± 0,05 µg/mL olarak belirlenmiştir. OH radikal süpürme aktivitesi açısından, *H. richeri* en yüksek aktiviteye sahip bulunmuş (IC_{50} = 42,90 ± 0,15 µg/mL), nitrik oksit gideriminde ise *H. barbatum* en yüksek etkinliği göstermiştir (IC_{50} = 79,62 ± 0,19 µg/mL). Lipid peroksidasyonu inhibisyon testlerinde, *H. barbatum* ekstreleri en güçlü inhibitör etkiyi göstermiştir (IC_{50} = 14,57 ± 0,07 µg/mL).

Yunanistan'da yetişen dokuz *Hypericum* türünün (*H. perforatum, H. tetrapterum, H. perfoliatum, H. rumeliacum subsp. apollinis, H. vesiculosum, H. cycladicum, H. fragile, H. olympicum* ve *H. delphicum*) LC/Q-TOF/HRMS analizi ile kimyasal içeriğinin aydınlatıldığı çalışmada, türlerin toprak üstü kısımlarından %70 metanol ile hazırlanan ekstrelerinin antioksidan aktivitesi DPPH ve ABTS testleri ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, DPPH testinde 10,45 ± 0,61 µg/mL IC_{50} değeri ile *H. perforatum* türü en yüksek aktiviteye sahipken bunu 12,98 ± 1,09 µg/mL IC_{50} değeri ile *H. delphicum* türünden elde edilen ekstre takip etmiş, *H. vesiculosum* ise 28 ± 1,41 µg/mL IC_{50} değeri ile test edilen örnekler arasında en zayıf antioksidan aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir. ABTS testi için *H. vesiculosum* türünün IC_{50} değeri hesaplanamazken en yüksek aktivite3,92 ± 0,73 µg/mL IC_{50} değeri ile *H. olympicum* ekstresinin gösterdiği bildirilmiştir [608].

H. olympicum türü üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen *n*-hekzan, kloroform, diklorometan ve *n*-butanol fraksiyonlarının toplam fenolik içerikleri ve toplam flavonoit içerikleri belirlenmiş, serbest radikal giderim, anyon giderim, antilipit peroksidasyon ve antiglikasyon yöntemleri ile *in vitro* antioksidan etkileri ölçülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda, etil asetat fraksiyonunun en yüksek toplam fenolik ve flavonoit içeriğine sahip olduğu görülürken (sırasıyla 125,32 ± 1,77 mg gallik asit ekivalanı/g ekstre ve 68,94 ± 1,03 mg kersetin ekivalanı/g), DPPH serbest radikali giderim testinde de bu fraksiyonun en aktif olduğu görülmüştür (IC_{50} = 121,081 ± 2,09 µg/mL). Anyon giderim, antilipid peroksidasyon ve antiglikasyon aktiviteleri için en güçlü etki ise , 500 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla %32,593 ± 1,95, %67,203 ± 1,48 ve %42,886 ± 1,83 inhibisyon ile metanol ekstresinde gözlemlenmiştir [593].

Ürdün'de yetişen bitkilerin antioksidan aktivitelerinin ve total fenolik içeriklerinin incelendiği bir çalışmada, *H. triquertrifolium* türünün su ve metanol

ekstrelerinin ABTS katyonu giderim aktivitesi ve total fenolik içeriği hesaplanmıştır. Yapılan çalışmada metanol ekstresinin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülürken (594 ± 2,1 µg Trolox ekivalanı/g), su ekstresinin daha yüksek fenolik içeriğe (70,03±2,4 mg gallik asit ekivalanı/g) sahip olduğu görülmüştür [609]. Abbood ve arkadaşlarının bitkinin toprak üstü kısımlarının sulu metanol ekstresinin antioksidan etkinliğinin ve flavonoit içeriğinin araştırdığı bir başka çalışmada ise, ekstrenin totel flavonoit içeriği 115,73 ± 5,65 µg rutin ekivalanı/mL olarak hesaplanırken ekstrenin indirgeme kapasitesi ve DPPH radikali giderim etkileri kullanılan standart maddelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [610].

Batı Avrupada'da yetişen *H. androsaemum* türünün dal ve yapraklarıyla hazırlanan %40 etanol ekstrelerin geleneksel tıptaki karaciğer hastalıklarının önlenmesi veya tedavisinde kullanımının bilimsel olarak kanıtlanması amacıyla yapılan çalışmada, elde edilen ekstrenin *in vitro* antioksidan etkisi DPPH, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini süpürücü etki testleri ile araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, tüm testlerde yüksek antioksidan etki gösteren ekstrenin testler üzerindeki IC_{50} değerleri, sırasıyla değerleri sırasıyla 11,3 ± 0,7 µg/mL (DPPH), 32,7 ± 3,4 µg/mL ($O_2^{\bullet-}$), 944 ± 47 µg/mL (H_2O_2), 595 ± 82 µg/mL ($HO^{\bullet}$) ve 28,3 ± 1,2 µg/mL ($^1O_2$) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, NO• ve $ONOO^-$ için IC_{50} değerleri sırasıyla 2,2 ± 0,2 µg/mL ve 1,2 ± 0,1 µg/mL olarak bulunmuştur. Ekstredeki toplam fenolik içerik 281 ± 2 mg gallik asit ekivalanı/g olarak hesaplanmıştır [611]. Bu türün yaprakları ile hazırlanan infüzyonunun reaktif oksijen türlerini (süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hipokloröz asit) süpürücü etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada da, infüzyonun süperoksit radikalleri üzerinde güçlü bir giderici etkiye sahip olduğunu, ayrıca hidroksil radikalleri ve hipokloröz asit üzerinde de orta düzeyde bir koruma sağladığı gösterilmiştir. İnfüzyonun HPLC analizi sonucunda ise; 3-*O*-kafeilkinik asit, 5-*O*-kafeilkinik asit, kersetin 3-sülfat, kersetin 3-galaktozit, kersetin 3-glukozit, kersetin 3-arabinozit ve kersetin içeriği saptanmıştır [612].

H. humifusum türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ve etanol ekstrelerinin kimyasal içeriği ve antioksidan etkilerinin incelendiği çalışmada; total fenolik içerik, total flavonoit içerik ve total hiperisin seviyeleri spektrofotometrik yöntemlerle belirlenmiş olup, en yüksek değerler etanol ekstresinde saptanmıştır. Total fenolik içerik %8,85, flavonoit içerik %4,52 ve toplam hiperisin %0,12 olarak bulunmuştur. HPLC/UV/MS analizi ile gentisik asit, kafeik asit, klorojenik asit, hiperozit,

izokersitrin, rutin, kersitrin ve kersetin gibi bileşikler tanımlanmış ve miktarları belirlenirken analiz edilen maddeler arasında hiperozit (229,83 mg/100 g) ve izokersitrinin (106,82 mg/100 g) diğerlerine göre yüksek miktarda olduğu tespit edilmiştir. Antioksidan aktivite, DPPH testi ile değerlendirilmiş ve en yüksek radikal giderim aktivitesi etanol ekstresinde gözlemlenmiştir (IC_{50}= 18,51 ± 4,94 µg/mL). Metanol ekstresi ise IC_{50} değeri 19,75 ± 5,32 µg/mL ile daha düşük bir aktivite sergilemiştir [613].

H. perfoliatum türünün toprak üstü kısımlarından %80 metanol ile hazırlanan ekstrelerin simüle insan sindirimi sonrasında biyoyararlanabilir fenolik profili ve antioksidan kapasitelerinin incelendiği çalışmada, ekstrenin fenolik asit, flavonoit ve proantosiyanidin içerikleri HPTLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Özellikle klorojenik asit, gallik asit ve kersitrin gibi majör fenolik bileşikler tanımlanmış ve biyoyararlanabilirlikleri değerlendirilmiştir. Klorojenik asit ve kersitrin, sindirim süreci sonrası en yüksek biyoyararlanabilirlik indekslerine ulaşmışlardır (klorojenik asit %303,08; kersitrin %893,78). Antioksidan kapasiteleri ise DPPH, FRAP ve CUPRAC gibi farklı yöntemlerle değerlendirilmiştir. DPPH testi sonuçlarına göre, sindirim sonrası biyoyararlanabilir fraksiyonların serbest radikal giderim aktivitelerinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. FRAP testi sonuçları da benzer şekilde biyoyararlanabilir fraksiyonların metal indirgeme kapasitelerinde artış gösterdiğini ortaya koymuştur [197].

H. formosanum türünün diyabet ve yaşlanma gibi hastalıkların önlenmesinde kullanılabilme potansiyelini araştırmak üzere; yaprak, gövde ve kökleri içerecek şekilde metanol ile hazırlanan ekstre ve bu ekstreden elde edilen fraksiyonlarının flavonoit içerikleri HPLC-DAD-MS yöntemi ile analiz edilmiş ve antiglikasyon aktiviteleri incelenmiştir. Hyperozit, astilbin, kersitrin ve kersetin gibi dört önemli flavonoit tanımlanmış ve miktarları tayin edilmiştir. Antiglikasyon aktivitesi açısından, etil asetat fraksiyonu en yüksek inhibitör etkiyi (IC_{50}= 69,5 µg/mL) sergilemiş olup, metanol ekstresi de yüksek bir aktivite göstermiştir (IC_{50}= 93,1 µg/mL). Buna karşılık, su ve *n*-butanol fraksiyonları test edilen konsantrasyonlarda antiglikasyon aktivitesi göstermemiştir [614].

H. androsaemum, *H. undulatum* ve *H. perforatum* türleriyla hazırlanan dekoksiyonların, Alzheimer hastalığına karşı olası etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bu ekstrelerin DPPH radikali giderici etkileri ölçülmüş; IC_{50} değerleri 9,0 ± 0,2 µg/mL –

18,4±0,8 µg/mL aralığında hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, test edilen türlerden *H. perforatum* en yüksek fenolik içeriğe (119 ± 5 µg pirogallol eşdeğeri/mg) sahipken, *H. androsaemum* ve *H. undulatum*'un fenolik içerikleri sırasıyla 109 ± 5,4 µg ve 51,4 ± 5,2 µg pirogallol eşdeğeri/mg olarak hesaplanmıştır [485]. Bu türlerden hazırlanan infüzyonlar ile *H. foliosum*'dan hazırlanan infüzyonların antioksidan etkileri ve fenolik profillerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, biyoaktivite testleri açısından türler arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Üç türün de güçlü DPPH radikali giderici etkiye ve orta düzeyde linoleik asit oksidasyonunu inhibe edici özelliğe sahip olduğu görülmüştür. HPLC analizinde 16 fenolik bileşiğin analizi yapılmış, *H. perforatum* türünde yüksek rutin içeriği tespit edilirken, diğer türlerde bu bileşiğin eser miktarda bulunduğu ya da hiç bulunmadığı belirlenmiştir. Öte yandan, *H. foliosum* ve *H. androsaemum* türlerinin yüksek miktarda klorojenik asit içerdiği, *H. undulatum* türünün ise hiperozit, izokersitrin, kersitrin ve kersetin açısından zengin olduğu tespit edilmiştir. Fenolik içerik bakımından diğer türlerden ayrılan *H. foliosum*'un ise en düşük kersetin glikozit içeriğine sahip olduğu, kersetin 3-sülfat ve kempferol türevleri açısından ise zengin olduğu belirtilmiştir [615].

Rainha ve arkadaşlarının aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada, *H. foliosum* türünün sekiz farklı anatomik kısmından hazırlanan metanol ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri ve kimyasal içerikleri incelenmiştir. Çalışmada, genç ve yaşlı yapraklar, gövde kabuğu, gövdeler, kök ve tohum kapsülleri gibi çeşitli bitki bölümlerinden metanol kullanılarak ekstreler hazırlanmıştır. Elde edilen ekstrelerin toplam fenolik içerikleri 37,47 mg gallik asit ekivalanı/g (tohum kapsülleri) ile 386,89 mg gallik asit ekivalanı/g (gövde) arasında değişiklik göstermiştir. Gövde ekstresi, en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olmuş, DPPH serbest radikal giderim aktivitesi %95,57 oranında ölçülmüştür. Ekstreler ayrıca β-karoten/linoleik asit sistemi oksidasyonunun inhibisyonu ve indirgeme gücü testlerinde de değerlendirilmiştir. İndirgeme gücü açısından gövde ekstresi en yüksek aktiviteyi sergilemiştir (EC_{50} = 6,59 µg/mL) [616].

H. juniperinum ve *H. mexicanum* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstreleri ve bu ekstrelerin *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, butanol ve sulu fraksiyonlarının; DPPH, ABTS, FRAP, ORAC tesleri *in vitro* antioksidan etkinliklerinin ve total polifenol miktarının ölçüldüğü çalışmada, *H. juniperinum* türünden elde edilen etil asetat fraksiyonunun ABTS, FRAP ve total fenolik içerik testlerinde sırasıyla

10867,48 µmol Trolox ekivalanı/g; 242,80 mg askorbik asit ekivalanı/g ve 491,08 mg gallik asit ekivalanı/g değerleri ile en aktif fraksiyon olduğu belirtilirken; *H. mexicanum*'dan elde edilen metanol fraksiyonu, DPPH testinde 3714,23 µmol trolox ekivalanı /g değeriyle ile en aktif fraksiyon olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde, *H. mexicanum* türünün total ekstresinden elde edilen bütanol fraksiyonun, ORAC testinde 12910,06 µmol trolox ekivalanı/g ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada yapılan HPLC analizi ile ekstrelerde klorojenik asit, kafeik asit, *p*-kumarik asit ve ferulik asitin kantitatif analizi yapılmış; kafeik asitin hiçbir fraksiyonda bulunmadığı, ferulik asitin ise yalnızca *H. mexicanum* türünde bulunduğu, ayrıca *H. mexicanum* türünün özellikle orta polariteli fraksiyonlarında yüksek klorojenik asit ve *p*-kumarik asit içeriğine sahip olduğu rapor edilmiştir [617].

H. fursei türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin yüksek DPPH radikali giderici aktiviteye sahip olduğu (IC_{50}=7,5 ± 1,2 µg/mL) ancak zayıf nitrik oksit süpürücü aktivite ve Fe^{2+} şelatlama yeteneği gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ekstrenin hidrojen peroksit radikalini süpürücü etkisi olduğu (IC_{50} = 333,1 ± 14,7 µg/mL), 274 ± 9,6 mg gallik asit ekivalanı/g fenolik bileşik içeriğine ve 23,9 ± 1,4 mg kersetin ekivalanı/g flavonoit içeriğine sahip olduğu görülmüştür [618].

Bulgaristan'da yetişen 13 farklı *Hypericum* türünün (*H. aucheri, H. barbatum, H. cerastoides, H. elegans, H. linarioides, H. maculatum, H. montbretii, H. olympicum, H. perforatum, H. richeri, H. rumeliacum, H. tetrapterum ve H. umbellatum*) toprak üstü kısımlarından elde edilen kloroform ekstresinden hareketle hazırlanan metanol ekstrelerinin *in vitro* antioksidan aktiviteleri, DPPH serbest radikali ve ABTS katyonu giderim aktivite, toplam antioksidan aktivite ve lipid peroksidasyonunun ferrik tiyosiyanat yöntemiyle inhibisyonu deneyleri kullanılarak analiz edilmiştir. Yapılan çalışmada; en yüksek total tanen miktarı *H. perforatum* türünde (8,67 ± 0,02 g pirogallol ekivalanı/100 g) görülürken bunu *H. maculatum* türü izlemiş (7,06 ± 0,01 g pirogallol ekivalanı/100 g) en düşük total tanen miktarı *H. elegans* türünde (1,30 ± 0,01 g pirogallol ekivalanı/100 g) görülmüştür. Total flavonoit miktarı ise en düşük *H. olympicum*'da (0,20 ± 0,03 g hiperozit ekivalanı/100 g) en yüksek *H. cerastoides'*de (1,22 ± 0,02 g hiperozit ekivalanı/100 g) ölçülmüştür. *H. cerastoides*, 0,01 mg/mL konsantrasyonda DPPH ve ABTS'yi sırasıyla %84,2 ± 0,3 ve %90,2 ± 0,1 oranında önemli ölçüde etkisiz hale getirmiş, ancak düşük bir toplam antioksidan aktivite göstermiştir (19,5 ± 0,8 µM trolox

ekivalanı/) ayrıca, *H. perforatum* türünün aynı konsantrasyonda giderim kabiliyeti (DPPH için %77,6 ± 0,5 ve ABTS için %81,2 ± 0,4) anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. *H. maculatum* ve *H. olympicum* türleri ise, önemli ölçüde güçlü toplam antioksidan aktivite göstermiştir (sırasıyla 101,8 ± 1 ve 89,9 ± 0,2 µM trolox ekivalanı/g). Lipit peroksidasyonunun ferrik tiyosiyanat yöntemiyle inhibisyonu deneyinde ise en düşük aktivite *H. barbatum* türünde görülürken, en yüksek aktivite ise sırasıyla *H. cerastoides, H. richeri ve H. elegans* türlerinde görülmüştür [619].

H. hookerianum türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi ve etanol ekstresinden elde edilen flavonoitlerce zengin ekstrenin DPPH, ABTS, süperoksit, nitrik oksit, AAPH ve hidroksil serbest radikali süpürme yöntemleri kullanılarak *in vitro* antioksidan aktivitesinin değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda yapılan teslerde her iki ekstrenin de standart olarak kullanılan kersetinin etkileriyle kıyaslanabilir sonuçlar verdiği görülürken, flavonoitlerce zengin ekstrenin daha yüksek antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir. Etanol ekstresi ve flavonoitlerce zengin ekstrenin testlerdeki antioksidan etkilerinin IC_{50} değerleri sırasıyla, DPPH testinde 23,03 µg/mL ve 26,45 µg/mL; ABTS testinde 8,68 µg/mL ve 7,38 µg/mL; süperoksit süpürme testinde 48,42 µg/mL ve 29,48 µg/mL; nitrik oksit süpürme testinde ise 7,75 µg/mL ve 7,3 µg/mL olarak raporlanmıştır. Her iki ekstrenin de ince tabaka kromatografisi ile kimyasal içeriği incelenmiş ve flavonoitlerce zengin ekstrenin etanol ekstresine göre daha yüksek antioksidan etkiye sahip olması, artan flavonoit konsantrasyonuna ithaf edilmiştir [620]. Yapılan bir başka çalışmada ise, bitkinin toprak üstü kısımları, yaprak, çiçek ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin *in vitro* antioksidan etkileri karşılaştırılmış; yaprak ekstresi ABTS, DPPH, H_2O_2, deoksiriboz ve lipit peroksidasyon testlerinde sırasıyla 5,6 ± 0,3; 3,3±0,05; 58,06 ± 1,9; 66 ± 1,04 ve 58 ± 1,42 mg/mL IC_{50} değerleri ile belirgin bir antioksidan aktivite gösterirken, nitrik oksit radikali süpürme aktivitesinde orta düzeyde bir etki göstermiş (IC_{50} = 680 ± 16,5 mg/mL), alkali DMSO yöntemi ile süperoksit radikallerini süpürme testinde ise etkisiz olduğu görülmüştür. Çalışmada, bu ekstrenin CCl_4 ile zehirlenmiş sıçan modelinde *in vivo* antioksidan etkileri de değerlendirilmiş, 200 mg/kg ekstre ile tedavi edilen sıçanlar, standart olarak kullanılan silimarin ile karşılaştırılabilir düzeyde anlamlı bir antioksidan aktivite göstermiştir. 200 mg/kg ekstre ile tedavi edilen sıçanlarda, CAT ve SOD seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiş, bu artış silimarin ile tedavi edilen hayvanlarla benzer düzeyde olduğu

belirtilmiştir. Ayrıca, lipid peroksidasyonu (MDA) seviyeleri de belirgin şekilde azalttığı rapor edilmiştir [621].

Benzer şekilde, *H. mysorense* türünün toprak üstü kısımları, çiçekli toprak üstü kısımları, yaprak, kök ve gövdelerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin hepatoprotektif etkilerinin araştırıldığı çalışmada, *in vitro* antioksidan aktiviteleri; ABTS, DPPH, NO•, O2•− ve •OH radikallerine karşı serbest radikal süpürücü aktivite toplam antioksidan kapasite, toplam fenolik ve toplam flavonoit içeriği yönünden incelenmiştir. Yaprak ve çiçekli toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ekstreler en yüksek toplam fenolik ve flavonoit içeriğine (sırasıyla 38,6 mg/g ve 33,48 mg/g) sahip olduğu rapor edilirken; ekstrelerin antioksidan aktiviteleri DPPH, ABTS ve diğer serbest radikal giderici yöntemlerle değerlendirilmiş ve yaprak ile çiçekli üst kısımların en yüksek antioksidan etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. IC_{50} değerleri ABTS için 1,53 µg/mL (çiçekli toprak üstü kısımları), 2,05 µg/mL (yaprak); DPPH için 3,65 µg/mL (çiçekli toprak üstü kısımları)ve 4,05 µg/mL (yaprak) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, *in vivo* çalışmalar, CCl_4 ile oluşturulan karaciğer hasarı modellerinde 200 mg/kg dozunda uygulanan ekstrelerin karaciğer enzim seviyelerini (ASAT, ALAT, ALP) ve toplam protein ile bilirubin seviyelerini normal değerlere yakınlaştırdığı rapor edilmiştir. Histopatolojik incelemelerde, ekstrelerle tedavi edilen sıçanların karaciğer hücrelerinin yapısının korunduğu gözlenmiştir [622].

H. tomentosum türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu metanol ekstresinden elde edilen *n*-butanol fraksiyonunun epirubisin tarafından indüklenen oksidatif strese karşı in *vivo* ve *in vitro* antioksidan etkisi etkisi, dişi Wistar sıçanlarında böbrek ve kalp sitozolik fraksiyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney sonucunda; elde edilen fraksiyonun 100 mg/kg dozda uygulanmasıyla lipid peroksidasyonunu azalttığı, glutatyon seviyelerini artırdığı ve katalaz ile süperoksit dismutaz enzim aktivitelerini yeniden sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu fraksiyonun epirubisin kaynaklı oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona karşı koruma sağladığı ortaya konmuştur. Fraksiyonun, epirubisin ile tedavi edilen hayvanlarda kalp ve böbrek dokularını koruduğu ve bu koruyucu etkinin, mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki doğrudan etkisiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [623]. Yapılan bu çalışma ile fraksiyonun total fenol içeriği (> 34 g pirogallol ekivalanı/100 g ekstre) hesaplanmış, 14 g/mL IC_{50} değeri ile bu fraksiyon, pycnogenol (IC_{50}=12 g/mL), E vitami (IC_{50}=7,31 g/mL) ve rutin (IC_{50}=3,01 g/mL) standartlarıyla kıyaslanabilir *in vitro* DPPH radiklali

giderici etki göstermiştir. Ayrıca, bitkiden elde edilen bu fraksiyondan; dehidrokempferol, luteolin, kersetin, apigenin 7-O-glukozit, rutin, kersetin 7-ramnozil-3-glukozit, kersitrin, hiperosit ve klorojenik asit bileşikleri de izole edilmiştir. [624].

H. spectabile türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin antioksidan ve oksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmada, *in vitro* antioksidan aktivite testi için DPPH; oksidan etki testi için toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam antioksidan seviyesi ölçülmüş (TOS), bu değerlerden oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır. Yapılan çalışmada; DPPH serbest radikal süpürme aktivitesinin konsantrasyona bağlı olarak arttığı, 2 mg/mL ekstre konsantrasyonunda %86,74 inhibisyona sebep olduğu; bitkinin TAS değeri 4,215 ± 0,038 ve TOS değeri 23,421 ± 0,161 olarak ölçülmüş, OSI değeri ise 0,556 ± 0,001 olarak hesaplanmıştır [625].

Fransız Farmakopesi'nde yer alan ve Reunion Adası'nda doğal olarak yetişen *H. lanceolatum* türünün aseton/su 7:3 ile hazırlanan polifenolce zengin ekstresi, infüzyon ve dekoksiyonunun total fenolik içeriğinin, DPPH serbest radikali sürücü etkisinin, oksidatif strese maruz bırakılan kırmızı kan hücreleri ve 3T3-L1 preadipositleri üzerindeki koruyucu etkisinin incelendiği çalışmada; bitkinin dekoksiyonunun infüzyon ve asetonlu su ekstresine göre daha fazla polifenolik içeriğe sahip olduğu görülmüş, yapılan UPLC-MS analizi ile klorojenik asit ve dikafeoilkinik asit gibi fenolik asitler ve kersetin heksozları ile prosiyanidin izomerleri majör fenolik bileşikler olarak tanımlanmıştır. Dekoksiyon başta olmak üzere tüm ekstrelerin 25 µM gallik asit ekivalanı konsantrasyonunda insan kırmızı kan hücrelerinin hemoliz süresini uzatarak, AAPH ile indüklenen kırmızı kan hücresi hasarına karşı koruyucu etki göstererebileceği, ancak hiçbir ekstrenin bazal koşullarda 3T3-L1 preadiposit hücrelerindeki hücre içi oksidatif stres üzerinde anlamlı bir etki göstermediği belirtilmiştir [626].

H. scruglii türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan %70 etanol ekstresi ile hazırlanan lipozomun oksidatif sistemle ilişkili cilt hastalıklarına karşı etkisinin incelendiği çalışmada; ekstreler gliserosomlar olarak adlandırılan özel veziküllere yüklenmiş, bunların cilt üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkileri incelenmiştir. Ayrıca ekstrenin fenolik içerikleri HPLC yöntemiyle analiz edilmiş, kersetin ve klorojenik asit gibi bileşiklerin varlığı rapor edilmiştir. Veziküllerin cilt hücrelerini oksidatif strese karşı koruduğu görülmüştür. Ayrıca, hücrelerin çoğalmasını ve yara iyileşmesini teşvik ettikleri scratch testleri ile gösterilmiştir [627].

H. lanceolatum türünün yapraklarından elde edilen metanol ekstresi ve bu ekstreden izole edilen friedelin, betulinik asit, 2,2',5,6'-tetrahidroksibenzofenon, allanksanton A, 1,3,6- trihidroksiksanton ve izogarsinol olmak üzere altı bileşiğin DPPH radikali süpürücü aktivitesi incelenmiş; izole edilen izogarsinol adlı bileşiğin, değeri ile diğer tüm saf bileşik ve total ekstreye kıyasla en yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Rsa50 = 1,012 ± 0,247 µg). Yapılan bu çalışmada, total metanol ekstresi ise 30,996 ± 0,879 µg Rsa50 değeri ile etki göstermiştir [628].

2.4.5. Antimikrobiyal Etki

Tarih boyunca; insanlık, mikroorganizmalar ve bunların sebep olduğu hastalıklarla mücadele etmiştir. Çeşitli dönemlerde ortaya çıkan veba ve kolera gibi bakteriyel hastalıklar ile grip ve koronavirüs gibi virüs kaynaklı salgınlar, hızlı yayılmaları ve yüksek ölüm oranları nedeniyle insanlık tarihinde önemli izler bırakmıştır [629].

Özellikle 19. yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşen bilimsel ilerlemeler, hastalıkların mikroorganizmalar tarafından nasıl meydana geldiğini anlamamıza yardımcı olmuş ve bu keşif, insanlığın mikroorganizmalarla mücadelesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur [630].

1928 yılında Alexander Fleming tarafından keşfedilen penisilinin tedaviye girmesinden bu yana, birçok antimikrobiyal ajan tıpta kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen, artan antibiyotik kullanımı nedeniyle dünya genelinde çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar hızla artış göstermektedir [631].

Hastalığa yol açan organizmaların yeni türlerinin ortaya çıkması ve antibiyotik direncinin yayılması, uluslararası sağlık camiası için ciddi bir endişe kaynağıdır [632]. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, antimikrobiyal direnç gelişimini tetikleyerek mevcut tedavilerin büyük bir kısmını etkisiz hale getirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tıbbın karşılaştığı en acil sorunlardan biri olarak görülen bu durum, endişe verici bir şekilde artmaya devam etmektedir [633]. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar, dünya çapında tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların neredeyse yarısını oluşturmaktadır. *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler, özellikle dikkat çeken patojenlerden sadece birkaçıdır [634].

Buna ek olarak, mikroorganizmaların biyofilm oluşturma kapasitesi, antimikrobiyal direncin artmasına ve yeni mikroorganizma türlerinin gelişmesine katkı sunan bir diğer önemli faktördür. Biyofilm oluşumu, mikroorganizmaların hayatta kalma stratejilerinin önemli bir parçasıdır ve çeşitli patojenlerin enfeksiyonlarına katkıda bulunmaktadır [635]. Bu yapılar, mikroorganizmaların metabolik iş birliği yaparak koloni oluşturmasını sağlarken, aynı zamanda savunma mekanizmalarını geliştirir, besin kaynaklarına erişimi artırır ve hücresel iletişim ile genetik materyal aktarımı için uygun bir ortam sağlar [636]. Biyofilmler, bakterilerin konakçı bağışıklık sistemine ve antibiyotiklere karşı korunmasına yardımcı olarak dış tehditlere karşı direnç kazanmalarını sağlar [635].

Staphylococcus aureus, toplum kökenli ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara yol açan, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir bakteridir. En sık izole edildiği enfeksiyonlar arasında yara yeri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, septik artrit, osteomiyelit ve sepsis gibi durumlar bulunmaktadır. Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) çalışmasına göre, *S. aureus* Türkiye'de invaziv örneklerden en sık izole edilen üçüncü patojen mikroorganizmadır [637]. Antibiyotiklere karşı direnç geliştirme yeteneği ile bilinen bu bakteri, 1960'larda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'nın ortaya çıkmasıyla dikkat çekmiş ve son dönemlerde vankomisine karşı orta düzeyde veya nadiren tam direnç gösteren suşlarla karşılaşılmıştır. Bu nedenle *S. aureus* enfeksiyonlarına yönelik alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi acil bir gereklilik haline gelmiştir [638].

Gram (+), fakültatif anaerobik koklar olan enterokoklar da doğaları gereği yüksek direnç yeteneğine sahiptir. Genellikle gastrointestinal sistemin kommensal bakterileri olarak bilinen bu mikroorganizmalar, son yıllarda hastane enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı patojenler arasında giderek daha fazla önem kazanmıştır. *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* gibi türler; idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit, yara enfeksiyonları ve yenidoğan enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilidir [639,640]. Özellikle *E. faecalis*, son yıllarda hızla evrimleşerek ciddi bir hastane patojeni haline gelmiştir [640]. Antibiyotik direnç genlerinin yatay gen transferi ile diğer türlere aktarılabilmesi bu bakterilerin tehdit boyutunu artırmaktadır. Özellikle *E. faecium* suşları arasında direnç genlerinin transferi ve vankomisin direncinin *E. faecalis*'ten *S. aureus*'a aktarımı, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kayıtlara geçmiştir [641].

Bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra, günümüzde mantar enfeksiyonları da önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Mantar enfeksiyonlarına bağlı ölümler, sıtma, tüberküloz veya HIV (Human Immunodeficiency Virus) gibi hastalıkların neden olduğu ölümlerle kıyaslanabilir düzeyde olup, hatta bazı durumlarda bu hastalıklardan daha fazla ölüme yol açmaktadır [642]. *Candida* türleri, ciddi sağlık sorunlarına neden olan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülen enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki yoğun bakım ünitelerinde beşinci sırada yer alan kandidemi vakaları, *Candida* türlerinin önemli bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir [643].

2020 yılında yayınlanan bir araştırmada, 2006-2017 yılları arasındaki Kore'de bulunan yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi vakalarının trendlerini incelenmiş ve bulgular, 2013'ten itibaren *Candida* türlerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan en yaygın patojen haline geldiğini göstermiştir. Ayrıca, *Candida* türlerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan patojenler arasındaki oranın 2006'da %15,2 iken 2017'de %16,6'ya yükseldiği de saptanmıştır [644]. Ayrıca Çin'de yapılan bir başka çalışma, 2006'dan 2018'e kadar Çin'deki bir hastanede kandidemi vakalarını incelemiş ve kandidemi vakalarının %26,3'ünün karışık *Candida*/bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu sonuç ile *Candida* türlerinin sadece yoğun bakım ünitelerinde değil, hastane genelinde de ciddi bir sorun oluşturabileceği görülmüştür [645]

Birleşmiş Milletler'in 2023 tarihli raporuna göre, antibiyotik direncine bağlı ölümlerin 2050 yılına kadar hızla artacağı ve kansere bağlı ölümlerin önüne geçeceği tahmin edilmektedir [646]. Antimikrobiyal direncin, küresel GSYİH'yi her yıl %1 oranında azaltabileceği, düşük gelirli ülkeler bu durumdan en fazla etkilenenler arasında olacağı ve bunun ekonomik karşılığının 100 ila 210 trilyon ABD Doları arasında olacağı öngörülmektedir [647].

Son yıllarda antimikrobiyal ajanların yetersizliği ve patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların artışı göz önüne alındığında, yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi ve tedavi seçeneklerinin artırılması elzem hale gelmiştir. Bitkilerde bulunan bazı sekonder metabolitler, bitkilerin savunma mekanizmasında önemli rol oynadıkları için antimikrobiyal özellikler göstermektedir [648]. 1986-2006 yılları arasında onaylanan yeni antimikrobiyal ilaçların %69'unun antibakteriyel, %21'inin ise antifungal etkili

doğal ürünlerden ya da bu ürünleri taklit eden bileşiklerden elde edildiği görülmektedir [649].

Hypericum türlerinin antimikrobiyal özelliklerine yönelik pek çok bilimsel araştırma yapılmış olup, bu çalışmalar sonucunda, bitkilerin antimikrobiyal etkilerinden sorumlu bileşiklerin çeşitli analizleri de yapılmıştır.

Ülkemizde yetişen *H. perforatum* bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi ve farklı çözücülerle hazırlanan alt fraksiyonlarının oral patojenlere karşı antimikrobiyal etkinliği ve biyofilm oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, *Streptococcus mutans* ATCC21752*, S. sobrinus* ATCC6715*, Lactobacillus plantarum* ATCC80141 ve *Enterococcus faecalis* ATCC29912 suşları üzerindeki etkileri mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, su fraksiyonun *S. sobrinus* ve *L. plantarum* üzerinde en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiştir (MİK = 8 µg/mL). *S. mutans* ve *E. faecalis* suşları üzerinde ise su fraksiyonu sırasıyla 32 µg/mL ve 16 µg/mL konsantrasyonlarında orta düzeyde bir etki göstermiştir. Ayrıca, etil asetat fraksiyonu *L. plantarum* ve *E. faecalis* suşlarına karşı 16,8 µg/mL konsantrasyonlarında antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Biyofilm oluşumu üzerine yapılan modifiye mikrotiter plak testlerinde, test edilen mikroorganizmaların biyofilmlerine karşı test edilmiş ve tüm fraksiyonların 7,23–29,91 µg/mL IC_{50} değerleri aralığında benzeri antibiyofilm etkinliğe sahip olduğu görülmüştür [650].

Sırbistan'da yetişen *H. perforatum* türünün sulu etanol ekstresinin Gram (-) bakterilerden *Pseudomonas florescent, P. phaseolicola, P. glycinea, Erwinia caratovora, Enterobacter cloaceae, Klebsilla pneumoniae, Agrobacterium tumefacies, A. chrococcum* ve Gram (+) bakterilerden *Bacillus mycoides* ve *B. subtilis* suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, elde edilen ekstrenin test edilen tüm bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterirken, disk difüzyon metodunda en büyük inhibisyonun disk başına 25 mg ekstre ile gözlendiği ve bu konsantrasyonda ölçülen inhibisyon zonlarının 5-8,5 mm arasında değiştiği kaydedilmiştir. Bu deneyde en yüksek antimikrobiyal etki ise *P. gylcinea* (8,5 mm) ve *A. chrococcum* (8,5 mm) suşlarına karşı görülmüştür. Aynı çalışmada yapılan mikrodilüsyon yöntemiyle antibakteriyel etkinin incelenmesinde ise ekstrenin 1,25 mg/mL MİK değeri ile *P. fluorescens, P. phaseolicola* ve *E. carotovora* suşlarına karşı yüksek antimikrobiyal etki gösterirken 3,5 mg/mL MİK

değeri ile *K. pneumoniae, B. mycoides* ve *B. Subtilis* suşlarına en düşük antimikrobiyal etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir [651].

Keşmir Himalayaları'nda yetişen *H. perforatum* türünün yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin *in vitro* antibakteriyel etkisinin ve kimyasal içeriğinin araştırıldığı çalışmada, elde edilen ekstrenin aktivitesi agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanılarak *Proteus vulgaris* MTCC-321, *Staphylococcus epidermidis* MTCC-435, *Pseudomonas aeruginosa* MTCC-1688, *Bacillus subtilus* MTCC-441 ve klinikten izole edilen *Staphylococcus aureus, Salmonella typhi, Escherichia coli* suşlarına karşı değerlendirilmiştir. Deney sonucunda, elde edilen ekstrenin tüm suşlara karşı antibakteriyel etki gösterirken, *B. subtilis* MTCC-441 suşuna karşı 50 mg/mL konsantrasyonda 19,33 mm inhibisyon zonu ile maksimum aktiviteyi gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada, ekstrenin çalışılan bakteriler üzerindeki minumum inhibitör konsantrasyonları ölçülmüş, ekstrenin en düşük MİK değeri *B. subtilis* MTCC-441 için 0,39 mg/mL olarak hesaplanırken, en yüksek değeri ise *S. typhi* ve *E. coli* için 3,12 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Her iki yöntemde de sonuçlar, standart madde gentamisinin etkileriyle kıyaslanabilir değerlerde olduğu görülmüştür [652].

Suriye'de yaygın olarak bulunan üç *Hypericum* türünün (*H. triquetrifolium*, *H. thymifolium* ve *H. perforatum*) toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ekstrelerinin sekiz Gram (+) bakteri suşuna (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *B. subtilis* ATCC 6633, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Streptococcus pyogenes* ATCC 8668, *S. faecalis ATCC 29212*, *Micrococcus luteus ATCC 4698* ve *Enterococcus faecalis ATCC 29212*) karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle yapılan testlerde, en yüksek inhibisyon zonu 16,3 mm ile *H. triquetrifolium* türünden elde edilen dietil eter ekstresi ile *S. faecalis* suşu üzerinde gözlemlenmiştir. MİK ve MBK değerleri ise sırasıyla 0,03 µg/mL ve 0,06 µg/mL olarak belirlenmiştir. *H. thymifolium* ve *H. perforatum*'un metanol ekstreleri de tüm test edilen bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, tüm *Hypericum* türlerinin sulu ekstreleri test edilen bakteri suşlarına karşı etkisiz bulunmuştur. Zaman-öldürme eğrisi kinetik testi, metanolik *H. thymifolium* ekstresinin bakteriyostatik etki gösterdiğini ortaya koymuştur [653].

Ülkemizde yetişen altı *Hypericum* türünden (*H. thymbrifolium, H. spectabile*, *H. pseudolaeve, H. neurocalycinum, H. malatyanum* ve *H. perforatum*) hazırlanan

metanol ekstrelerinin *in vitro* antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak yapılan testlerde, özellikle *H. neurocalycinum* ve *H. malatyanum*'un petrol eteri ve metanol ekstreleri, Gram (+) bakterilere karşı (özellikle *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, metisiline dirençli *S. aureus* ATCC 33591 ve *S. epidermidis* ATCC 12228) en güçlü inhibisyonu göstermiştir (MİK = 4,8 µg/mL). Ayrıca, *H. spectabile*'nin dietil eter ve kloroform ekstreleri, *Candida albicans* ATCC 10231 suşuna karşı antifungal aktivite sergilemiştir (MİK = 156 µg/mL). Diğer türlerde ise farklı ekstrelerin Gram (-) bakterilere karşı zayıf veya etkisiz olduğu gözlenmiştir [654].

Ülkemizde yetişen ve halk arasında geleneksel olarak tıbbi amaçlarla kullanılan bitkiler ile yapılan çalışmada, üç *Hypericum* türünün (*H. heterophyllum*, *H. hyssopifolium* subsp. *elongatum* var. *elongatum*, ve *H. scabrum*) kloroform, aseton, etanol ve su ekstrelerinin *Bacillus megaterium* A59, *B. subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* AG59, *Enterobacter cloacae* A135, *Klebsilla pneumoniae* A137, *Proteus mirabilis* AG36, *P. vulgaris* A161, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Streptococcus pyogenes* ATCC 176, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşlarına karşı olası antibakteriyel etkinliği disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmada, *H. hyssopifolium* türünün ve *H. heterophyllum* tünün yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduklarını, *H. scabrum* türünün ise geniş bir spektrumda, ancak daha düşük inhibisyonla etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmanın sonucunda, *H. heterophyllum* kloroform ekstresi ile *B. subtilis* üzerinde 17 mm, *S. aureus* ve *P. vulgaris* üzerinde 20 mm'lik inhibisyon zonları gösterirken, MİK değerleri 62,5 µg/mL olarak belirlenmiştir. *H. hyssopifolium* subsp. *elongatum* kloroform ekstresi, *B. subtilis* üzerinde 22 mm (MİK 250 µg/mL), *S. aureus* üzerinde 13 mm (MİK 125 µg/mL) ve *P. vulgaris* üzerinde 20 mm (MİK 62,5 µg/mL) inhibisyon zonları oluşturmuştur. *H. scabrum* kloroform ekstresi ise *B. subtilis*, *S. aureus* ve *P. vulgaris* suşlarına karşı sırasıyla 13 mm, 14 mm ve 14 mm'lik inhibisyon zonları ile 125 µg/mL MİK değerleri göstermiştir [655].

Ülkemizde yetişen üç *Hypericum* türünün (*H. perforatum*, *H. scabrum* ve *H. kotschyanum*) toprak üstü kısımlarından elde edilen kloroform, etil asetat, aseton ve etanol ekstrelerinin antibakteriyel aktiviteleri, Gram (+) bakterilerden (*Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *S. epidermidis* ATCC 12228, klinikten izole edilen *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* NCTC 10449,

S. pneumoniae ATCC 10015, *S. salivarius* RSHE 606 ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 29998, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, klinikten izole edilen *Klebsilla pneumoniae* suşlarına karşıkarşı disk difüzyon yöntemiyle incelendiği çalışmada, hazırlanan tüm ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı (*E. faecalis* ve *S. pnumoniae* suşları hariç) etkilerinin görüldüğü ancak Gram (-) bakterilere karşı etkisiz oldukları bildirilmiştir. *H. perforatum* türünden elde edilen kloroform ekstresinin *S. mutans* ve *S. salivarius* suşlarına karşı sırasıyla 17 mm ve 15 mm'lik inhibisyon zoları oluşturarak yüksek aktiviteyi gösterdiği, *H. kotschyanum* türünden elde edilen etil asetat ekstresinin ise *M. luteus* (13 mm), *S. aureus* (13 mm), *S. mutans* (18 mm) ve *S. salivarius* (13 mm) suşlarına karşı en yüksek antibakteriyel etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir. Öte yandan, *H. scabrum* türü, *S. epidermidis* suşuna karşı 12 mm'lik bir inhibisyon zonu oluşturarak en yüksek aktiviteyi göstermiş, ancak diğer türlerden farklı olarak *S. salivarius* suşuna karşı etkisiz kalmıştır [656].

İran'ın kuzeybatısından toplanan *H. scabrum* türünün çiçek, yaprak, gövde ve tohumlarından elde edilen *n*-hekzan ekstrelerinin antimikrobiyal etkinliğinin ve kimyasal içeriğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise ekstreler ile yapılan GC-FID/MS analiziyle, özellikle tohum kısmında yüksek oranda omega-3 yağ asitleri (%37,6) tespit edilmiştir. Ayrıca, çiçek ekstresinde palmitik asit (%9,3), yaprak ekstresinde ise palmitik asit (%7,4) belirlenmiştir. Antimikrobiyal aktiviteler disk difüzyon yöntemi ile test edilmiş olup, 30 µL/disk konsantrasyonunda uygulanan çiçek ekstresine; bakterilerden *Bacillus subtilis* (ATCC 9372; 20,7 mm inhibisyon zonu) ve *Escherichia coli* (ATCC25922; 17 mm inhibisyon zonu) en duyarlı suşlar olarak bulunmuştur. Maya suşlarından *Candida albicans* (ATCC5027; 13,2 mm) ve *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC9763; 15,3 mm) suşlarına karşı ise orta düzeyde etki gözlenmiştir [657].

Ülkemizde yetişen *H. calycinum* türünün çiçek, yaprak ve gövdesinden elde edilen aseton:metanol 1:10 ekstrelerinin *Streptococcus mitis* CNCTC 4/77, *S. salivarius* CNCTC 64/59, *S. mutans* CNCTC 8/77 ve *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitesinin araştırıldığı çalışmada, elde edilen tüm ekstrelerin test edilen mikroorganizmalar karşısında antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. *H. calycinum* türünün çiçeklerinden elde edilen ekstre, *S. mutans* suşuna karşı 3200 µg/disk konsantrasyonda 13 mm inhibisyon zonu çapına sebep olarak çalışmadaki en yüksek antibakteriyel etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir [658].

Portekiz'de yetişen on beş *Hypericum* türünün (*H. humifusum, H. elodes, H. hircinum subsp. majus, H. perforatum, H. androsaemum, H. linarifolium, H. foliosum, H. grandifolium, H. perfoliatum, H. undulatum, H. canariense, H. tomentosum, H. pubescens, H. calycinum, ve H. glandulosum*) toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefasciens*, *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv ATCC 27294, H37 Rv isoniazid-dirençli *M. tuberculosis* ATCC 35822, H37Rv rifampin-dirençli *M. tuberculosis* ATCC 35838, H37Rv ethambutol-dirençli *M. tuberculosis* ATCC 35837, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* ATCC 35798, *M. avium* ATCC 35717 ve *M. chelonae* izolatına karşı *in vitro* antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada Gram (-) bakterilere karşı en etkili türlerin *H. humifusum* ve *H. elodes* olduğu belirlenmiş, bu türlerin *A. tumefaciens* suşuna karşı MİK değerleri 2,5 µg/mL olarak tespit edilmiştir. MDR *M. tuberculosis* suşlarına ve izolatlarına karşı en etkili türler ise 25–100 µg/mL arasında değişen MİK değerleri ile *H. elodes* ve *H. hircinum* subsp. *majus* türleri olmuştur. Ayrıca, *H. androsaemum* ve *H. linarifolium* türleri dışında diğer tüm türlerin *S. aureus* suşuna karşı etkili olduğu ve bu türlerden *H. perfoliatum* ve *H. elodes* türlerinin sırasıyla 6 µg/mL ve 12 µg/mL MİK değerleri ile en güçlü etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. *E. coli* üzerinde ise hiçbir türün etkinlik göstermediği belirtilmiştir [659].

Ülkemizde yetişen üç *Hypericum* türünden (*H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* (var. *depilatum*, *H. salsugineum*, *H. perforatum*) elde edilen metanol ekstresinin *in vitro* antibakteriyel etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Gram (-) bakterilerden *Klebsilla oxytoca* ATCC 10031, *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* O101 K30 K99 F41, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *P. mirabilis* ATCC 43071 ve Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Listeria monocytogenes* Tip 2 Pasteur Institute 5434 ve *Bacillus cereus* ATCC 11778 suşlarına karşı antibakteriyel etkinliği mikrodilüsyon yöntemiyle MİK değerleri ölçülmüştür. Yapılan çalışmada, ekstrelerin Gram (+) bakteriler üzerinde daha etkili olduğu görülürken, en yüksek antibakteriyel etki 29,68±4,35 µg/mL MİK değeri ile *H. perforatum* türünün *L. monocytogenes* suşuna karşı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, diğer Gram (+) bakterilere karşı, *B. cereus* için 475 µg/mLve *S. aureus* için 950 µg/mL doz seviyelerinde etkili bulunmuştur. *H. perforatum* türünü *H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum* türü izlemiş, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* suşlarına karşı 97,65 ± 1,74 µg/mL MİK değeri ile *B. cereus* suşuna karşı ise 195,31 ± 3,48 µg/mL MİK değeri ile etki ettiği bildirilmiştir. Antibakteriyel etkisi en

düşük tür olarak belirlenen *H. salsugineum* ise *B. cereus* suşuna karşı 781,25 µg/mL MİK değeri ile etki ederken diğer gram (+) bakterilere karşı MİK değeri ise 6250 µg/mL olarak ölçülmüştür [607].

Ülkemizde doğal olarak yetişen üç *Hypericum* türünden (*H. triquetrifolium*, *H. perforatum* ve *H. empetrifolium*) hazırlanan metanol ekstrelerinin Gram (+) bakterilerden (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* 6538/P, *S. epidermidis* ATCC 12228 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşlarına karşı ve Gram (-) bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Escherichia coli* ATCC 29998 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, 1 mg/mL konsantrasyonda disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Yapılan çalışmada, en yüksek antibakteriyel etkinlik *H. perforatum'*da görülürken, her üç türden de elde edilen ekstrelerin test edilen bakteri suşlarına karşı, standart maddeler amfisilin ve amoksisilinin etkileriyle karşılaştırılabilir antibakteriyel etkiye sahip oldukları kaydedilmiştir [660].

İran'da yetişen *H. perforatum* ve *H. androsaemum* türlerinin yaprak, çiçek ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu etanol ve su ekstreleri ile infüzyonlarının İran tipi kültür organizmalarından *Escherichia coli* PTCC 1330*, Pseudomonas aeruginosa* PTCC 1074*, Staphylococcus aureus* PTCC 1112, *Salmonella typhi* PTCC 1595*, Shigella dysentria* PTCC 1188*, Yersinia enterocolitica* PTCC 1151 ve *Enteroccus faecalis* suşlarıına karşı antibakteriyel etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmada; *H. perforatum* türünün çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu etanol ekstresi daha aktif olmasına karşın, her iki türün de çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu etanol ekstresinin *S. aureus* ve *E. faecalis* suşlarına karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği, ancak test edilen tüm ekstrelerin *P. aeroginosa, E. coli, S. tihy, S. dysentria* ve *Y. entrocolitica* suşlarına karşı düşük ve/veya hiç etki göstermediği bildirilmiştir [661].

Yunanistan'da yetişen dokuz farklı *Hypericum* türünün (*H. perforatum*, *H. androsaemum*, *H. hircinum*, *H. olympicum*, *H. montanum*, *H. tetrapterum*, *H. empetrifolium*, *H. rumeliacum* ve *H. triquetrifolium*) %70'lik hidroalkolik ekstrelerinin Gram (+) bakterilere (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) karşı yapılan testlerde, en düşük MİK ve MBK değerleri *H. perforatum* ekstresi ile elde edilmiştir. *S. aureus* için en düşük MİK değeri 0,06 mg/mL, MBK değeri ise 0,13 mg/mL olarak hesaplanmıştır. *E. faecalis* için en düşük MİK değeri 0,13 mg/mL,

MBK değeri ise 0,25 mg/mL olarak belirlenmiştir. En yüksek MİK ve MBK değerleri ise *H. androsaemum* ekstresi ile gözlenmiştir: *S. aureus* için MİK değeri 2 mg/mL, MBK değeri 4 mg/mL, *E. faecalis* için ise MİK değeri 1 mg/mL, MBK değeri 2 mg/mL olarak tespit edilmiştir. [662].

Birleşik Krallık'ta doğal olarak yetişen dört *Hypericum* türünün (*H. androsaemum, H. ericoides, H.* x *moserianum* ve *H. olympicum*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen *n*-hekzan, diklorometan, etil asetan ve *n*-butanol fraksiyonlarının yara iyi edici etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Gram (+) bakterilerden *Staphyloccus aureus* NCIMB 8625, *Bacillus subtilis* NCIMB 1026 ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* B 81, *Pseudomonas aeruginosa* NCIMB 1039 ve *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen ekstre ve tüm fraksiyonların test edilen tüm suşlara karşı 0,001-0,1 mg/mL arasında değişen MİK değerleri ile etkili olduğu bulunurken; en belirgin antibakteriyel aktivitenin, özellikle fenolik ve flavonoit içerik açısından zengin olduğu bulunan *H. olympicum* türünün etil asetat ve *n*-butanol fraksiyonları olduğu, en düşük aktivitenin ise 0,1 mg/mL MİK değerleri ile *H. androsaemum* türünden elde edilen ekstre ve fraksiyonlara ait olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada yapılan ekstrelerin HPLC analizi ile *H. androsaemum* ve *H. ericoides* türlerinde luteolin, myrisetin ve kempferol tespit edilemezken, kuersetin ve apigeninin tüm bitkilerde bulunduğu, en yüksek kuersetin içeriği *H. ericoides* türünde (855,0 mg/kg bitki) ve en yüksek apigenin içeriği *H. olympicum* türünde (2013,0 mg/kg bitki) olduğu bildirilmiştir. *H. olympicum,* tespit edilen flavonoitlerin toplam içeriği bakımından en yüksek değeri (6726,52 mg/kg bitki) gösterirken, *H.* x *moserianum* en düşük içeriğe (816,69 mg/kg bitki) sahip olmuştur [663].

İtalya'da yetişen dokuz *Hypericum* türünden (*H. perforatum* subsp. *perforatum*, *H. perforatum* subsp. *veronense*, *H. calycinum*, *H. montanum, H. richeri* subsp. *richeri*, *H. hyssopifolium, H. hirsutum, H. hircinum* subsp. *majus* ve *H. tetrapterum*) elde edilen uçucu yağların kimyasal içeriğinin GC-FD/MS analiz edilmiş ve *Staphyloccus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Escherichia coli* ATCC 13706 suşlarına karşı antimikrobiyal özellikleri değerendirilmiştir. Elde edilen uçucu yağların 78-155 µg/mL aralığında değişen MİK değerleri ile *B. subtilis* suşuna karşı yüksek aktivite gösterirken, *S. aureus* suşuna karşı

orta düzeyde ve *E. coli* ve E. faecalis suşlarına karşı ise zayıf aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. En aktif olan uçucu yağlar ise *H. hirsutum, H. richeri* subsp. *richeri* ve *H. tetrapterum* türlerinin uçucu yağları olduğu belirtilmiştir. *H. hirsutum, H. richeri* subsp. *richeri* ve *H. tetrapterum* türlerine ait uçucu yağların *S. aureus* suşuna karşı MİK değerleri sırasıyla 39 µg/mL, 155 µg/mL, 78 µg/mL ölçülürken, bu üç türün uçucu yağları *B. subtilis* suşuna karşı 78 µg/mL MİK değeriyle etki etmiştir. Yapılan kromatografik analizde ise toplam 186 bileşik tanımlanmış ve bu bileşiklerin yağların %86,9 ile %92,8'i arasında değişen oranlarda bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan analizde, uçucu yağların majör bileşikleri tüm türlerde seskiterpen hidrokarbonlar (%30,3-%77,2) olduğu, öte yandan, diğer uçucu bileşik sınıfları açısından farklı türler arasında kantitatif farklılıklar gözlendiği, her bir tür için majör seskiterpen hidrokarbonların ise germakren D ve (E)-karyofilen gibi bileşikler olduğu belirtilmiştir [664].

Balkanlar'da doğal olarak yetişen, farklı lokasyonlardan toplanmış dokuz *Hypericum* türünden (*H. barbatum*, *H. hirsutum*, *H. linarioides*, *H. maculatum*, *H. olympicum*, *H. perforatum*, *H. richeri*, *H. rumeliacum* ve *H. tetrapterum*) elde edilen metanol ekstrelerinin ekstrelerin antibakteriyel etkileri disk difüzyon yöntemi kullanılarak Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve Gram (-) bakterilerden *Klebsilla pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 ve *Escherichia coli* 95 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, *H. hirsutum* türünden elde edilen ekstrenin test edilen tüm bakterilere karşı önemli bir antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Bazı durumlarda, büyüme inhibisyon zonu çaplarının pozitif kontrol olarak kullanılan standart antibiyotiklerin iki katından fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, *H. linarioides*, *H. tetrapterum*, *H. olympicum* ve *H. rumeliacum* ekstreleri, geniş bir spektrumda güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Büyüme inhibisyon zonu çapları 14 ile 46 mm arasında değişirken, en yüksek değerler tıbbi açıdan önemli patojenler olan *K. pneumoniae* (42 mm) ve *S. enteritidis* (46 mm) için gözlenmiştir. Sonuçlar, ekstrelerin antibakteriyel etkisinin çoğu durumda Gram (-) bakteriler üzerinde, Gram (+) bakterilere kıyasla daha belirgin veya eşit olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, bu çalışmada *H. perforatum* türünün, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla bakteriler üzerindeki etkisinin daha düşük olduğu belirtilmiştir [665].

Ülkemizde yetişen çeşitli bitkilerin *Chromobacterium violaceum* suşuna karşı bakteri büyümesi ve quarum sensing inhibisyonu veya indüksiyonuna olan olası etkilerinin araştırıldığı çalışmada; *H. hirsutum, H. bupleuroides., H. perforatum, H. bithynicum, H. orientale* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda test edilen tüm *Hypericum* türleri arasında, yalnızca *H. orientale* türünden hazırlanan ekstrenin 62,5-500 µg/mL konsantrasyonları aralığında violasein üretiminde belirkin bir artışa sebep olduğu, dolayısıyla quarum sensing indüksiyonunu arttıcı etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir [666].

Ülkemizde yetişen *H. kazdaghensis* ve *H. havvae* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ve sulu etanol ekstresinin 35 farklı Metisiline dirençli *Staphyloccus aureus* (BD 01-BD 35) suşuna karşı *in vitro* antimikrobiyal etkisinin değerlendirildiği çalışmada, sulu etanollü ekstrelerin su ekstresine göre daha aktif olduğu ve *H. kazdaghensis* türünün 0,2-0,4 mg/mL MİK ve 0,4-1,6 mg/mL MBK değerleri ile *H. havvae* türünden daha aktif olduğu belirtilmiştir. *H. havvae* türünün sulu etanol ekstresi ise 0,8-3,2 mg/mL MİK ve 1,6-6,3 mg/mL MBK değerleri ile etki ettiği bildirilmiştir [667]. *H. kazdaghensis* türü üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, bitkinin yapraklarından elde edilen aseton ve metanol ekstrelerinin *in vitro* antibakteriyel etkileri, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 *Escherichia coli* ATCC 11230 *Klebsilla pneumoniae* UC 57 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 *Salmonella thyphimurium* CCM 5445 *Staphyloccus aureus* ATCC 6538P suşlarına karşı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 300 µg/mL konsantrasyonda elde edilen ekstrelerin test edilen tüm bakterilere karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği, standart madde gentamisin ile karşılaştırıldığında, özellikle *B. subtilis* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı yüksek antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir [668].

Brezilya'da yetişen *H. brasiliense* türünün *n*-hekzan ekstresinin Metilisine dirençli *Staphylococcus aureus* HU25 suşuna karşı antibakteriyel ve antibiyofilm etkilerinin araştırıldığı çalışmada, elde edilen ekstrenin 4 mg/mL MİK değeri ile antibakteriyel etki gösterirken biyofilm oluşumunu da 2 mg/mL konsantrasyonda inhibe ettiği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca MİK değerinin altındaki konsantrasyonlar da denenmiş, 1 mg/mL ve 0,5 mg/mL konsantrasyonlarda ise, daha az inhibitör etki gösterilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, ekstresinin 1 mg/mL konsantrasyondaki ekstrenin bakteri biyofilmi

ile temas halinde olduğu taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile doğrulanmıştır. SEM mikroskobu ile yapılan incelemelerinde ise ekstrenin aktivitesinin, altı saat boyunca oluşan genç biyofilm üzerinde konsantrasyona bağlı olarak artış gösterdiği bildirilmiş, ayrıca 24 saatlik olgun biyofilm üzerinde de test edilen 4 mg/mL ve 8 mg/mL etkili olduğu, ancak bu etkinliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı rapor edilmiştir [669].

Güney Afrika'da yetişen çeşitli bitkilerin diyareye karşı olası etkilerinin araştırıldığı çalışmada, *H. roeperianum* var. *roeperianum* türünün yapraklarından hazırlanan aseton ekstresinin Gram (+) bakterilerden *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* ATCC 21366*, Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 2592*, Salmonella typhimurium* ATCC 39183, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan çalışmada; ekstrenin Gram (-) bakterilere karşı ile 0,08-0,26 mg/mL aralığında MİK değeri ile etki ederken, Gram (+) bakterilere karşı 0,06-0,32 mg/mL aralığında MİK değerleri ile etki ettiği, ayrıca en iyi antibakteriyel etkiyi 0,06 mg/mL MİK değeri ile *B. cereus* suşuna karşı gösterdiği belirtilmiştir [670].

Kolombiya'da yetişen üç *Hypericum* türünün (*H. myricariifolium, H. mexicanum* ve *H. juniperinum*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstrelerinin ve bu ekstrelerden elde edilen diklorometan, etil asetat, *n*-hekzan, *n*-butanol fraksiyonların fitokimyasal özelliklerini ve *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, *H. mexicanum* ve *H. myricariifolium* ekstreleri ve fraksiyonlarının *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına karşı 15 mm'den büyük inhibisyon zonları ile yüksek antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle *H. mexicanum* türünden elde edilen total etanol ekstresi ve hekzan fraksiyonu, *S. epidermidis* suşuna karşı sırasıyla 0,05 mg/mL ve 0,001 mg/mL MİK değerleri ile en yüksek aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmada, fraksiyonlama işlemi sonucunda aktivitenin azaldığı ve bunun, toplam ekstrenin tüm bileşiklerinin sinerjistik etkisine bağlı olduğuna dair bir öneri sunulmuştur [671].

Ülkemizde yetişen, Artvin ve Giresun'dan toplanmış *H. montbretii* ve *H. bupleuroides* türlerinin çiçek, yaprak ve gövdelerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin; Gram (+) bakterilerden *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ve *S. epidermidis* ATCC 12228, Gram (-)

bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsilla pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 13315, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047; ayrıca, *Candida albicans* suşu karşı antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan çalışmada; *H. bupleuroides* türünün yaprak ekstrelerinin *S. aureus* ve *S. epidermis* suşlarına karşı sırasıyla 1,25 µg/mL ve 12,5 µg/mL MİK değerleri ile en yüksek antibakteriyel etki gösterdiği belirtilirken bu ekstreyi *S. aureus* ve *S. epidermis* suşlarına karşı sırasıyla 25 µg/mL ve 12,5 µg/mL MİK değerleri ile aynı türün türünün çiçek ekstresi takip etmiştir. Öte yandan, *E. faecalis* suşuna karşı ekstrelerin bir etkisi olmamış, *B. subtilis* suşuna karşı ise *H. montbretii* türünün yaprak ekstreleri hiç etki etmemiş, diğer tüm ekstreler 0,2 µg/mL MİK değerleri ile standart madde kanamisin ile kıyaslanabilir bir sonuç göstermiştir. Ekstrelerin, Gram (-) bakteri suşlarına karşı etkinliği, genel olarak düşük bulunurken; *H. bupleuroides* türünün çiçek, yaprak ve gövde ekstreleri ile *H. montbretii* türünün yaprak ve gövde ekstrelerinden hazırlanan ekstrelerin *C. albicans* suşuna karşı yüksek antifungal etkinliğe (MİK=0,39 µg/mL) sahip olduğu gösterilmiştir [599].

Brezilya'da yetişen yedi farklı *Hypericum* türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan %70 metanol ekstreleri ve bunların alt fraksiyonlarının fırsatçı patojen mantarlara karşı antifungal aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada, özellikle *H. ternum*'un kloroform ve petrol eteri fraksiyonlarının geniş spektrumlu antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir. Disk difüzyon metoduyla yapılan testlerde, *Candida* türlerine ve dermatofit mantarlara karşı fraksiyonların etkisi incelenmiş, özellikle kloroform fraksiyonunun *C. tropicalis* (MİK = 250 µg/mL), *C. glabrata* (MİK = 500 µg/mL) ve *Trichophyton rubrum* (MİK = 250 µg/mL) üzerinde en yüksek inhibisyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca bu fraksiyonun *Trichophyton mentagrophytes* suşu üzerinde de 500 µg/mL MİK değeri ile etkili olduğu tespit edilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan testlerde, *H. ternum*'un kloroform fraksiyonunun *C. albicans* izolatları ($MİK_{50}$ = 500 µg/mL, $MİK_{90}$ = 1000 µg/mL) ve *T. rubrum* ($MİK_{50}$= 250 µg/mL, $MİK_{90}$= 500 µg/mL) gibi fırsatçı mantar suşları üzerinde önemli bir antifungal etkiye sahip olduğu kaydedilmiştir [672].

Brezilya'da yetişen *H. carinatum* türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan lipofilik fraksiyonunun flukonazol ile sinerjistik antifungal etkisinin *Candida* ve

Cryptococcus türleri üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Disk difüzyon metoduyla yapılan testlerde, *C. krusei* ve *C. famata* izolatları üzerinde flukonazol ile lipofilik fraksiyonun birlikte kullanıldığında, flukonazolün MİK değerlerinin sırasıyla sekiz kat ve dört kat azaldığı tespit edilmiştir. *C. parapsilosis* ve *C. neoformans* izolatları üzerinde ise flukonazol, tek başına kullanıldığında kombinasyondan daha etkili bulunmuştur. Mikrodilüsyon yönteminde, lipofilik fraksiyonun tek başına *C. famata* (MİK = 250 µg/mL) ve *C. parapsilosis* (MİK = 250 µg/mL) üzerinde ise orta düzeyde antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [673].

Türkiye'de yetişen *H. havvae* türünün yaprak ve köklerinden elde edilen %50 etanol ekstrelerin *Candida* ve *Cryptococcus* türlerine karşı antifungal aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada ekstrelerin *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C.neoformans* ve *C. laurentii* maya suşlarına karşı etkileri incelenmiştir. Yapılan mikrodilüsyon testlerinde, yaprak ve kök ekstrelerinin kombinasyonu *C. albicans* ve *C. laurentii* suşları üzerinde en güçlü antifungal etkiyi göstermiş olup, MİK değeri 1,56 mg/mL olarak belirlenmiştir. Yaprak ekstresi *C. albicans* üzerinde 3,12 mg/mL, kök ekstresi ise 6,25 mg/mL MİK değeri göstermiştir. *C. albicans* ve *C. guilliermondii* suşlarına karşı yaprak ve kök ekstrelerinin kombinasyonu ile MİK değerleri sırasıyla 1,56 mg/mL ve 3,12 mg/mL olarak tespit edilmiştir. *Cryptococcus neoformans* suşuna karşı ise en düşük MİK değeri 3,12 mg/mL ile ekstrelerin kombinasyonu ile görülmüştür [674].

Türkiye'de yetişen *H. scabrum* bitkisinin metanol ekstresinin metronidazol duyarlı ve dirençli *Trichomonas vaginalis* suşlarına karşı antiprotozoal etkileri incelenmiştir. Ekstreler, 5 mg/mL, 2,5 mg/mL, 1,25 mg/mL, 0,6 mg/mL, 0,3 mg/mL ve 0,15 mg/mL konsantrasyonlarda test edilmiştir. Metronidazol dirençli suşlarda 2 saatlik muamele sonunda MİK değeri 2,5 mg/mL, 4 saat sonunda ise 1,25 mg/mL olarak belirlenmiştir. Duyarlı suşlarda ise 2 saat sonunda MİK değeri 2,5 mg/mL iken, 4 saat sonunda 0,15 mg/mL konsantrasyonunda hiçbir canlı parazit kalmamıştır. GC-MS analizleri sonucunda, metanol ekstresinin en yüksek bileşenlerinin palmitik asit (%8,78), benzoik asit (%2,97) ve 4H-piran-4-on (%1,37) olduğu tespit edilmiştir [675].

H. japonicum türünden elde edilen su ekstresinin PEDV (Porcine Epidemic Diarrhea Virus) üzerindeki antiviral etkileri, *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiştir. Yapılan deneylerde, *H. japonicum* ekstresinin sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda Vero ve IPI-FX hücre hatlarında PEDV çoğalmasını inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca,

zaman ekleme deneyleri, ekstresinin PEDV'nin yaşam döngüsünün ileri aşamalarında daha etkili olduğunu göstermiştir. *In vivo* deneylerde, PEDV ile enfekte edilen yeni doğan domuzlarda ekstre tedavisinin viral titreleri azalttığı ve bağırsak patolojilerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Ekstrenin bu etkisinin, sadece virüsleri doğrudan inhibe etmesi değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının yapısını düzenlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [676].

H. perforatum türünün iki alt türünün (*H. perforatum* subsp. *perforatum* ve *H. perforatum* subsp. *angustifolium*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinin ve bu ekstrelerden elde edilen petrol eteri ve diklorometan fraksiyonlarının antimikrobiyal etkinliğinin ve kimyasal içeriğinin karşılaştırıldığı çalışmada, elde edilen ekstreler ve fraksiyonlar *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 1406, *Bacillus subtilis* ATCC 6051, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşlarına karşı olası *in vitro* antibakteriyel özellikleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, metanol ekstrelerinin diklorometan ve petrol eteri fraksiyonları S. aureus, *S. epidermidis, E. faecalis* ve *B. subtilis* suşlarına karşı etkili bulunurken, *H. perforatum* subsp. *angustifolium* alt türünün 21-28 mm aralığında değişen inhibisyon zonları ile diğer alt türe göre daha güçlü bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir. HPLC analizi ile ise klorojenik asit, kafeik asit, rutin, hiperozit, izokersitrin, kersitrin, kersetin ve hiperisinin analizi yapılmış; *H. perforatum* subsp. *perforatum*'un diğer alt türe göre daha fazla flavonoit ve aynı zamanda daha fazla fenolik asit içeriğini, *H. perforatum* subsp. *angustifolium* ise daha fazla hiperisin içerdiği, her iki alt türün de aynı oranda kersitrin içerdiği (%0,2) ve sadece *H. perforatum* subsp. *perforatum* alt türünde rutin tespit edildiği (%0,1) rapor edilmiştir [677].

Yedi farklı *Hypericum* türünün (*H. perforatum*, *H. hircinum*, *H. androsaemum*, *H. elodes*, *H. humifusum*, *H. tetrapterum* ve *H. montanum*) toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan %70 metanol ekstrelerinin çeşitli patojen mikroorganizmalara (*Staphylococcus aureus ATCC 25923*, *Escherichia coli ATCC 25922*, *Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853* ve *Candida albicans ATCC 10231*) karşı anbtimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile yapılan testlerde, en yüksek inhibisyon zonu *H. perforatum* ekstresi ile *S. aureus* üzerinde 16 mm, *P. aeruginosa* üzerinde ise 12 mm olarak tespit edilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan testlerde

en düşük MİK değeri *H. perforatum* ekstresi için *S. aureus* suşunda 0,125 mg/mL, *E. coli* suşunda ise 0,250 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca, *C. albicans* suşuna karşı en düşük MİK değeri 0,5 mg/mL olarak kaydedilmiştir. Çalışmada yapılan HPLC analizleri, bu ekstrelerde yüksek miktarda fenolik bileşiklerin, özellikle hiperozit, kersitrin, ve kersetin türevlerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. *H. perforatum* ekstresinde en yüksek fenolik içerik belirlenmiştir. Özellikle kersetin ve hiperozit miktarlarının antibakteriyel aktivite ile ilişkili olabileceği de rapor edilmiştir [678].

Güney Brezilya'da yetişen altı farklı *Hypericum* türünün (*H. caprifoliatum*, *H. carinatum*, *H. connatum*, *H. ternum*, *H. myrianthum* ve *H. polyanthemum*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinin *in vitro* antimikrobiyal etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P*, S. epidermidis* ATCC 12228*, Micrococcus luteus* ATCC 9341*, Bacillus subtilis* ATCC 6633*, Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 1600 suşlarına karşı antibakteriyel etkinliği agar difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. *S. aureus* suşuna karşı 100 µg/mL konsantrasyonda 16,40 ± 0,07 mm zon çapı oluşumunu sağlayan *H. caprifoliatum* en aktif tür olarak belirtilirken, sadece *H. polyanthemum* ve *H. ternum* ekstrelerinin *B. subtilis* suşuna karşı etki gösterdiğini, elde edilen ekstrelerden hiçbirinin *S. epidermidis*, *E. coli* veya *S. cerevisiae* suşlarına karşı aktivite göstermediği bildirilmiştir. Bu türlerden elde edilen ekstreler kimyasal olarak değerlendirildiğinde ise, majör bileşiklerin tanen, flavonoit ve fenolik asitler olduğu belirlenmiştir. Bitkilerde kersitrin, hiperozit ve daha az sıklıkla izokersitrin ile klorojenik asit bulunmuştur. Ayrıca ekstrelerin içeriğinde hiç rutine rastlanmamış ve/veya eser miktarda rastlanmıştır [679].

Romanya'da yetişen *H. humifusum* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ve etanol ekstrelerinin antibakteriyel ve antioksidan etkileri ile kimyasal içeriğinin aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmada; elde edilen ekstrelerin antibakteriyel etkileri, Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 49444, *Listeria monocytogenes* ATCC 19114, *Bacillus cereus* ATCC 11778 suşları ve Gram (-) bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Escherichia coli* ATCC 25922 suşlarına karşı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Deney sonucunda, etanol ekstresinin 0,078 mg/mL ile 1,25 mg/mL arasında, metanol ekstresinin ise 0,15 mg/mL ile 1,25 mg/mL arasında MİK değerleri antibakteriyel etkiye sahip olduklarını; her iki ekstrenin de *B. cereus, P. aeruginosa,*

Escherichia coli ve *S. typhimurium* suşlarına karşı benzer etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Etanol ekstresinin *S. aureus* ve *L. monocytogenes* bakterilerine karşı 0,078 mg/mL MİK değeri ve 0,15 mg/mL MBK değeri ile en iyi antibakteriyel etkiyi gösterdiği belirtilirken, her iki ekstrenin de en az etkili olduğu suşun *S. typhimurium* olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen ekstrelerin kimyasal içeriği, on sekiz polifenolik bileşik kullanılarak optimize edilmiş LC/UV/MS yöntemi ile aydınlatılmış ve ekstrelerde üçü sinnamik asit türevi (gentisik asit, kafeik asit, klorojenik asit), dördü flavonoit glikozit (hiperozid, isokersitrin, rutin, kersitrin) ve biri flavon (kersetin) olmak üzere sekiz polifenolik bileşik tanımlanmış ve miktarları belirlenmiştir. Analiz sonucunda, hiperozit ve izokersitrinin her iki ekstrede de majör bileşik olduğunu, elde edilen etanol ekstresinin bu bileşikleri sırasıyla 229,83 mg/100g ve 106,825 mg/100g miktarlarında içerdiği bildirilmiştir. Diğer flavonoit glikozitler, rutin ve kersitrin, metanol ve etanol ekstrelerinde düşük miktarlarda (sırasıyla 1,1 - 1,4 mg/100g ve 25,78 - 27,08 mg/100g) tespit edilmiştir [613].

Tunus'ta yetişen *H. humifusum* ve *H. perfoliatum* türlerinden elde edilen metanol ekstrelerinin antimikrobiyal etkileri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis ATCC 12228*, *Bacillus subtilis* (çevresel izolat), *Enterococcus faecium* ATCC 19434 gibi Gram (+) ve *Escherichia coli* ATCC 8739, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi Gram (-) bakterilere karşı test edilmiştir. *H. humifusum* en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiş ve en düşük MİK değeri 200 µg/mL olarak *S. epidermidis*'e karşı belirlenmiştir. En yüksek antifungal aktivite ise *H. perfoliatum* ekstresi ile *Candida albicans*'a karşı 250 µg/mL MİK değeri ile gözlemlenmiştir. Çalışmada aynı zamanda, HPLC analizlerinde hiperisin ve hiperforin konsantrasyonları da ölçülmüş ve *H. humifusum*'da sırasıyla 90 mg/g ve 30 mg/g olarak bulunmuştur [680].

Ülkemizde yetişen *H. atomarium* türünün çiçeklerinden elde edilen metanol, kloroform, etil astetat ve su ekstrelerinin antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitelerinin incelendiği çalışmada, elde edilen ekstrelerin Gram (+) bakterilerden *Bacillus cereus* ATCC 11778, *B. subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Metisiline dirençli *S. aureus* ATCC 43300 ve Gram (-) bakterilerden *Agrobacterium tumefaciens* ATCC 33970, *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472, *Enterobacter aerogenes* ATCC

13048, *E. caratovora* ATCC 15390, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* PAO1 türlerine karşı antibakteriyel etkinliği ve *P. aeruginosa* PAO1 suşunun biyofilm oluşumuna karşı etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmada, ekstrelerin 0,42 µg/mL-4,3 mg/mL MİK değerleri ile tüm Gram (+) bakterilere ve Gram (-) *C. violaceum* suşuna karşı etkili olduğu ayrıca, metanol ekstresinin en yüksek oranda (%63) *P. aeruginosa* PAO1 suşunun biyofilm oluşumuna karşı inhibe ettiği bunu %52 ile kloroform ekstresinin izlediği bildirilmiştir. Çalışmada metanol ekstresi ile yapılan HPLC analizinde başlıca flavonoitlerin (−)-epikateşin (2388,93 µg/mL) ve (+)-kateşin (788,94 µg/mL) olduğu, majör fenolik asitlerin ise kafeik asit (277,34 µg/mL) ve klorojenik asit (261,79 µg/mL) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, GK sonuçlarına göre, metanol, kloroform ve etil asetat ekstrelerinde α-pinen majör bileşik olarak sırasıyla %67,05, %62,69, %49,28 oranlarında bulunmuştur [681].

Ekvador Andları'nda yetişen ve çeşitli lokasyonlardan toplanan üç *Hypericum* türünün (*H. laricifolium*, *H. quitense* ve *H. decandrum*) antibakteriyel etki potansiyellerinin araşıtırıldığı çalışmada, elde edilen ekstreler Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC BAA44 suşuna karşı mikrodilüsyon plak yöntemiyle değerlendirilmiş, HPLC yöntemi ile elde edilen kromatogramlar ile antibakteriyel potansiyelin tahmini için bir model geliştirilmiştir. Yapılan *H. laricifolium* ekstreleri yüksek antibakteriyel aktivite göstermiş ve bu aktivite toprak pH'ı ve organik madde miktarı tarafından etkilenebileceği belirtilmiştir. Ancak, geliştirilen model, çalışmadaki diğer türler için geçerli olmamıştır, bu da kimyasal bileşimdeki farklılıklarla açıklanmıştır. *H. laricifolium* türünün IC_{50} değerleri 0,80 ila 6,74 µg/mL arasında değişmiş olup, çoğu örnek yüksek antibakteriyel aktivite sergilerken, *H. quitense* türünde ise IC_{50} değerleri 1,38 ila 8,37 µg/mL arasında değişmiş ve bu tür de çoğu örnekte güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir. *H. decandrum* türü ise IC_{50} değerleri 6,09 ila 28,98 µg/mL arasında değişmiş olup, diğer iki türe kıyasla daha düşük antibakteriyel aktivite sergilemiştir [682].

Brezilya'da yetişen beş farklı *Hypericum* türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan *n*-hekzan ekstrelerinin fırsatçı patojen mantarlar üzerindeki antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Disk difüzyon ve mikrodilüsyon metoduyla yapılan testlerde, *H. carinatum*, *H. linoides* ve *H. myrianthum* türlerinin, özellikle *Cryptococcus neoformans* (MİK ≤ 15,6 µg/mL) ve *Rhodotorula mucilaginosa* (MİK ≤ 62,5 µg/mL) gibi

fırsatçı maya suşlarına karşı güçlü antifungal etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada *Candida glabrata* ve *C. tropicalis* suşlarına karşı MİK değerlerinin 1,9–250 µg/mL arasında değiştiği tespit edilmiştir. *H. myrianthum* ekstresinin, *Rhodotorula mucilaginosa* üzerindeki minimum fungisidal konsantrasyonu (MFK) ise 7,8–15,6 µg/mL olarak rapor edilmiştir. Buna karşılık, *H. polyanthemum* ekstresi, *Candida* türleri üzerinde etkisiz bulunmuştur. Çalışmada yapılan HPLC analizi ile; ekstrelerde yüksek miktarda dimerik floroglusinol türevleri (uliginosin B, japonisin A, hyperbrasilol B) tespit edilmiş, en aktif ekstrelerin bu bileşiklerce zengin olanlar olduğu rapor edilmiştir. Özellikle *H. myrianthum*, uliginosin B (%3,60) ve japonisin A (%7,05) bakımından en yüksek değerlere sahip olmuştur. Ayrıca, *H. linoides* ve *H. carinatum* ekstrelerinde benzofenonlar (karifenon A ve B) ve benzopiranlar (HP1, HP2, HP3) tespit edilmiştir [683].

H. hircinum subsp. *majus* ekstrelerinin flukonazole duyarlı ve dirençli çeşitli *Candida* suşlarına karşı antifungal etkileri araştırıldığı çalışmada; bitkinin metanol, %80 etanol ve su ekstreleri hazırlanarak bu suşlar üzerinde araştırılmıştır. Özellikle metanol ekstresinin *C. parapsilosis* ($MİK_{50}$ = 53,5 µg/mL) suşlarına karşı en yüksek inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, su ekstresi *C. tropicalis* ($MİK_{50}$ = 177 µg/mL) ve *C. glabrata* ($MİK_{50}$= 64 µg/mL) suşlarına karşı da etkili bulunmuştur. HPLC analizleri sonucunda ekstrelerde yüksek miktarda hiperozit, klorojenik asit, neoklorojenik asit, epikateşin ve prokianidin B2 tespit edilmiştir. Metanol ekstresi ayrıca *C. albicans* ($MİK_{50}$= 31,81 µg/mL) ve *C. lusitaniae* ($MİK_{50}$ = 16 µg/mL) suşlarına karşı da güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Ekstrelerin insan deri fibroblastları ve PBMC hücre hatları üzerinde sitotoksisite testi de yapılmış olup, sadece su infüzyonunun sitotoksik olmadığı rapor edilmiştir [684].

And Dağları'nda yetişen yedi farklı *Hypericum* türünün fenolik profili, kimyasal ilişkileri ve antifungal aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada; *H. garciae* türü, *Candida* suşlarına karşı en yüksek antifungal aktiviteyi göstermiştir. *H. garciae*'nin metanol ekstresi, *C. albicans* ($MİK_{50}$ = 5,04 µg/mL) ve *C. lusitaniae* ($MİK_{50}$ = 4 µg/mL) üzerinde en düşük MİK değerleri ile etkili bulunmuştur. Ayrıca, kloroform ekstresi, *C. tropicalis* üzerinde flukonazolden daha yüksek bir aktivite göstermiştir ($MİK_{50}$ = 39,19 µg/mL). LC-MS analizi, *H. garciae*'nin metanol ekstresinde %20 oranında kersetin-3-glukuronid, %15 oranında prosiyanidin B2 ve %13,3 oranında epikateşin bulunduğunu ortaya koymuştur [685].

H. ascyron ve *H. japonicum* türlerinden elde edilen sulu etanol ekstreleri ve bu ekstrelerden elde edilen fraksiyonların *S. aureus*'un NorA çoklu ilaç dışa atım taşıyıcısına sahip olan bir multi ilaca dirençli (MDR) suşuna (SA-1199B) karşı antibakteriyel aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, *H. ascyron* türünün *n*-hekzan fraksiyonu ve *H. japonicum* türünün *n*-butanol fraksiyonunun 128 mg/mL MİK değeri ile test edilen suşa karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, elde edilen tüm fraksiyonların yalnızca ikisinde etki görüldüğünü belirtirken, etkili fraksiyonlar üzerinde ileri çalışmalar ile yeni antibiyotik ajanların keşfedilebileceğine dikkat çekmişlerdir [686]. Li ve arkadaşlarının *H. ascyron* türünün antibakteriyel etki mekanizmasını araştırdıkları çalışmada ise bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu etanol ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi, 3-(4, 5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) testi ile değerlendirilmiş, bakteriyel hücreler üzerindeki antimikrobiyal mekanizmasını doğrulamak için Anneksin V/propidyum iyodür (PI) çift boyama, TUNEL ve DNA merdivenleme analizi gerçekleştirilmiştir. Test edilen tüm suşlara (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Klebsilla pneumoniae* ATCC 10031, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Micrococcus luteus* ATCC 10240) karşı antibakteriyel etkinlik gösteren ekstrenin Gram (+) bakterilere karşı daha etkili olduğu ve *M. luteus* (MİK ve MBK 20 mg/mL olarak ölçülmüştür) başta olmak üzere, *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği, bu etkinin zaman ve doza bağlı olarak arttığı bildirilmiştir. Yapılan testlerde, ekstrenin *M. luteus* suşunun normal yaşam faaliyetlerini sürdürmek için ihtiyaç duyduğu protein sentezini önemli ölçüde bozarak, bu bakterilerin hücre ölümüne yol açtığı, bakteri hücrelerinin apoptoz oranının ekstrenin dozuna bağlı olarak attığı ve ekstrenin bakteri DNA'sını parçalayabildiği ve ekstreyle muamele edilen bakteri hücrelerinde membran potansiyelinin önemli ölçüde kaybolduğu rapor edilmiştir [687]. Li ve arkadaşlarının çalışmalarının devamında, bitkiden elde edilen sulu etanollü ekstreden preperatif HPLC sistemi ile elde edilen fraksiyonların *Micrococcus luteus* suşuna karşı antibakteriyel etkinliği değerlendirilmiş ve en aktif fraksiyon üzerinde ileri çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, elde edilen fraksiyonun *M. luteus* hücrelerinde doz bağımlı bir antiproliferatif etki gösterdiği ve MİK ve MBK değerinin 5 mg/mL olarak hesaplandığı, bakteriyel büyümeyi özellikle eksponansiyel fazdan durağan büyüme fazına kadar önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca önceki çalışmalarının sonuçlarıyla paralel olarak, Anneksin V/PI çift boyaması ile yapılan akış

sitometrisi analizinin sonuçları, elde edilen fraksiyona maruz kalma süresiyle doğru orantılı olarak *M. luteus* hücrelerinde apoptoz oranının arttığı bildirilmiş, bu sonuç TUNEL testi ile de doğrulanmıştır. Fraksiyonun hücre membranı potansiyelini bozabileceği ve bunun da membran aracılı apoptoz yoluyla pro-apoptotik etkiler gösterdiği ve 2,5 mg/mL konsantrasyonda fraksiyon ile muamele edilen *M. luteus* hücrelerinin DNA'sında bozulmaya sebep olduğu da, yapılan agaroz jel elektroforeziyle gösterilmiştir. Çalışmada elde edilen fraksiyonun %90'ını oluşturan iki majör bileşik de izole edilmiş, bunlar kempferol 3-O-b-(200-asetil) galaktopiranozit ve kuersetin olarak tanımlanmıştır [688].

H. scabrum türünün toprak üstü kısımları ile hazırlanan sulu etanol ekstresinden elde edilen etil asetat fraksiyonundan 3-8''-bisapigenin, kersetin, kersetin-3-O-α-L-arabinofuranozit, kersetin-3-*O*-α-L-ramnozit, kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit, kersetin-3-O-β-D-galaktozit, (−)-epikateşin, (+)-kateşin olarak tanımlanmış sekiz fenolik bileşik izole edilmiştir. Yapılan çalışmada, fraksiyonlar ve izole edilen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkileri Gram (+) *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve Gram (-) *Escherichia coli* ATCC 11229 suşlarına karşı değerlendirilmiş, saf bileşiklerden 3-O-α-L-arabinofuranozit ve kersetin-3-O-α-L-ramnozit hariç tüm bileşikler *S. aureus* suşuna karşı aktif olduğu, en aktif bileşiğin ise 12 mm'lik inhibisyon zonu gösteren kersetin olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerden kersetin-3-*O*-β-D-glukopiranozit ve kersetin-3-*O*-β-D-galaktopiranozit, 11 mm'lik inhibisyon zonu oluştururken, 3-8″-bisapigenin ise 5,5 mm'lik bir zona sebep olmuştur. *E. coli* suşuna karşı ise nispeten düşük etki gözlenmiş, bileşiklerden yalnızca kersetin-3-*O*-α-L-arabinofuranozit, kersetin-3-*O*-α-L-ramnozit ve kersetin-3-*O*-β-D-galaktopiranozit sırasıyla 5,5, 8 ve 6,5'mm inhibisyon zonlarıyla aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, test edilen bileşiklerin standart madde Ampisilin ile karşılaştırıldığında orta ve hafif düzeyde aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [689].

Kamerun'da yetişen *H. roeperianum* türünün gövde kabuklarından elde edilen metanol ekstresi, bu ekstreden hareketle elde edilen fraksiyonlar ve bu fraksiyonlardan izole edilmiş on bir saf bileşiğin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır; Yapılan çalışmada, Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, metisiline dirençli *S. aureus* MRSA3 suşları ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 873 ve AG102, *Enterococcus aerogenes* ATCC 13048 ve EA-CM64, *Klebsilla pneumoniae*

ATCC 11296 ve KP55), *Providencia stuartii* ATCC 29916 ve PS2636 ve *Pseudomonas aeruoginosa* PA01 ve PA124 suşlarına karşı çeşitli yöntemlerle antibakteriyel etki incelenmiş; elde edilen total metanol ekstresi ve bundan hareketle elde edilen fraksiyonların, 16-512 µg/mL aralığında değişen MİK değerleri ile test edilen tüm suşlara karşı antibakteriyel gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, izole edilen bileşiklerden diğer on ksanton türevinin aksine, fenilpropanoid yapıdaki 8,8-bis-(dihidrokoniferil) diferulat adlı bileşiğin test edilen suşlar üzerinde 0,5-2 µg/mL aralığında değişen MİK değerleri ile en yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirtilirken; eflux pompası inhibitörleri varlığında bileşiğin bu etkisinin arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, kloksasilin, doksisiklin ve tetrasiklinin aktivitelerinin bu bileşik ile çoklu ilaca dirençli *E. aerogenes* suşuna karşı 64 kat arttığı, bileşiğin bakteriyel hücre içi bileşenlerin sızmasına neden olduğu ve proton ATPaz pompalarını inhibe edebildiği de gösterilmiştir (Demgne ve ark. 2021).

Kamerun ve Afrika'nın diğer bölgelerinde çeşitli etnobotanik kullanımlara sahip *H. lanceolatum* türünün yapraklarıyla hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstreden izole edilen bileşiklerin; *Klebsilla pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* ATCC 6539, *Enterococcus faecalis* ATCC 10541 *Candida lusitaniae* ATCC 200950, *C. krusei* ATCC 6258, *C. albicans* ATCC 2091, *C. neoformans* IP 95026, *Trichophyton ajelloi, T. rubrum* suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmada; friedelin, betulinik asit, 2,2',5,6'-tetrahidroksibenzofenon, allanksanton A, 1,3,6-trihidroksiksanton ve izogarsinol olmak üzere altı bileşik izole edilmiş, bunlardan 2,2',5,6'-tetrahidroksibenzofenon adlı bileşiğin tüm mikroorganizmalar üzerinde 2-8 µg/mL aralığında değişen MİK değeri ile en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görüşmüştür. Ayrıca *H. lanceolatum* türünün total metanol ekstresi de, *Salmonella typi* türüne karşı 16 µg/mL MİK değeri ile diğer mikroorganizmalar üzerindeki etkisine kıyasla daha aktif bulunmuştur [628]. *H. lanceolatum* türünün gövde kabuğuyla hazırlanan metanol ekstresinin antimalaryal potansiyeli ve güvenliği değerlendirilmek üzere biyoaktivite yönlendirilmiş izolasyon yöntemiyle yapılan çalışmada, ekstrenin ve bileşiklerin; çoklu ilaç dirençli *Plasmodium falciparum* W2mef laboratuvar suşu ve bir saha izolatı olan SHF4 suşuna karşı etkileri laktat dehidrogenaz yöntemi ile test edilmiştir. Çalışmada, en aktif fraksiyon olan etilasetat alt fraksiyonundan izole edilen betulinik asit, 2,2',5,6'-tetrahidroksibenzofenon, 5-hidroksi-3-metoksiksanton, 3-hidroksi-5-metoksiksanton ve yapısı aydınlatılamamış bir molekül arasından; 5-

hidroksi-3-metoksiksanton en yüksek aktiviteyi gösterirken (W2mef suşuna karşı, IC_{50}= 3,26 ± 0,08 µM; SHF4 suşuna karşı, IC_{50}=1,43 ± 0,48 µM) , buunu yapısı aydınlatılamamış molekül (W2mef suşuna karşı, IC_{50}=4,26 ± 0,15 µM; SHF4 suşuna karşı, IC_{50}=5,89 ± 0,20 µM) ve betulinik asit izlemiştir (W2mef suşuna karşı, IC_{50}=4,50 ± 1,35 µM; SHF4 suşuna karşı, IC_{50}= 5,60 ± 0,13 µM) [690]. Yapılan bir başka çalışmada ise, *H. lanceolatum* türünün dallarının ve gövde kabuğunun total metanol ekstresinin ve biyoaktivite yönlendirilmiş izolasyon yöntemi ile elde edilmiş bileşiklerin; *P. falciparum* 3D7 suşuna karşı antimalaryal etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada ise diklorometan alt fraksiyonunun en aktif olduğu görülmüş ve bundan hareketle 1,6-dihidroksiksanton, noratiriol, betulinik asit ve ursolik asit izole edilmiştir. Çalışma sonucunda,betulinik asit ve ursolik asitin sırasıyla 2,8 ± 0,8 µg/mL ve 11,8 ± 3,2 µg/mL IC_{50} değeriyle yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [691]. Yapılan bir başka çalışmada ise, *H. lanceolatum*'un etanol ekstresinden elde edilen bazı kimyasal bileşiklerin, *Leishmania donovani* promastigotlarına karşı antipromastigot etkileri ve RAW 264.7 makrofaj hücre hattı üzerindeki sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Ekstrelerden izole edilen bileşikler arasında 2,2',5,6'-tetrahidroksibenzofenon, 5-hidroksi-3-metoksiksanton, betulinik asit, hidrokinon ve 1,3,5,6-tetrahidroksi-4-prenilksanton bulunmaktadır. Bu bileşikler, *Leishmania donovani*'ye karşı test edilmiş ve bileşiklerden 5-asetoksi-2,2',6'-trihidroksibenzofenon en güçlü antileişmanyal etkiyi göstermiştir (IC_{50} = 6,1 µg/mL). Betulinik asit (IC_{50} = 11,4 µg/mL) ve diğer bileşikler de orta düzeyde aktivite sergilemiştir. Ancak hidrokinon bileşiği düşük etkinlik göstermiştir [692].

Birleşik Krallık'ta yetişen *H. revolutum* ssp. *revolutum* (*syn. H. lanceolatum*) ve *H. choisianum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan *n*-hekzan ve diklorometan ekstrelerinden biyoaktivite yönlendirmeli yöntem ile izole edilen 3-hidroksi-1,4,7-trimetoksidibenzofuran ve 4-(3-O-3″)-3″-metilbutenil-6-fenil-piran-2-on isimli dibenzofuran ve piranon yapılarındaki iki bileşiğin; *Staphylococcus aureus* 25923 ve TEtK tetrasiklin efluks proteinine sahip tetrasikline dirençli *S. aureus* XU212, NorA MDR efluks pompasını kodlayan norA genini aşırı eksprese eden *S. aureus* SA-1199B, MsrA makrolid efluks proteinine sahip *S. aureus* RN4220 ve epidemik EMRSA-15, EMRSA-16 suşlarına karşı antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda dibenzofuran yapıdaki bileşiğin, 256 µg/mL MİK değeri ile suşlar üzerinde antibakteriyel etki gösterirken, diğer bileşiğin aktif olmadığı rapor edilmiştir [693].

Etiyopya'da yetişen *H. revolutum* türünün klinikten izole edilen *Salmonella typhi, S. paratyphi, S. typhimurium, Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa, Staphyloccus aureus* ve *Escherichia coli* suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkisi ve bitkinin kimyasal içeriğinin araştırıldığı çalışmada; bitkinin yapraklarıyla hazırlanan sulu metanol ekstresinin *Shigella* türlerine karşı 125 mg/mL ve *P. aeuroginosa* suşuna karşı 250 mg/mL MİK değeri ile antibakteriyel etki gösterdiği, bu etkinin bitkinin içeriğinde bulunan tanenler, flavonoitler ve terpenik bileşiklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir [694]. Yapılan bir başka çalışmada ise, bitkinin yapraklarıyla aynı yöntemle hazırlanan ekstrenin; 250 mg/mL konsantrasyonda, agar kuyu difüzyon testi yöntemi kullanılarak antibakteriyel aktivitesi incelenmiş; *S. typhmurium* ve *S. paratyphi* suşlarına karşı etki göstermezken *Escherichia coli* ve *S. typhi* suşlarına karşı antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır [695].

H. hircinum türünün etanol ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin HIV-1 reverse-transkriptaz ve ribonükleaz H aktiviteleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Ekstreler, farklı fraksiyonlara ayrılmış ve en aktif bileşikler betulinik asit, şikimik asit, klorojenik asit, kersetin, 5,7,3',5'-tetrahidroksiflavonon ve 5,7,3',5'-tetrahidroksiflavonon-7-O-glukozit olarak belirlenmiştir. Özellikle betulinik asit, HIV-1'in revers-transkriptaz ve ribonükleaz H aktivitelerini inhibe etmiş ve efavirenz dirençli mutant revers-transkriptazlar üzerinde de etkili bulunmuştur. Ayrıca, betulinik asidin düşük mikromolar konsantrasyonlarda her iki enzim üzerinde de güçlü inhibitör etki gösterdiği rapor edilirken, flavanon türevleri de ribonükleaz H aktivitesini inhibe edici özellik göstermiştir [696].

H. roeperianum türünün gövde kabuğundan izole edilen bikromonol adlı yeni bir dimerik kumarinin anti-HIV aktivitesi incelenmiştir. İzole edilen bileşik, dirençli mutant suşlar üzerinde test edilmiş ve özellikle A17 ve EFVR mutantlarına karşı, referans ilaç nevirapinden daha güçlü bir etki göstermiştir (EC_{50} = 6,6–12,0 μM). Kloroform ekstresi de HIV-1IIIB'ye karşı yüksek aktivite göstermiştir (EC_{50} = 0,4 mg/mL) ve orta düzeyde sitotoksisiteye sahip olmuştur (CC_{50} = 6 mg/mL) [697].

H. densiflorum, H. ellipticum, H. prolificum, ve *Hypericum punctatum* türlerinin toprak üstü kısımların izole edilen yedi floroglusinol türevi bileşiğin *Staphylococcus epidermidis* RP62A ve ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 35556, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Agrobacterium baumannii* ATCC 17978

ve klinikten izole edilmiş Metisiline *dirençli S. aureus* suşlarına karşı antibakteriyel ve antibiyofilm özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada, izole edilen bileşiklerden beşi Gram (+) bakterileri suşlarına karşı 1,95-7,81 mg/mL MİK ve MBK değerleri ile güçlü antibakteriyel aktivite gösterirken, izole edilen bileşiklerden elliptophenon A ve prolifisin A, test edilen suşlara karşı etki göstermemiştir. Yapılan çalışmada, izole edilen bileşiklerden "3-geranil-1-(2-metilbutanoil)floroglusinol" molekülünün ise özellikle *S. aureus* ve *S. epidermis* suşlarının biyofilm oluşumunu güçlü şekilde inhibe ettiği belirtilmiştir [698].

Brezilya'da yetişen *H. caprifoliatum*, *H. denudatum*, *H. pedersenii* ve *H. polyanthemum* türlerinin *n*-hekzan ekstrelerinin ve bu ekstrelerden izole edilen üç dimerik açilfloroglusinol türevi bileşiğin (uliginosin B, japonisin A ve hiperbrasilol B), Gram (+) bakterilerden *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, vankomisin ara formlu *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. aureus* MLSb, ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922, karbapenemaz üreten *E. coli* (blaNDM), genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *E. coli*, karbapenemaz üreten *Klebsilla pneumoniae* (blaKPC) ve çoklu ilaca dirençli *Agrobacterium baumanii* suşlarına karşı disk difüzyon testi kullanılarak *in vitro* antibakteriyel etkinliğinin araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, ekstre ve bileşiklerin Gram (-) bakteri suşlarına karşı etkisiz olduğu gözlenirken, ekstrelere karşı en hassas suşlar Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. aureus* MLSb olmuştur. Bu suşlar için için en iyi MİK değerleri *H. austrobrasiliense* (31,3 mg/mL ve 15,6 mg/mL)*, H. caprifoliatum* (31,3 mg/mL ve 7,8 mg/mL) *ve H. pedersenii* (62,5 mg/mL ve 125 mg/mL) ekstreleri ile elde edilirken, uliginosin B ve hiperbrasilol B bileşiklerinin ise test edilen suşlardan *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. aureus* MLSb dirençli suşlarına karşı en düşük MİK değerlerini (31,3 mg/mL) gösterdiği rapor edilmiştir [699].

Birleşik Kırallık'ta yetişen *H. acmosepalum* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ve kloroform ekstrelerinden izole edilmiş hiperenon A ve hipersalin B bileşiklerinin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, klinikten izole edilmiş *S. aureus* XU212, Epidemik Metisiline dirençli *S. aureus* suşları EMRSA-15 ve EMRSA-16, NorA çoklu ilaç direnci efluks pompasına sahip *S. aureus* SA-1199B, MsrA makrolid efluks pompasına sahip *S. aureus* RN4220, *M. bovis* BCG ATCC 35734 suşlarına karşı *in vitro*

antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Çalışmada, izole edilen ve hiperenon A ve hipersalin B olarak tanımlanan iki bileşiğin, özellikle metisiline dirençli ve çoklu ilaca dirençli (MDR) *S. aureus* suşlarına karşı güçlü antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir. Hiperenon A ve hipersalin B, sırasıyla 2-128 mg/L ve 0,5-128 mg/L aralığında MİK değerleriyle antistafilokokal aktivite sergilemiştir. Özellikle hiperenon A, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ve *M. bovis* BCG suşlarına karşı bakteriyostatik potansiyeli göstermiştir, ancak her iki bileşik de *Escherichia coli* üzerinde bakteriyostatik bir etki göstermemiştir. Çalışma, *S. aureus* NorA efflux mekanizmasını aşırı ifade eden MDR suşları karşısında her iki bileşiğin de güçlü antibakteriyel etki sağladığını vurgulamıştır. Ayrıca, hiperenon A'nın, *M. tuberculosis*'in peptidoglikan biyosentezinde rol oynayan MurE enziminin aktivitesini doza bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulguların, Mur ligaz enzimlerini hedef alan yeni antibakteriyel bileşiklerin geliştirilmesi için umut verici bir başlangıç noktası sunabileceği bildirilmiştir. Genel olarak, bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi, *S. aureus*, *M. tuberculosis* H37Rv ve *M. bovis* BCG'ye karşı etkili bulunmuştur [700].

H. beanii türünün toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan diklorometan ekstresinden, 1,5-dihidroksi-2-(2'-metilpropionil)-3-metoksi-6-metilbenzen ve 1,5-dihidroksi-2-(2'-metilbutanoil)-3-metoksi-6-metilbenzen isimli iki açilfloroglusiol bileşiği, 5:2 oranında bir karışım halinde izole edilirken; 1,7-dihidroksiksanton, stigmasterol, kateşin ve şikimik asit de saf halde izole edilmiştir. İzole edilen saf bileşikler ve açilfloroglusinol türevleri karışımının *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, TetK tetrasiklin dışa atım proteinini içeren tetrasiklin dirençli *S. aureus* XU212, NorA MDR dışa atım pompasını kodlayan norA genini aşırı eksprese eden *S. aureus* SA-1199B, MsrA makrolid dışa atım proteinini içeren *S. aureus* RN4220 suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, sırasıyla 16–32 μg/mL ve 128–256 μg/mL aralıklarında MİK değerleri ile açilfloroglusinol türevleri karışımının ve 1,7-dihidroksiksanton bileşiğinin çoklu ilaca dirençli *S. aureus* suşlarına karşı antibakteriyel etkinli oldukları rapor edilmiştir [701].

Brezilya'da yetişen *H. polyanthemum* türünün süperkritik sıvı ekstraksiyonu yöntemiyle elde edilen ekstresinin ve bu ekstreden izole edilen bileşiklerin *Trichomonas vaginalis* üzerindeki antiprotozoal aktivitelerinin incelendiği çalışmada, HP1 adlı benzopiran türevinin hem metronidazol duyarlı hem de dirençli *T. vaginalis* izolatları

üzerinde en yüksek aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir. Disk difüzyon metoduyla yapılan testlerde, HP1'in 250 µg/mL konsantrasyonda metronidazol dirençli izolat üzerinde %47'lik bir canlı trofozoit oranı ile etkili olduğu, ayrıca düşük doz metronidazol ile birlikte kullanıldığında bu etkinin %23'e kadar düştüğü kaydedilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan testlerde, HP1'in 226,50 µM IC_{50} değeri ile *T. vaginalis* trofozoitleri üzerinde etkili olduğu, izole edilen diğer bileşiklerin ise daha düşük antiprotozoal aktivite sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca, HP2 adlı benzopiran türevinin ve uliginosin B'nin sitotoksik olduğu ancak HP1'in memeli hücrelerinde sitotoksisite göstermediği rapor edilmiştir [172].

H. revolutum bitkisinin yaprak ve dallarından izole edilen yedi antifungal kromenil ketonlar ve bunların pentasiklik dimerleri incelenmiştir. Bitkiden izole edilen iki yeni 2H-1-benzopiranil keton (1 ve 2) ve üç yeni pirano[3,2-c :4,5,6-de']di[1]benzopiranil diketonu (3, 4a/4b, ve 5) antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle 1 ve 2 numaralı bileşikler, Uliginosin B ve sarothalen B'ye yapısal olarak benzer bulunmuş, ayrıca bu bileşiklerin *Cladosporium cucumerinum* üzerinde belirgin bir fungisidal etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak, izole edilen diğer dimer bileşiklerin (3, 4a/4b, ve 5) antifungal aktivite göstermediği tespit edilmiştir [702].

Sardunya Adası'nda yetişen *H. scruglii* bitkisinden izole edilen prenillenmiş floroglisinol türevlerinin HIV-1 replikasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bitkiden izole edilen üç floroglisinol türevi, *Herpes simplex* tip-1 virüsünün replikasyonunu inhibe eden potansiyel bileşikler olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen 3-(13-hidroksigeranil)-1-(2'-metilbutanoil)floroglisinol adlı bileşik, *H. simplex* tip-1 revers-transkriptaz ilişkili DNA polimeraz ve ribonükleaz H aktivitelerini inhibe etmiştir. Ayrıca bu bileşikler, *H. simplex* tip-1 entegraz aktivitesini de engelleyerek *H. simplex* replikasyonunu hücre bazlı deneylerde inhibe etmeyi başarmıştır [703].

Nepal'de virüs kaynaklı olabilecek hastalıkların tedavisinde etnobotanik kullanımları bilinen üç *Hypericum* türünün (*H. cordifolium*, *H. elodeoides* ve *H. uralum*) metanol ekstrelerinin üç memeli virüsüne karşı (*Herpes simplex*, Sindbis Virüsü ve Poliovirüs) antiviral etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada; *H. cordifolium* ve *H. uralum* türlerinden hazırlanan ekstrelerin antiviral etkinlikleri gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, *H. cordifolium* türünün ekstresi Sindbis Virüsü suşuna karşı 100 µg/mL ve *H. simplex* suşuna karşı 50 µg/mL konsantrasyonlarda karanlık ortamda antiviral etki

gösterirken, *H. uralum* türünden hazırlanan ekstre Sindbis Virüsü, Polio ve *H. simplex* suşlarına karşı sırasıyla 200 µg/mL (UV-A ışık altında), 100 µg/mL (UV-A ışık altında), ve 200 µg/mL (görünür ışık altında) konsantrasyonlarda antiviral etki göstermiştir [704].

Brezilya'nın güneyinde yetişen *H. connatum* türünün , *Herpes simplex* virüsü tip 1 (HSV-1) üzerinde antiviral etkileri araştırılmıştır. Bitkinin *n*-hekzan ve metanol ekstrelerinden izole edilen bileşikler arasında floroglisinol türevleri ve flavonoitler (amentoflavon, luteoforol, hiperozit, guaijaverin) yer almıştır. Yapılan antiviral testlerde, metanol ekstresinden izole edilen luteoforol, HSV-1'in sitopatik etkisini inhibe etmiş ve viral titreyi azaltmıştır. Luteoforol, HSV-1 KOS ve VR733 (ATCC) suşları üzerinde sırasıyla 2,94 ve 3,18 $\log_{10}$ viral titre azalışı göstermiştir. Hekzan ekstresinden izole edilen hiperbrasilol B ise orta düzeyde antiviral aktivite göstermiştir (1,08–1,58 log $\log_{10}$ titre azalışı). Ayrıca, amentoflavon da benzer bir şekilde 1,58–1,92 log $\log_{10}$ viral titre azalışı sağlamıştır [705].

2.4.6. Diğer Farmakolojik Etkiler

Yukarıda bahsi geçen çeşitli farmakolojik etkilerin yanı sıra, şu ana kadar yapılmış çalışmalar ile pek çok *Hypericum* türünün antidiyabetik, analjezik, antienflamatuar, kardiyoprotektif, nefroprotektif, sitotoksik ve antiproliferatif özellikleri kanıtlanmıştır.

Bu çalışmalar, Tablo 2-3'de özetlenmiştir.

Tablo 2-3 : *Hypericum* Türlerinin Diğer Farmakolojik Etkileri

Bitkinin Adı	Bitkinin Çalışılan Kısmı/ İzole edilen Bileşlik	Çalış-manın Türü	Çalışmanın Sonucu	Ref.
			Antidiyabetik/Antiobezite	
H. ascyron	TB / Etil asetat ve metanol kempferol ve ursolik asit	*in vitro & in vivo*	Yapılan çalışmada; etil asetat ekstresi ve metanol ekstreleri alfa-glukozidaz enzimini sırasıyla 755,8 µg/mL ve 151,47 µg/mL IC_{50} değerleri ile, rat intestinal alfa-glukozidaz enzimini ise sırasıyla 703,78 µg/mL 1142,68 µg/mL IC_{50} değeri ile inhibe ettiği bildirilmiştir. İzole edilen bileşikler arasında Kempferol'ün alfa-glukozidaz enzimi için IC_{50} değeri 61,83 µM, rat intestinal alfa-glukozidaz enzimi için ise 59,54 µM olarak tespit edilmiştir. Ursolik asidin alfa-glukozidaz enzimi üzerindeki IC_{50} değeri ise 1,78 µM olarak ölçülmüştür. Alloksan ile indüklenmiş diyabetik farelerin 8 gün boyunca etil asetat ve metanol ekstreleri ile ayrı ayrı 500 mg/kg/gün tedavisi sonucunda ise, serumdaki kan şekeri seviyesinde anlamlı bir azalma, total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde düşüş ve oksidatif stres ile dokularda MDA seviyesinin azaldığı ve SOD seviyesinin hafifçe arttığı gözlenmiştir.	706
H. attenuatum	TB / etanol (%62)	*in vivo*	Çalışmada, ekstre ile beş hafta tedavi edilen tip 2 diyabetli farelerde hipoglisemik etkiler göstermiştir. Ekstre, karaciğerde glikojen depolanmasını artırmış, insülin direncini azaltmış ve enflamasyonu baskılamıştır. Ekstrenin, AMPK (AMPK aktivasyon) ve PI3K/Akt sinyal yolaklarını aktive ederek, GLUT4, PPARα, PPARγ gibi proteinlerin ekspresyonunu artırdığı; dolayısıyla glikoz alımını artırdığı ve glikojen sentezini teşvik ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişiklikler gözlenmiştir.	707
H. attenuatum	TÜK / fenoliklerce zengin ekstre	*in vitro & in vivo*	Elde edilen ekstre, KK-Ay farelerinde ve L6 kas hücrelerinde antidiyabetik etkiler göstermiştir. Ayrıca, farelerde hepatik steatozu ve pankreas dokusundaki insülin pozitif beta hücrelerinin korunmasını iyileştirmiştir. Serum lipit profili (trigliserit, total kolesterol, LDL) iyileşmiş ve HDL seviyeleri artmıştır. *In vivo* olarak, ekstre; hiperglisemi, obezite, glikoz toleransı ve hiperinsülinizm gibi diyabetik belirtileri iyileştirmiştir. *In vitro* olarak ise, HA-PRE, L6 kas hücrelerinde glikoz alımını artırmıştır. Bu etkiler, AMPK/PI3K/Akt/GSK3β sinyal yolaklarının aktivasyonu ve GLUT4, PPARα, PPARγ gibi proteinlerin ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir.	708
H. attenuatum	TÜK / etanol (%62); astragalin, guaijaverin ve kersetin	*in vitro & in silico*	İzole edilen flavonoitler alfa-glukozidaz enzimini sırasıyla 33,90 ± 0,68 µM, 17,23±0,75 µM ve 31,90±0,34 µM IC_{50} değeriyle inhibe ettiği, ayrıca; üç bileşiğin de alfa-glukozidaz ile etkileşime girerek enzimin konformasyonunda değişikliklere neden olduğunu airesel dikroizm analizi ile gösterilirken, bu bileşiklerin alfa-glukozidazın aktif bölgesine bağlanabileceğini ve bu bağlanmanın hidrojen bağlarıyla desteklendiği moleküler yerleştirme (docking) yöntemi ile ortaya konmuştur. Ayrıca, izobolografik analiz, iki bileşiğin düşük konsantrasyonlarda bir araya geldiğinde sinerjistik bir alfa-glukozidaz inhibitör etkisi oluşturduğunu göstermiştir. Özellikle, kersetin ile guaijaverin veya astragalin kombinasyonu en güçlü sinerjistik etkiyi sağlamıştır.	709

H. henryi	TÜK / metanol	*in vitro*	Elde edilen ekstre, deksametazon ile indüklenen insülin direnci modeli üzerinde test edilmiştir. 100 µg/mL konsantrasyonunda, glukoz tüketimini %82,9 oranında artırmış, ancak hücre canlılığı %51,0 olarak ölçülmüştür, bu da bu konsantrasyonda toksik etkilere işaret etmektedir. Daha düşük konsantrasyonlarda (50 ve 25 µg/mL), glukoz tüketimi daha yüksek olduğu ve hücre canlılığı daha iyi korunduğu görülmüştür.	710
H. laricifolium	YP / metilen klorür ve %70 metanol ekstresi	*in vitro*	Metanol ekstresi, alfa-glukozidaz (IC_{50} = 56,6 µg/mL), aldoz redüktaz (IC_{50} = 3,3 µg/mL), DPPH (IC_{50} = 42,5 µg/mL) ve ABTS (IC_{50} = 14,4 µg/mL) üzerinde güçlü inhibitör etkiler göstermiştir. Ekstrenin içeriğinde bulunan kersetin en güçlü aktiviteye sahip olup, IC_{50} değerleri alfa-glukozidaz için 15,9 µM, aldoz redüktaz için 2,5 µM, DPPH için 0,33 µM ve ABTS için 0,33 µM olarak belirlenmiştir. Bu molekülü kempferol izlemiş, IC_{50} değerleri alfa-glukozidaz için 9,7 µM, aldoz redüktaz için 326,4 µM, DPPH için 191,8 µM ve ABTS için 48,2 µM olarak belirlenmiştir.	711
H. olympicum	TÜK / metanol (%80)	*in vitro*	Elde edilen ekstre, *in vitro* sindirim simülasyonu sonrasında antidiyabetik ve antioksidan aktivitelerinde artış göstermiştir. Ekstrenin, alfa-glukozidaz ve alfa-amilaz enzimlerini inhibe ettiği (alfa-glukozidaz için en yüksek inhibitör aktivite post gastrik fraksiyonunda %40,28, alfa-amilaz için en yüksek inhibitör aktivite post gastrik fraksiyonunda %89,11) ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumunu baskıladığı (en yüksek inhibitör aktivite post gastrik fraksiyonunda %95,03) belirlenmiştir. Ayrıca, ekstrede HPTLC yöntemi ile analizi yapılan fenolik bileşiklerin (klorojenik asit, rutin, hiperosit, izokversitrin) biyoyararlanımının arttığı gözlemlenmiştir.	712
H. scabrum	TÜK / etanol (%70)	*in vivo*	Ekstrenin, yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda serum trigliserit, toplam kolesterolve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesini arttırdığı görülmüştür. 300 mg/kg dozundaki ekstre, lipit profili üzerindeki etkiler açısından en yüksek etkinliği göstermiştir. Ayrıca ekstre ile tedavi edilen sıçanlarda, obeziteye bağlı lipit profili bozukluklarının iyileştiği sıçanların vücut ağırlığını önemli ölçüde azaldığı görülmüştür.	713
H. scabrum	TÜK / metanol	*in vitro*	Ekstrenin alfa-glukozidaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi 94,09 ± 0,04 µg/mL IC_{50} değeri ile bulunmuştur.	714
H. silenoides ***H. philonotis***	TÜK / su TÜK / *n*-hekzan, diklorometan ve metanol ekstreleri	*in vivo*	*H. silenoides* ve *H. philonotis* bitkilerinin diklorometan ve su ekstreleri, kafein diyeti ile beslenen erkek Wistar sıçanlarındasıçanlarında vücut ağırlığında ve serum glukoz seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olmuştur. *H. silenoides* türünün diklorometan ekstresi (IC_{50} = 262,79 ± 0,09 mg/mL) ve su ekstresi (IC_{50} = 403,70 ± 0,08 mg/mL) pankreatik lipaz aktivitesini inhibe etmiştir. Her iki bitkinin sulu ekstreleri toplam kolesterol, trigliseritler ve HDL kolesterol seviyelerinde azalma sağlamıştır. HPLC analiziyle klorojenik asit, rutin, kersetin ve hiperforin gibi bileşikler tespit edilmiştir.	715
H. subsessile	Hipersamp-sonon P	*in vitro*	Bileşiğin çeşitli konsantrasyonlarda 3T3-L1 fare preadiposit hücreleri etkileri incelenmiş; adipogenez inhibisyonu doza bağlı olarak arttığı, 20µM konsantrasyonda maksimum inhibisyonun (%75) görüldüğü, PPARγ ve FABP4'ün ekspresyonunu aşağı yönde regüle ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, bileşiğin LKB1-AMPK sinyal yolunun aktivasyonu üzerinden etki gösterdiği ileri sürülmüştür.	716

Analjezik ve Antienflamatuar Etkileri				
H. ascyron	TB / etanol (%60)	*in vitro*	Ekstre, 100 µg/mL konsantrasyonda, mast hücrelerinden histamin salınımını %89 oranında inhibe etmiştir. Ayrıca, RAW 264.7 makrofaj hücre hattında NO üretimini inhibe edici etkisi test edilmiş ancak %50'nin üzerinde bir inhibisyon gösterilmemiştir (100 µg/mL konsantrasyonda etksisiz).	717
H. ascyron	TÜK / metanol	*in vitro & in vivo*	Hazırlanan ekstre, farelerde partikül madde ile indüklenen hava yolu enflamasyonu modelinde test edilmiştir. Ekstre, 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında oral olarak uygulandığı çalışmada, ekstrelerin NO üretimini inhibe ettiğini ve pro-enflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-17, MIP-2) mRNA ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. Ayrıca, ekstre NFκB ve MAPK yolaklarını baskılayarak enflamatuar yanıtı azaltmıştır. bronkoalveoler lavaj sıvısı ve ve akciğer dokusunda enflamatuar hücre infiltrasyonunu da önemli ölçüde azaltmıştır.	718
H. ascyron	ÇÇ / metanol; sekiz poliprenillenmiş açilfloroglusinol türevi	*in vitro*	Ekstre, insan nötrofil elastaz aktivitesini önemli ölçüde inhibe etmiştir. Ekstrede bulunan sekiz poliprenillenmiş açilfloroglusinol türevi bişelik, IC_{50} değerleri 2,4 ile 19,9 µM arasında değişen güçlü inhibisyon ve enzime nonkompetitif bağlanma özellikleri göstermiştir.	581
H. attenuatum	TÜK / metanol (%62) ekstresi ve fraksiyonları	*in vitro & in vivo*	Bitkiden elde edilen etil asetat fraksiyonu, LPS ile indüklenen RAW264.7 makrofaj hücrelerinde enflamasyonu inhibe etmiş ve nitrik oksit üretimini, 300 µg/mL konsantrasyonda %64,60 oranında baskılamıştır. Bu etkinin, TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretiminin, NF-κB ve MAPK gibi yolaklarının doza bağlı olarak baskılanmasıyla elde edildiği gösterilmiştir. Ekstre ayrıca, dekstran sülfat sodyum ile indüklenen farelerde ülseratif kolit modelinde vücut ağırlığı kaybını azaltmış, kolon uzunluğunu korumuş ve enflamasyonu azaltmıştır. HPLC analizi, ekstreden izole edilen bileşiklerin özellikle hiperozit, kersetin ve rutşn gibi flavonoitler olduğunu göstermiş, etkinin bu moleküllerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.	719
H. brasiliense	YP / flavonoit ve ksantonlarca zengin ekstre	*in vivo*	Bitkiden elde edilmiş ekstre, sıçanlarda karragenin ile indüklenen pati ödemi modelinde test edilmiştir. Ekstre, 500 mg/kg dozunda üçüncü saatte ödemi %31,25 oranında azaltmıştır. Ancak, 50 mg/kg dozunda %53,13 oranında ödem inhibisyonu gözlemlenmiştir. Deksametazon ile tedavi edilen grupta granulomatöz doku oluşumu %6,6 oranında azalmıştır. Asetik asit ile indüklenen abdominal kıvranma testinde %46,4 inhibisyon sağlamış ve bu sonuç indometazin ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Ayrıca, sıcak plaka testinde 50 mg/kg dozda hayvanların gecikme süresini %42,4 ila %68,1 oranında artırmıştır.	720
H. canariense H. glandulosum	TÜK / su TÜK / metanol ve fraksiyonları	*in vivo*	*H. canariense* ve *H. glandulosum* türlerinin infüzyon, metanol ekstresi ve fraksiyonlarının incelendiği çalışmada; asetik asitle indüklenmiş kıvranma testinde, *H. canariense* metanol ekstresi 1000 mg/kg dozda %32,53, kloroform fraksiyonu 500 mg/kg dozda %39,02 inhibisyon sağlamıştır. *H. glandulosum* metanol ekstresi ve kloroform fraksiyonu ise benzer şekilde ağrı yanıtını inhibe etmiştir (sırasıyla, %36,33, %27,85). Formalin testinde, *H. canariense* ve *H. glandulosum* metanol ekstreleri	721

			ve kloroform fraksiyonları %24,1 ile %63,7 arasında ağrı yanıtını inhibe etmiştir. Tetradekanoilforbol asetat ile indüklenmiş kulak ödemi testinde ise *H. canariense* metanol ekstresi 1 mg/kulak dozunda %76,38, *H. glandulosum* metanol ekstresi ise %49,28 inhibisyon sağlamıştır.	
H. capitatum* Choisy *var. capitatum	ÇÇ / metanol	*in vitro & in vivo*	Bitkinin farklı dönemlerde toplanmış farklı kısımlarıyla hazırlanan on metanol ekstresi arasından çiçeklenme döneminde toplanan çiçeklerden elde edilen ekstre, enflamasyona bağlı oksidatif stres belirteçlerini (TOS, TBARS ve CRP seviyeleri) azaltmada en etkili sonuçları göstermiştir. Bu ekstre, serbest radikalleri nötralize etme konusunda yüksek antioksidan aktivite sergilemiş ve enflamasyonu baskılamakta en başarılı olan ekstre olarak belirlenmiştir. Çalışmada, turpentin yağı ile indüklenen enflamasyon modelinde, WBC sayısı, nötrofiller ve serum nitrik oksit seviyelerinde azalma, aynı zamanda total oksidatif durum ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) seviyelerinde doza bağlı olarak azalma gözlenmiştir. HPLC analizi, ekstrenin özellikle rutin açısından zengin olduğunu göstermiştir.	722
H. empetrifolium	3-geranil-1-(2'-metilpropanoil)floroglusinol ve 3-geranil-1-(2'-metilbutanoil) floroglusinol	*in vitro*	Bitkiden izole edilen 3-geranil-1-(2'-metilpropanoil)floroglusinol bileşiği, COX-1 enzimini 6,0 µM IC_{50} değeri ile ve 5-LOX enzimini 2,2 µM IC_{50} değeri ile inhibe etmiştir. COX-2 üzerinde ise 29,9 µM IC_{50} değeri ile daha az etkili olmuştur. 3-geranil-1-(2'-metilbutanoil) floroglusinol bileşiği ise COX-1 enzimini 26,2 µM IC_{50} değeri ile ve 5-LOX enzimini 5,8 µM IC_{50} değeri ile inhibe etmiştir. Bu bileşiklerin COX-1 ve 5-LOX üzerinde güçlü inhibisyon etkileri olduğu gösterilmiştir.	723
H. empetrifolium				
H. empetrifolium	TÜK / metanol (%95)	*in vivo*	Hazırlanan ekstre, doza bağlı olarak sıçanlarda karrageenan ile indüklenen pati ödemi modelinde %77,4'e kadar ödem inhibisyonu (100 mg/kg dozunda) sağlamıştır.	724
H. gentianoides	TÜK / etanol (%95)	*in vivo*	Elde edilen ekstre; MDR1a geni inaktive edilmiş MDR1a$^{-/-}$ farelerde, 4,8 mg/kg/gün dozunda oral uygulanmış ve kolit semptomlarının başlamasını önemli ölçüde geciktirmiştir. MPO aktivitesi %47,2 oranında azalmış, nötrafil infiltrasyonu %60 oranında azaltılmıştır. TNF-α, G-CSF ve KC gibi pro-enflamatuar sitokinlerin serum seviyelerinde %30-40 arası düşüşler gözlemlenmiştir.	725
H. grandifolium	TÜK / metanol ve fraksiyonları	*in vivo*	Tetradekanoilforbol asetat ile indüklenen kulak ödeminde metanol ekstresi 1 mg/kulak dozunda %65,4; kloroform fraksiyonu ise %63,8 inhibisyon sağlamıştır. Karrageenan ile indüklenen pati ödeminde ise metanol ekstresi 1000 mg/kg dozunda %27,5 inhibisyon sağlamıştır. Ayrıca, HPLC-MS analizi ekstrede bulunan hiperforin, kersetin, kersitrin ve hiperozit varlığını göstermiştir.	436
H. hookerianum	Hiperisin	*in vitro*	Bitkiden izole edilen hiperisin, RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde LPS ile indüklenen enflamasyon modeli üzerinde test edilmiştir. Hiperisin, 5 µM ile 320 µM konsantrasyonları arasında NO üretimini doz bağımlı olarak inhibe etmiştir. IC_{50} değeri 67,62 µM olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, iNOS, COX-2, TNF-α, IL-1β ve IL-6 mRNA ekspresyonlarını anlamlı derecede baskılamıştır.	726

H. laricifolium	TÜK / etil asetat fraksiyonu; kafeik asit ve kersetin türevleri	*in vitro*	Bitkiden izole edilen bileşikler, COX-1 ve COX-2 enzim aktivitesi üzerinde test edilmiş, Kersetin , COX-1 enzimini %44 oranında (200 µM) inhibe etmiştir. Kafeik asit esterleri COX-1 enzimini %52 oranında (1000 µM) inhibe etmiştir. Kafeik asit ise COX-2 enzimini %32 oranında (100 µM) inhibe etmiştir.	727
H. monogynum	ÇÇ / metanol ve ekstreden izole edilen 11 bileşik	*in vitro*	Ekstreden izole edilen flavonoit türevleri polisiklik poliprenillenmiş açilfloroglusinol türevlerinin COX-2 enzimini inhibe etme potansiyeli araştırılmış; flavonoit türevleri (özellikle kersetin-3-(6''-O-kafeil)-β-3-D-galaktozit) IC_{50} değerleri 0,220 ± 0,006 µM ile 0,265 ± 0,024 µM arasında değişen güçlü inhibisyon göstermiştir. Moleküler docking analizleri, kersetin-3-(6''-O-kafeil)-β-3-D-galaktozit'in COX-2'nin hidrofobik kanalında bağlandığını ve katalitik bölgeye doğru yönlendirildiğini göstermiştir. floroglusinol türevleri ise COX-2 üzerinde etkili bulunmamıştır (IC_{50} > 20 µM).	728
H. patulum	YP / etanol (%95); Spirohiperton A-B	*in vitro & in vivo*	Bitkinin ekstresi ve izole edilen Spirohiperton A-B bileşikleri, HaCaT insan keratinosit hücrelerinde TNF-α inhibitör aktivitesi göstermiştir, ancak en düşük IC_{50} değeri Spirohiperton B'de görülmüştür(metanol ekstresi için IC_{50} = 12,5 µM, Spirohypertone A için IC_{50} = 9,6 µM). Spirohypertone B, IC_{50} = 2,8 µM ile en güçlü TNF-α inhibitör aktivitesini göstermiştirirken; TNF-α ve aktinomisin D ile birlikte inkübasyonla indüklenen L929 fare fibroblast hücrelerini ölüme karşı koruyabilme yeteneği olduğu bulunmuştur. *İn vivo* deneylerde ise, imikimod ile indüklenmiş psoriazis murin modelinde, 10 mg/kg etanol ekstresi, Spirohiperton A ve B ile yapılan tedavilerde, cilt kalınlığı ve eritemde azalmalar gözlenmiş, ancak bu etkiler benzer şekilde Spirohiperton B ile tedavi edilen grupta daha kuvvetli görülmüştür.	729
H. perforatum	TÜK / ticari ekstre (Safamood, Atos pharma)	*in vivo*	Hazırlanan ekstre, sıçanlarda karrageenan ile indüklenen pati ödemi modelinde 50-300 mg/kg dozlarında %53,7 ile %75,3 arasında değişen ödem inhibisyonu sağlamıştır. Sıcak plaka testinde, 25 mg/kg dozunda %50,2, 50 mg/kg dozunda %44,0, 100 mg/kg dozunda %45,7 oranında analjezik etki göstermiştir. Kuyruk elektrik stimülasyonu testinde 50-300 mg/kg dozlarında %16,1 ile %37,7 arasında değişen analjezik etkiler gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, kapsaisin ile indüklenen pati yalama modelinde ve asetik asit ile indüklenen abdominal writhing modelinde ekstre anlamlı bir etki göstermemiştir. Ayrıca, mide ülseri üzerine etkilerin incelendiği çalışmalarda, ekstre, mide asidi sekresyonunu %17 oranında azaltmış, ancak indometazin kaynaklı gastrik mukozal lezyonları doz bağımlı olarak arttırmıştır.	730
H. perforatum ***H. triquetrifolium***	TÜK / metanol	*in vitro*	Üç *Hypericum* türünün ekstresinin, insan lökosit myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi üzerindeki etkilerinin değerlendiğildiği çalışmada, *H. perforatum* ekstresi, MPO'nun klorinleme aktivitesini %44,1 (40 µg/mL) oranında inhibe etmiştir. *H. perforatum* ve *H. triquetrifolium* ekstreleri de daha az da olsa, benzer konsantrasyonlarda MPO aktivitesini konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etmiştir. Ayrıca, MPO'nun peroksidatif aktivitesi üzerinde her üç ekstrenin de kontrolle kıyaslanabilir etkileri olduğu, ancak *H. empetrifolium* ekstresinin en yüksek aktiviteyi gösterdiği belirtilmiştir.	731

H. perforatum H. gentianoides	TÜK / etanol (%95)	*in vitro*	*H. perforatum* ve *H. gentianoides* etanol ekstreleri, 10 µg/mL konsantrasyonda LPS ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında PGE2 ve NO üretimini önemli ölçüde (%30'dan daha fazla) inhibe etmiştir. LC-MS analizi, *H. perforatum* ekstresinde psödohiperisin, amentoflavon, kersetin ve klorojenik asit gibi bileşiklerin bulunduğunu göstermiştir. *H. gentianoides* ekstresinde ise uliginosin A gibi açilfloroglusinol bileşikleri bulunmuştur. Bu bileşiklerin, ekstrenin sahip olduğu antienflamatuar potansiyelini önemli ölçüde katkı sağladığı öne sürülmüştür.	732
H. polyanthemum	TÜK / Uliginosin B	*in vivo*	Uliginosin B, farelerde sıcak plaka testinde antinosiseptif etkiler göstermiştir. Morfin ile sinerjistik bir etki oluşturmuş, amitriptilin ve klonidin ile additif bir etki göstermiştir. Uliginosin B'nin ED_{50} değeri 11,67 mg/kg olarak belirlenmiştir. Morfin ile kombinasyon halinde uygulandığında, sinerjistik etki nedeniyle dozların daha düşük olduğu görülmüştür (ED_{50} = 5,39 mg/kg). Bu kombinasyonlar ayrıca motor fonksiyonları olumsuz etkilememiştir.	733
H. reflexum	TÜK / su TÜK / metanol ve fraksiyonları	*in vivo*	Asetik asitle indüklenmiş kıvranma testinde, metanol ekstresi ve kloroform fraksiyonu %31,4 ile %37,3 arasında inhibisyon sağlamıştır. Formalin testinde, metanol ekstresi ve kloroform fraksiyonu her iki fazda da %24,1 ile %63,7 arasında ağrı yanıtını inhibe etmiştir. Tetradekanoilforbol asetat ile indüklenmiş kulak ödemi testinde ise metanol ekstresi 1 mg/kulak dozunda %69,6 inhibisyon sağlamıştır.	734
H. revolutum	YP / metanol (%80)	*in vivo*	Ekstrenin 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarıyla tedavi edilen Swiss albino farelerde yapılan testlerde, sıcak plaka yönteminde 120 dakika sonra sırasıyla %200,8, %200 ve %245,4 artış ile ağrı yanıt süresi uzamıştır. Asit-indüklenmiş kıvranma testinde ise %62,4, %47,1 ve %55,3 inhibisyon sağlanmıştır. Karrageenan ile indüklenen pati ödemi testinde, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında sırasıyla %63,4 ve %51,5 ödem inhibisyonu gözlenmiştir.	735
H. revolutum subsp. keniense	YP / metanol YP / su	*in vivo*	Bitkiden elde edilen metanol ve su ekstreleri, karragen ile indüklenmiş akut enflamasyona sahip Swiss albino farelerde analjezik ve antienflamatuar etkiler göstermiştir. Su ekstresinin 250 mg/kg dozunda %44,92'ye kadar ağrı inhibisyonu sağladığı, metanol ekstresinin ise aynı dozda %37,02'lik bir etki gösterdiği ölçülmüştür. Antienflamatuar etkinlik için, ekstrelerin farelerdeki ödem inhibisyonu üzerinden değerlendirme yapılmış ve su ekstresinin daha yüksek inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur (en yüksek %64,3). Ayıca etkilerin doza ve tedavi süresine bağlı olarak atttığı görülmüştür. Toksikolojik açıdan, farelerde 2000 mg/kg'a kadar dozlarda her iki ekstre de güvenli bulunmuştur.	736
H. richeri	ÇDU / çeşitli yöntemlerle hazırlamış üç farklı ayçiçek yağı maseratı	*in vivo*	Elde edilen yağ maseratlarının karragenan ile indüklenmiş sıçan pati ödemi modeli üzerinde antienflamatuar etkileri test edilmiş; ekstreler, doz bağımlı olarak en yüksek %38,4 oranında ödem inhibisyonu göstermiştir (1,25 mL/kg dozunda). Ayrıca, indometazin ile indüklenmiş gastrik lezyonlar üzerinde gastroprotektif etki göstermiş ve en düşük gastrik hasar skoru 0,9 olarak kaydedilmiştir. Kimyasal analizlerde, bitkinin ana bileşikleri olarak kersetin ve I3,II8-biapigenin tespit edilmiştir; bu bileşikler, 8 mg/kg dozunda sırasıyla %59 ve %60 oranında ödem inhibisyonu sağlamıştır.	737
H. sampsonii	Hipersampsonon H	*in vitro & in vivo*	Hipersampsonon H, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolitli farelerde enflamasyonu ve kolon hasarını önemli ölçüde azaltmıştır. Hypersampsonon H, LPS ile uyarılan RAW264.7 hücrelerinde NO üretimini inhibe etmiş, COX-2 ve iNOS ekspresyonunu düşürmüş, IL-6, TNF-α ve IL-10 gibi enflamatuar sitokinlerin seviyelerini düzenlemiştir. Ayrıca PDE4 inhibisyonu ve cAMP/PKA/CREB sinyal yolağını aktive ederek antienflamatuar etkiler göstermiştir. Moleküler docking	738

			analizi, bileşiğin PDE4D alt türüne yüksek bir bağlanma afinitesi gösterdiğini ortaya koymuştur. dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolitli farelerde, bileşiğin; 3, 6 ve 12 mg/kg dozlarında kolon mukozasını koruduğu ve MPO aktivitesini azalttığı gözlemlenmiştir.	
H. sampsonii	TB / etanol (%95) ekstresinden hazırlanan etil asetat fraksiyonu	*in vitro & in vivo*	Etil asetat fraksiyonu, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolitli farelerde enflamasyonu ve kolon hasarını önemli ölçüde azaltmıştır. Histopatolojik incelemelerde etil asetat fraksiyonu uygulanan farelerde kolonik yapının korunduğu ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Etil asetat fraksiyonu, PDE4 protein seviyesini inhibe etmiş ve PKA/CREB sinyal yolağını aktive ederek enflamatuar yanıtı baskılamıştır. MPO aktivitesi, tedavi sonrası önemli ölçüde düşmüştür. Ayrıca tedavi grubunda, IL-1β, IL-6, IL-17, iNOS ve COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri doza bağlı olarak anlamlı derecede azalmış, IL-10'un mRNA seviyesi ise artımıştır. HPLC ve UPLC-QTOF-MS analizleri ile poliprenillenmiş açilfloroglusinol türevi olan hipersampsonon türevleri tanımlanmıştır.	739
H. sampsonii	TB / 4-Geraniloksi-2,6-dihidroksibenzofenon (4-GDB)	*in vitro & in vivo*	20 mg/kg/gün dozunda uygulanan 4-GDB, dekstran sodyum sülfat kaynaklı kolon hasarını hafifletmiş, pro-enflamatuar mediyatörlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ) ekspresyonunu azaltmış ve kolon bariyer fonksiyonunu iyileştirmiştir. Bu iyileşme, özellikle E-cadherin ve ZO-1 proteinlerinin ekspresyonunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, 4-GDB, NF-κB ve ERK sinyal yolağını inhibe ederken cAMP/PKA/CREB sinyal yolağını aktive etmiştir. Çalışmada, 4-GDB'nin, p-ERK, p-p65 ve p-IκBα düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve kolonik MPO aktivitesini düşürdüğü gözlenmiştir. MPO seviyelerindeki azalma, nörofil aktivitesinin baskılandığını göstermektedir. 4-GDB'nin sitotoksik aktivitesi, Caco-2 insan kolon adenokarsinoması hücrelerinde 50 µM'de gözlemlenmiş ve bu konsantrasyonda NO üretimini inhibe etmiştir.	740
H. scabroides	TÜK / metanol	*in vivo*	Elde edilen ekstre, farelerde karragenan ile indüklenen pati ödemi modelinde 200 mg/kg dozunda oral olarak uygulanmıştır. Ekstre, 1 saat sonra %78,03 ± 15,54, 3 saat sonra %40,44 ± 16,36 ödem inhibisyonu sağlamıştır. Ekstrenin 3. ve 6. saatlerde diklofenak ile benzer seviyede ödem inhibisyonu gösterdiği gözlemlenmiştir. HPLC analizi, ekstrenin hiperozit, kersetin ve rutin gibi flavonoit bileşiklerini içerdiğini göstermiştir.	741
H. scabrum	TÜK / metanol ve su (total ekstre) TÜK / su TÜK /metanol	*in vivo*	*H. scabrum* bitkisinin total ekstresi, su daldırma-stres kaynaklı mide ülseri modelinde sıçanlarda 2069 mg/kg dozda uygulama ile, %66,4 oranında; su ekstresi ise1617 mg/kg dozda %59 oranında ülser inhibisyonu sağlamıştır. Metanol ekstresi ise daha düşük sonuçlar vermiştir (990 mg/kg dozda %28,8).	742
H. sinaicum	TÜK / metanol	*in vitro & in vivo*	Elde edilen ekstrede, HPLC analizi ile naringenin (50,31 mg/g) ve şiringik asit (0,37 mg/g) gibi fenolik bileşiklerin varlığı gösterilmiştir. Ekstre, DPPH ve ABTS radikal süpürücü aktivitelerinde sırasıyla SC_{50} = 22,9 µg/mL ve SC_{50} = 13,10 µg/mL değerlerinde yüksek antioksidan aktivite sergilemiştir. Ayrıca, karragenan ile indüklenen sıçan pati ödemi modelinde 200 mg/kg dozunda %78,55 ve 100 mg/kg dozunda %72,89 ödem inhibisyonu sağlamıştır.	743

H. triquertrifolium	YP / metanol (%80)	*in vitro*	Elde edilen ekstre, Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Miyeloid Lösemi hastalarından izole edilen kültürlenmiş mononükleer hücrelerde sitokin üretimini modüle etmiştir. 1,146 ve 1,791 mg/mL konsantrasyonları test edilmiş olup, IL-2, IL-10, IL-17A ve IFN-γ üretiminde konsantrasyon bağımlı bir artış gözlenmiştir. Özellikle, IL-2 üretimi Akut Lenfoblastik Lösemi hücrelerinde 1,791 mg/mL konsantrasyonunda ekstre ve fitohemaglutininin etkisi 36,4 ± 1,8 pg/mL olarak belirlenmiştir.	744
H. triquertrifolium	TÜK / metanol	*in vivo*	Elde edilen ekstre, karragenan ile indüklenen sıçan pati ödemi modelinde antienflamatuar etki göstermiştir. Ekstre, 25, 50, ve 60 mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak uygulanmış ve ödem oluşumunu doz bağımlı olarak inhibe etmiştir.	745
H. triquertrifolium	TÜK / su	*in vitro*	Hazırlanan ekstre, LPS ile aktive edilmiş THP-1 insan monosit hücrelerişnde iNOS ve TNF-α gen ekspresyonunu baskılamış ve NO üretimini konsantrasyon bağımlı olarak inhibe etmiştir. Ekstre, 250 µg/mL konsantrasyonunda NO üretimini %100 oranında inhibe etmiş ve TNF-α üretimini önemli ölçüde azaltmıştır.	746
H. triquertrifolium	TÜK / etanol (%50)	*in vitro*	Elde edilen ekstre, LPS ile aktive edilmiş insan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMNCs) ve THP-1 türevli makrofajlarda IL-6, IL-10 ve TNF-α protein ve mRNA ifadesini modüle etmiştir. Ekstre, IL-6 (%60) ve TNF-α (%40) üretimini 250 µg/mL konsantrasyonda önemli ölçüde inhibe etmiş ve IL-10 sekresyonunu 125 µg/mL konsantrasyonda artırmıştır. Ayrıca, ekstresin DPPH radikal süpürücü aktivitesi IC_{50} = 5 µg/mL olarak ölçülmüştür.	747
Hypericum rumeliacum subsp. apollinis	TÜK / metanol (%95)	*in vivo*	Elde edilen ekstre, sıçanlarda karragenan kaynaklı ödem modelinde 70 mg/kg dozunda 1,, 2., ve 3. saatlerde sırasıyla %48,03, %58,94 ve %56,67 oranında ödemi inhibe etmiştir. Ayrıca, DPPH radikal süpürme aktivitesi IC_{50} = 25,3 µg/mL olarak ölçülmüştür. HPLC analizi ile ekstrenin içerdiği hiperisin, psödohiperisin, klorojenik asit, rutin ve izokersitrin gibi bileşikler tespit edilmiştir.	748
			Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	
H. ascyron	TÜK / etanol (%60); Hiperozit, İzokersitrin, İzohiperozit	*in vitro*	Hazırlanan ekstre, H_2O_2 ile indüklenen oksidatif hasara karşı koruyucu etkiler göstermiştir. H9c2 sıçan kardiyomiyoblast hücrelerinde yapılan deneylerde, hiperozit, izokersitrin ve izohiperozit, doza bağlı olarak hücre canlılığını önemli ölçüde artırmış, LDH sızıntısını azaltmış, MDA seviyesini düşürmüş ve SOD aktivitesini artırmıştır. HPLC analizi, bu bileşiklerin yapısal olarak benzer olduğunu ve izohiperosidin en güçlü kardiyoprotektif etkilere sahip olduğunu göstermiştir.	749
H. attenuatum	-/Sulu etanol (%70)	*in vivo*	Miyokardiyal iskemili farelerde LDH ve CK seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, SOD aktivitesinin arttığı, MDA içeriğinin düştüğü ve miyokardiyal iskeminin süresinin uzadığı gösterilmiştir.	750
H. hircinum	TÜK / aseton : etanol (1:1)	*in vivo*	Elde edilen ekstre; doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı belirgin koruyucu etkiler göstermiştir. Çalışmada, iki hafta boyunca her iki günde bir doksorubisin (3 mg/kg, i.p.) ya da ekstre (100 ve 200 mg/kg, p.o.) ile birlikte doksorubisin kombinasyonu veya yalnızca ekstre (200 mg/kg, p.o.) uygulanmış ve deney sonucunda ekstre, doksorubisinin neden olduğu kardiyak oksidatif stresi azaltmış, lipit peroksidasyonu seviyelerini düşürmüş ve antioksidan savunma mekanizmalarını	751

			destekleyerek süperoksit dismutaz ve glutatyon seviyelerini artırmıştır. Ekstre ayrıca QT ve ST interval uzamalarını önlemiş ve genel olarak kalp fonksiyonunu iyileştirmiştir. Histopatolojik incelemelerde, ekstre uygulanan gruplarda doksorubisinin neden olduğu miyokardiyal hasarın azaldığı gözlemlenmiştir.	
H. lanceolatum	- / su	*in vitro*	Elde edilen ekstre, 40 µg/mL konsantrasyonda uygulanmasıyla, RAW 264.7 murin makrofaj hücrelerinde pro-aterojenik koşullar (ox-LDL ve LPS) altında koruyucu etkiler göstermiştir. Ekstre, 200 µg/mL ox-LDL konsantrasyonunda indüklenen sitotoksisiteyi %81,73 oranında azaltmış, ayrıca hücrelerde Dil-ox-LDL alımını %71,4 oranında inhibe etmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda *E. coli* LPS (0,5 µg/mL) tarafından indüklenen NF-κB aktivasyonunu %86,4 oranında baskılayarak enflamatuar yanıtı hafifletmiştir.	[752]
H. lysimachioides var. lysimachioides	TÜK / etanol (%70)	*in vitro & in vivo*	Elde edilen ekstre, yüksek kolesterol diyeti ile beslenen hiperkolesterolemik tavşanlarda total kolesterol, LDL kolesterol ve MDA seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. HDL kolesterol seviyeleri artmıştır. DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi IC_{50} = 28 µg/mL olarak bulunmuştur. Ayrıca, histopatolojik incelemeler, ekstresin aorta ve karaciğerdeki aterosklerotik lezyonları azalttığını göstermiştir.	[753]
H. revolutum	TÜK / metanol ekstresinden elde edilmiş kloroform fraksiyonu; revolutin, hiperevolutin C, β-sitosterol, öksanton, ve 2,3,4-trimetoksi ksanton	*in vitro*	Kloroform fraksiyonunun, 10 µg/mL konsantasyonda, fenilefrin ile önceden kasılan izole sıçan aortasında %93,95 ± 5,23 oranında maksimum gevşeme sağladığı ve konsantrasyona bağlı olarak vazodilatatör etki gösterdiği gözlenmiştir. İzole edilen bileşiklerden 2,3,4-trimetoksi ksanton başta olmak üzere; revolutin, hiperevolutin C ve β-sitosterol'ün endotelyal nitrik oksit salınımına bağımlı olarak benzer şekilde fenilefrin kasılmalarını inhibe ettiği tespit edilmiştir.	[754]
H. revolutum	TÜK / metanol ekstresinden elde edilmiş kloroform fraksiyonu;	*Ex vivo*	Elde edilen kloroform fraksiyonunun, fenilefrinle önceden büzüştürülmüş sıçan aortalarında, 3 ve 10 µg/mL konsantrasyonlarında, doza bağlı olarak önemli bir şekilde vazodilatasyon sağlamıştır. Bu etki, ekstrenin içindeki β-sitosterol öksanton ve 2,3,4-trimetoksi ksanton bileşiklerine atfedilmiştir.	[755]
H. triquertrifolium	TÜK/ metanol	*in vivo*	Ekstrenin; fenilefrin ile oluşan kasılmalarda %93.95 ± 5,23 oranında maksimum inhibisyon, KCl kasılmalarında ise %85,78 ± 4,87 oranında maksimum gevşeme sağladığı ve fenilefrin ve KCl kasılmalarını konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği gözlenmiş, sonuç olarak yüksek dozlarda ekstrenin sıçan aorta düz kaslarında kontraktil aktiviteyi antagonize edebileceği belirtilmiştir.	[756]

H. triquertrifolium	TÜK / su	*in vivo*	Hiperlipidemik sıçanların 1000, 2000 ve 3000 mg/kg dozajlarda koruyucu etkileri gösterilmiş; ancak 1000 mg/kg dozajda karaciğer enzim seviyelerini artırmadan vücut ağırlığı, serum kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve kolesterol/HDL oranlarında belirgin azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir.	[757]
			Sitotoksik/Antiproliferatif Etkileri	
H. adenotrichum ***H. olympicum***	- / sulu metanol (%50)	*in vitro*	*H. olympicum* ekstresi, Hep3B insan hepatoma hücreleri üzerinde 26,30 µg/mL ve C6 sıçan glioma hücreleri üzerinde 40,17 µg/mL IC_{50} değerleriyle belirgin sitotoksik etki gösterirken, *H. adenotrichum* ekstresi ise Hep3B hücreleri üzerinde 42,04 µg/mL ve C6 hücreleri üzerinde 78,38 µg/mL IC_{50} değerleriyle daha düşük sitotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki ekstre de apoptozdan ziyade nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir.	[758]
H. adenotrichum ***H. olympicum***	TÜK / metanol	*in vitro*	A549 ve PC3 insan akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik, genotoksik ve apoptoz indükleyici etkileri test edilen ekstrelerden *H. olympicum* ekstresi A549 hücrelerinde IC_{50} = 99,3 µg/mL ve PC3 hücrelerinde IC_{50}= 74,7 µg/mL sitotoksik etki gösterirken *H. adenotrichum* ekstresi ise A549 hücrelerinde IC_{50}> 100 µg/mL ve PC3 hücrelerinde IC_{50}= 80,5 µg/mL olarak etki ettiği belirtilmiştir. Ayrıca her iki ekstrenin de PC3 hücrelerinde DNA hasarı yoluyla apoptoz indüksiyonuna yol açtığı gözlenmiştir.	[759]
H. annulatum **Moris *subsp. annulatum***	hiperatomarin	*in vitro*	Hiperatomarin, KG-1 Akut Myeloid Lösemi hücresi (IC_{50}= 1,97 µM), HL-60 Akut Myeloid Lösemi hücresi (IC_{50}= 2,15 µM), HL-60/Dox çoklu ilaç direnci Akut Myeloid Lösemi hücresi (IC_{50}= 1,79 µM), 5637 İdrar Kesesi Kanseri hücresi (IC_{50}= 1,19 µM), MDA-MB-231 Meme Kanseri hücresi (IC_{50} = 0,86 µM) hücre hatlarında belirgin sitotoksik ve proapoptotik etki gösterdiği, ayrıca; İnsan Umblikal Ven Endotelyal hücreleri üzerinde güçlü bir antianjiojenik aktiviteye (IC_{50}= 6,09 µM) sahip olduğu görülmüştür. Bu etkilerin bir kısmı kaspaz sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkili olarak gözlemlenmiştir.	[760].
H. annulatum **Moris *subsp. annulatum***	TÜK / ekstrelerinden izole edilen beş benzofenon türevi ve bir ksanton türevi	*in vitro*	İzole edilen bileşiklerin, akut miyeloid lösemi (HL-60 ve HL-60/Dox) ve kronik miyeloid lösemi (K-562) hücre hatları üzerinde sitotoksik ve çoklu ilaç direncini modüle edici etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; bileşiklerin, konsantrasyona bağlı olarak sitotoksik etkiler gösterdiği, ayrıca; bu bileşiklerin çoklu ilaç dirençli HL-60/Dox hücrelerini, antrosiklin antibiyotiklere karşı daha duyarlı hale getirdiği rapor edilmiştir. HL-60 hücre hattında 90,9 ± 8,2 µM IC_{50} değeri, HL-60/Dox hücre hattında 88,3 ± 7,1 µM IC_{50} değeri ve K-562 hücre hattında 102 ± 17 µM IC_{50} değeri ile en güçlü sitotoksik etkiyi göstermiştir.	[761].

H. beanii	KK / etanol (%95); 1,3,5,6-Tetrahidroksi-4-prenilksanton, hiperbeanin B	*in vitro*	Ekstrenin sitotoksik etkisi, Beş farklı insan kanser hücre hattı (NCI-H292, SiHa, A549, 22Rv1, MKN45) üzerinde denenmiş; MKN45 insan mide kanseri hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir (IC_{50}= 26,21 µg/mL). Ekstreden izole edilen bileşikler arasında, tetrahidroksi-4-prenilksanton ve hiperbeanin B NCI-H292, SiHa, 22Rv1, ve MKN45 hücre hatlarında yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği ayrıca; LPS ile indüklenen RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimini ve pro-inflamatuar sitokinler TNF-α, IL-1β, ve IL-6'nın mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.	762
H. crenulatum	YP / polisakkaritlerce zengin ekstre	*in vitro*	Ekstrenin MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi MCF-7 hücrelerinde IC_{50}= 12,5 µg/mL ve MDA-MB-231 hücrelerinde IC_{50}= 10,25 µg/mL olarak ölçülmüştür. Bu ekstrenin; PI3K, Akt-1 ve Erk-1/2 proliferasyon belirteçlerinin immünoreaktivitesinde belirgin bir azalmaya neden olduğu, ayrıca MDA-MB-231 hücrelerinde özellikle Erk-1/2'nin immünoreaktivitesini daha fazla baskıladığı bildirilmiştir.	763
H. elodeoides	TB / etanol (%95); Hiperelodin A-D	*in vitro*	Çalışmada izole edilen bileşikler, hiperelodin A, B, C ve D olarak adlandırılmıştır. Bu bileşiklerin, insan RXRα transkripsiyonel aktivitesini inhibe ettiği ve HeLa hücrelerinde seçici sitotoksik etkiler gösterdiği bulunmuştur. Hiperelodin A için IC_{50} değeri 50 µM'de HeLa hücrelerinde %50'den fazla inhibitör etki gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu bileşikler, ekstrinsik apoptoz yolakları üzerinden HeLa hücrelerinde apoptozu indüklemiş ve kaspaz-8 aktivasyonunu artırmıştır.	764
H. foliosum	TÜK / etanol (%70) ve bu ekstreden elde edilen diklorometan : metanol 1:1, metanol ve su fraksiyonları	*in vitro*	A549 insan akciğer kanseri hücreleri, HCT8 kolon kanseri hücreleri, ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelen fraksiyonlardan diklormetan : metanol ekstresi, tüm hücre hatlarında en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir (IC_{50} değerleri: A549 = 27,3 ± 2,1 µg/mL; HCT8 = 37,7 ± 5,5 µg/mL; MDA-MB-231 = 71,5 ± 4,0 µg/mL).	765
H. heterophyllum	TÜK / su	*in vitro*	Ekstre, konsantrasyona bağlı olarak mitotik indeks ve replikasyon indeksinde anlamlı artışlara sebep olmuş; ekstrenin insan lefosit hüclerine karşı mitotik aktiviteyi arttırarak sitotoksik ve proliferatif etkili olduğu gösterilmiştir.	766
H. heterophyllum	TÜK / su	*in vitro*	İnsan lenfosit hücrelerinde, ekstrenin artan konsantrasyonları (0,05; 0,1; 0,5 ve 1 mg/mL) mikronükleus oluşumunu arttırdığı gösterilmiş, ayrıca bu artışın; yüksek konsantrasyonlarda bitkinin genotoksik ve karsinojenik olabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür.	767

H. japonicum	TÜK / etanol (%95) ekstresinden elde edilmiş etil asetat fraksiyonu	*in vivo*	10 günlük 60 mg/kg/gün ekstre tedavisi, H22 murin hepatoma hücresi taşıyan fare modellerinde tümör ağırlığını önemli ölçüde azalttığı ancak farelerin vücut ağırlığı üzerinde bir etkiye sebep olmadığı, ayrıca; ekstrenin H22 hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda ise 0,75 mg/mL konsantrasyonda HepG2 insan hepatoma hücrelerine yaklaşık %50 oranında inhibe ettiği, plazma membranındaki fosfolipid asimetrisini ve mitokondriyal membran potansiyelini bozduğu, pro-apoptotik Bax proteininin anti-apoptotik Bcl-2'ye oranını artırdığı ve kaspaz 9 sinyal yolunu aktive ettiği tespit edilmiştir.	768
H. japonicum	- / su	*in vivo*	10 günlük 12/g/kg/gün ekstre ve 20mg/kg/gün 5-florourasil ile tedavi edilen H22 murin hepatoma hücresi taşıyan fare modellerinde tümör ağırlığının azaldığı, tümör inhibisyon oranının arttığı görülmüş; ekstrenin 5-florourasil tedavisinin etkinliğini arttırdığı, kemoterapiye bağlı yan etkilerde azalmaya yol açtığı, timus ve dalakta WBC sayısını arttırdığı ve makrofajların fagositoz fonksiyonlarını iyileştirdiği, farelerin hayatta kalma sürelerini önemli derecede uzattığı bildirilmiştir.	769
H. japonicum	TB / metanol	*in vitro*	SMMC-7721 hepatokarsinoma hücre hattı üzerinde çeşitli konsantrasyonlarda sitotoksik aktivite değerlendirilmiş ve IC_{50} değeri 59,8 µg/mL olarak ölçülmüştür.	770
H. laricifolium	TÜK / TÜK / etanol (%96); altı ksanton türevi, bir fenil-γ-piron türevi, 3-epibetulinik asit ve kersetin	*İn-vitro*	Ekstrenin 11,5 ± 2,4 µg/mL IC_{50} değerleri ile; izole edilen bileşiklerin ise 5,6 ± 1,6 – 50,00 µg/mL IC_{50} değerleri ile Hep3B insan hepatoselüler hücreleri üzerinde antiproliferatif gösterdikleri; en aktif bileşiğin 5,6 ± 1,6 (12,1 ± 3,4 µM) IC_{50} değerleri ile 3 numaralı ksanton türevi olduğu, 7 numaralı ksanton türevinin ise etkisiz olduğu bildirilmiştir.	771
H. mysorense	TÜK / metanol ÇÇ / metanol YP / metanol KK / metanol GV / metanol	*in vitro & in vivo*	Ehrlich Askitik Karsinoma hücre hattı üzerinde sitotoksik ve antitümör etkileri test edilen ekstrelerden çiçek (IC_{50} = 375,39 ± 11,83 µg/mL) ve yaprak ekstrelerinin (IC_{50} = 393,64 ± 12,28 µg/mL) en yüksek sitotoksik etkiye sahip oldukları gösterilmiş; *in vivo* çalışmada, çiçek ekstresinin 100 ve 400 mg/kg dozlarında sıçanlarda ortalama yaşam süresini sırasıyla 22,33 ± 1,28 ve 26,16 ± 1,75 gün artırdığı, yaprak ekstresinin ise aynı dozlarda sırasıyla 19,50 ± 1,73 ve 23,50 ± 1,18 gün artırdığı tespit edilmiştir. Bu ekstrelerin tümör kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde beyaz kan hücresi (WBC) sayısını azalttığı, kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin ve lenfosit sayısını normale döndürdüğü rapor edilmiştir.	772
H. mysorense	YP / metanol	*in vitro*	HT29 kolon kanseri ve A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilen ekstreninher iki hücre hattında da sitotoksik aktivite gösterdiği, HT29 hücrelerinde en yüksek hücre ölümü %59,67 ± 0,73 oranında 100 µg/mL konsantrasyonda gözlendiği ve IC_{50} değeri 10,56 µg/mL olarak ölçüldüğü bildirilmiştir. A549 hücrelerinde ise en yüksek hücre ölümü %63,27 ± 1,80 oranında 100 µg/mL konsantrasyonda gözlenmiş olup, IC_{50} değeri 10,30 µg/mL olarak belirlenmiştir.	773

H. oblongifolium	DL / *n*-hekzan ve etil asetat, butanol ve su fraksiyonları	*in vitro*	Fraksiyonların sitotoksik etkileri; HT-29 insan kolon adenokarsinomu, NCI-H460 insan küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, MCF-7 insan meme kanseri, OVCAR-3 insan over adenokarsinomu, RXF-393 insan böbrek hücresi karsinomu hücreleri üzerinde denenmiş ve *n*-hekzan fraksiyonu, OVCAR-3 hücre hattı üzerinde standarda yakın bir antiproliferatif aktivite gösterirken (IC_{50} = 10,55 ± 4,19 µg/mL) etil asetat fraksiyonu ise tüm hücre hatları üzerinde önemli bir antiproliferatif aktivite göstermiştir (IC_{50} ≈ 40 µg/mL).	774
H. olympicum subsp. olympicum	TÜK / metanol	*in vitro*	İnsan lenfositleri ve MCF-7, MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatları üzerinde sitotoksik ve genotoksik etkiler test edilen ekstrenin; MCF-7 hücrelerinde IC_{50} = 26,3 µg/mL ve MDA-MB-231 hücrelerinde IC_{50} = 39,0 µg/mL sitotoksik etki gösterdiği, ayrıca 250–750 µg/mL konsantrasyonlarında insan lenfositlerine karşı genotoksik etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, 100 µg/mL konsantrasyonda apoptoz indüksiyonu ve nükleer küçülmeye (piknoz) yol açtığı rapor edilmiştir.	775
H. roaperianum	KB / metanol; 1-Trikadonik asit, 5-1,3,5,6-tetrahidroksiksanton	*in vitro*	Ekstrenin test edilen kanser hücre hatlarında IC_{50} değerleri, 11,43 µg/mL ile 26,75 µg/mL arasında etki gösterdiği bulunurken, trikadonik asit, IC_{50} değerleri 14,44 µM ile 44,20 µM arasında değişen en aktif bileşik olmuştur. Ekstre ve trikadonik asitin en etkili olduğu hüclereler ise CCRF-CEM Duyarlı Lösemi Hücreleri (Trikadonik asit, IC_{50} = 14,44 µM), CEM/ADR5000 P-glikoprotein Eksprese Eden Dirençli Lösemi Hücreleri (Ekstre, IC_{50} = 11,43 µg/mL), HCT116 p53+/+ Kolon Adenokarsinoma Hücreleri (Ekstre, IC_{50} = 26,75 µg/mL) olarak belirlenmiştir.	776
H. scabrum	TÜK / metanol TÜK / su	*in vitro*	72 saat inkübasyon sonrasında; DU-145 insan prostat kanseri hücresi (Metanol IC_{50} = 5,533±2,76 µg/mL; Su IC_{50} = 92±3,89 µg/mL), HeLa insan servikal kanseri hücresi (Metanol IC_{50} = 26,45±1,32 µg/mL; Su IC_{50} = 149,8±1,36 µg/mL) ve Saos-2 insan osteosarkom hücresi (Metanol IC_{50} = 22,57±3,29 µg/mL; Su IC_{50} = 107,8±4,78 µg/mL) üzerinde her iki ekstrenin de sitotoksik etkili olduğu görülmüştür. Ancak, su ekstresinin sitotoksik etkisi metanol ekstresine göre daha düşük bulunmuştur.	777
H. roaperianum	KK / metanol	*in vitro & in vivo*	Ekstrenin meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği, IC_{50} değerleri MDA-MB-231 için 15,86 ± 0,19 µg/mL, MCF-7 için 12,44 ± 0,36 µg/mL, 4T1luc2 için 30,89±0,32 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ekstre, mitokondriyal apoptozu indükleyerek Bax/Bcl-2 oranını artırmış, apoptotik proteinlerin (Bax, Bad, Cleaved-Caspase 9, Cleaved-PARP) ekspresyonunu düzenlemiş ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunu inhibe etmiştir. Ayrıca, ekstre'nin 4T1luc2 hücre hatlarıyla indüklenen tümörlerdeki büyümeyi önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.	778
H. salsugineum	TÜK / metanol	*İn vitro & in silico*	MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri üzerinde sitotoksik ve anti-proliferatif etkileri araştırılan *H. salsugineum* ekstresinin, her iki hücre hattında da belirgin anti-proliferatif etkiye sahip olduğu; MCF-7 hücrelerinde 365,3 ± 19,2 µg/mL, MDA-MB-231 hücrelerinde 368 ± 4,2 µg/mL IC_{50} değerleriyle etki ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, hücrelerin koloni oluşum yeteneğini azalttığı ve hücre göçünü inhibe ettiği bildirilmiştir.	779

H. sampsonii	TB / etanol (%95); emodin ve hiperforatin F	*in vitro*	A375 insan melanoma, MDA-MB-231 meme kanser hücresi, SGC-7901 kanser hücresi, SiHa serviks kanser hücresi ve SHSY-5Y kemik iliği nöroblastoma hücresi üzerinde sitotoksik ve antienflamatuar etkilerin araştırıldığı çalışmada; etanol ekstresi A375, MDA-MB-231, SiHa ve SHSY-5Y hücre hatları üzerinde orta derecede sitotoksik aktivite göstermiştir (IC_{50} değerleri sırasıyla: 52,35; 59,33; 30,24; 49,57 µg/mL). Test edilen bileşikler arasında, özellikle emodin ve hiperforatin F, yüksek sitotoksik aktivite sergilemiştir. Hiperforatin F, en aktif bileşik olup, A375 (IC_{50} = 7,52 µM), MDA-MB-231 (IC_{50} = 13,02 µM), SGC-7901 (IC_{50}= 65,92 µM), SiHa (IC_{50}= 24,28 µM) ve SHSY-5Y (IC_{50}= 14,62 µM) hücre hatlarında yüksek sitotoksik etki göstermiştir.	780
H. sampsonii	TB / etanol (%95)	*in vitro*	Elde edilen ekstrenin çeşitli konsantrasyonlardaki sitotoksik etkileri; NIH-H460 insan akciğer kanseri, SMMC-7721 insan karaciğer kanseri, MGC-803 insan mide kanseri, CV-1 Afrika yeşil maymunu böbrek hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Ekstrenin 40 mg/mL konsantrasyonda NIH-H460 (%45), SMMC-7721 (%31), MGC-803 (%24) hücrelerinin apoptozunu indüklediği; NIH-H460: IC50 = 38 mg/ml, SMMC-7721 (IC_{50} = 49 mg/mL), MGC-803 (IC_{50} = 52 mg/mL) hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Özellikle RXRα'nın yüksek seviyede ifade edildiği hücre hatlarında daha yüksek apoptoz ve büyüme inhibisyonu gözlemlendiğinden, ekstrenin bu yolak üzerinden etki gösterdiği öne sürülmüştür.	781
H. scabrum	TÜK / metanol (%70) KK / metanol (%70) KK / su	*in vitro*	Bitkiden hazırlanan ekstrelerin antioksidan ve sitotoksik etkileri değerlendirilmiş; toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan ekstrenin DPPH radikali süpürme aktivitesine IC_{50} = 0,60 ± 0,06 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca, yine bu ekstrenin A549 insan akciğer kanseri hücreleri (IC_{50} = 241,68 µg/mL) ve COLO 205 insan kolon adenokarsinoma hücreleri (IC_{50} = 389,65 µg/mL) üzerinde en yükserk sitotoksit etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu ekstreyi sırasıyla kök ekstresinin metanol ve sonra su ekstresi izlemiştir.	782
H. triquetrifolium	YP / metanol	*in vitro & in vivo*	200 mg/kg/gün dozajda uygulanan ekstrenin siklofosfamid ile tedavi edilen farelere kıyasla kemik iliği hücrelerinde metafaz indeksi açısından en yüksek artışı sağladığı ayrıca; HepG2 karaciğer kanseri hücrelerine (IC_{50} = 104,9 µg/mL), A594 akciğer kanseri hücrelerine (IC_{50} = 115,0 µg/mL), PC3 prostat kanseri hücrelerine (IC_{50} = 160,7 µg/mL) ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine (IC_{50} = 185,7 µg/mL) karşı belirgin sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir.	783
H. triquetrifolium	- / etanol (%50)	*in vitro*	Elde edilen ekstre, HCT-116 insan kolon kanseri hücre hattında apoptoz indüksiyonu sağlamış ve kaspaz-3 aktivasyonunu artırmıştır. Ekstrenin; 0,064, 0,125, 0,25 ve 0,5 mg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla %50, %71,6, %85 ve %96 oranında apoptoza yol açtığı, ayrıca; hücre döngüsünü G1 fazında durdurarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellediği görülmüştür.	784

			Diğer Etkileri	
H. barbatum ***H. hirsutum*** ***H. linarioides*** ***H. olympicum*** ***H. perforatum*** ***H. rochelii*** ***H. rumeliacum*** ***H. tetrapterum*** ***H. umbellatum***	- / etanol	*in vitro*	Çalışmada, *H. barbatum* (IC_{50} = 31,84 ± 6,64 µg/mL) ve *H. perforatum* (IC_{50} = 37,12 ± 4,06 µg/mL) türlerinin ksantin oksidaz üzerinde en güçlü inhibitör etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Yalnızca *H. hirsutum* ve *H. linaroides* türleri, IC_{50} değeri 100 µg/mL'den yüksek olan inhibitör etkiler sergilemiştir.	785
H. capitatum **Choisy** ***var. capitatum***	GV / su /etanol YP/ su / etanol ÇÇ / su / etanol	*in vitro*	*H. capitatum* bitkisinin farklı kısımlarından elde edilen ekstreler, UV ışınları ve H_2O_2 ile indüklenen DNA hasarına karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Özellikle çiçek ekstresi en düşük konsantrasyonda bile (25 µg/mL), UV-C ışınlarına maruz bırakılan pUC19 plazmid DNA'sında supercoiled formun korunmasını sağlamış ve DNA'nın lineer forma dönüşümünü önlemiştir.	786
H. caprifoliatum ***H. connatum***	TÜK / *n*-hekzan TÜK / metanol	*in vitro*	Çalışmada elde edilen ekstreler, insan plasenta hücre hattı JEG-3 ve BeWo hücreleri üzerinde farklı etkiler gösterdiği, hCG üretimi/salıverilmesi ve lusiferaz üretiminde önemli bir azalma indüklenmesine sebep olduğu bulunmuştur. Özellikle *H. caprifoliatum n*-hekzan ekstresi, 15 µg/mL konsantrasyonunda ERK1/2 aktivasyonunu inhibe etmiştir. *H. connatum* metanol ekstresi ise 15 µg/mL'de Ca^{2+} akışını artırmıştır. Yapılan çalışma ile bu bitkilerin trofoblast farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür.	787
H. japonicum	- / su -/ petrol eteri, kloroform ve su	*in vivo*	Hazırlanan ekstrelerden total su ekstresi başta olmak üzere su ve metanol fraksiyonu, sıçanlarda karbon tetraklorür (CCl_4) ve α-naftil-izotiyosiyanat (ANIT) ile indüklenen karaciğer hasarına karşı koruyucu etki göstermiştir. Metanol fraksiyonu, serum AST ve ALT düzeylerini önemli ölçüde azaltmış, bu parametreler CCl_4 grubu ile karşılaştırıldığında %57-63 oranında azalmıştır. Sulu fraksiyon ise AST ve ALT düzeylerinde metanol ekstresine göre daha az etkili olmuştur, ancak yine de anlamlı bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, metanol ve su fraksiyonları, toplam bilirubin seviyelerini anlamlı derecede düşürmüştür. HPLC analizi, bu ekstrelerde bulunan önemli bileşikleri (hiperisin, klorojenik asit, rutin) ortaya koymuştur.	788
H. longistylum	TÜK / metanol; ekstreden izole edilen on beş bileşik	*in vitro*	Çalışmada, *H. longistylum* bitkisinden izole edilen 15 bileşik (özellikle karyolan-1,9β-diol ve 5,7-dihidroksi-8-metil-4'-metoksiflavanon) idiopatik pulmoner fibrozisin tedavisinde önemli bir rol oynayan TGF-β1/Smad3 sinyal yolaklarını inhibe etme potansiyeline sahip bulunmuştur.En etkili görülen bu iki bileiğin IC_{50} değerleri sırasıyla 3,67 µM ve 0,38 µM olarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin, normal fare akciğer fibroblast hücrelerinde toksik olmadığı da gösterilmiştir.	789

H. longistylum	Prenillongnol A-D	*in vitro & in vivo*	İzole edilen bileşiklerin Con A ile indüklenen otoimmün hepatit modeli üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Prenillongnol A-D bileşiklerinin murin splenosit proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuş, IC_{50} değerleri sırasıyla 3,44±0,43, 2,98±0,21, 5,31±0,67 ve 6,34±0,72 µM olarak tespit edilmiştir. Özellikle, Prenillongnol B'nin karaciğer hasarını belirgin şekilde azalttığı ve proinflamatuar sitokin üretimini düşürdüğü gözlemlenmiştir.	790
H. origanifolium	YP/-	*in vivo*	200 mg/kg dozajda ekstre ile tedavi edilen Wistar sıçanlarda; ekstrenin, renal iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Ekstre, böbrek ve karaciğer dokularında malondialdehid seviyelerini azaltmış, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerini artırmıştır. Ekstre uygulaması, renal I/R sonucu oluşan hiyalin döküm, tübüler dilatasyon ve parankimal hemorajiyi iyileştirmiştir. Ayrıca, plazma kreatinin, üre azotu, ürik asit, ALT, AST ve LDH seviyelerini düşürmüştür.	791
H. perforatum	YP / metanol (%85)	*in vitro & in vivo*	Ekstrenin, sisplatin kaynaklı hepato-renal toksisiteye karşı koruyucu etkileri incelenmiştir. Ekstre, 200 mg/kg dozunda karaciğer ve böbrek biyokimyasal belirteçlerini iyileştirmiş, oksidatif stresi azaltmış ve normal karaciğer ve böbrek histolojisini geri kazandırmıştır. Ayrıca, enflamasyonu azaltarak TXNIP ve NLRP3 içeriklerini inhibe etmiştir. DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi IC_{50} = 96,2 ± 10 µg/mL olarak tespit edilmiştir.	792
H. perforatum	TÜK / etanol (%75); hiperforin	*in vitro*	*Hyperforin*, MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörü aracılığıyla hücre çoğalmasını artırmıştır. Östrojen reseptör antagonisti ICI 182,780 ile bu çoğalma baskılanmıştır. 17β-estradiol (E2) ile karşılaştırıldığında, hyperforin daha düşük östrojenik aktivite ve hücre proliferasyonu göstermiştir. Protein analizleri, hyperforin'in ESR1 aktivitesini downregüle ederek hücre çoğalmasını azalttığını, ESR2 aktivitesini ise artırarak oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Ekstre ve hiperforin, MCF-7 hücrelerinde ESR1 ve ESR2 reseptörleri üzerinden östrojen benzeri etkiler göstermiştir. Ekstre ve hiperforinin, lusiferaz enzimini konsantrasyona bağlı olarak atrttırmış. Özellikle hiperforin, 17β-E2'ye kıyasla daha düşük bir hücre çoğalması potansiyeline sahip olmasına rağmen, östrojenik aktivite sergilemiştir (EC_{50} = 0,033 µM, Emax = %112,7). Hiperforin ayrıca hücre çoğalmasını destekleyen proteinlerin (örneğin CCND1 ve ERK) ekspresyonunu azaltmış ve reaktif oksijen türleri üretimini baskılamıştır.	793
H. perforatum ***H. maculatum***	- / (%0,15 ve %0,3 hiperisin içeren) hidroalkolik ekstre	*in vivo*	Alkol ile karaciğer hasarına uğratılan sıçanlarda, her iki bitkinin de 0,15% hiperisin içeren ekstrelerinin hepatoprotektif etkiler gösterdiği bulunmuştur. Ancak, *H. perforatum* ekstresi, karaciğerde *H. maculatum* ekstresine kıyasla daha belirgin koruyucu etkiler göstermiştir. 0,3% hiperisin içeren yüksek doz ise her iki bitkide de morfolojik değişiklikleri artırarak karaciğerde daha fazla hasara neden olmuştur. Ayrıca, her iki ekstre böbreklerde de koruyucu etkiler göstermiş, ancak yüksek dozlarda zarar verici etkiler gözlenmiştir.	794
H. scabrum	TÜK / su	*in vivo*	Gentamisine bağlı nefrotoksisiteye karşı NMRI farelerde uygulanan ekstrenin, gentamisin tarafından indüklenen nefrotoksisiteyi hafiflettiği görülmüş, ayrıca; 25 ve 50 mg/kg/gün dozlarındaki ekstre uygulamalarının, serum kreatinin, serum üre ve kan üre azotu seviyelerini anlamlı derecede düşürerek nefroprotektif etki gösterdiği belirtmiştir.	795

H. triquetrifolium	TH / metanol	*in vivo*	Wistar albino sıçanlarında, siklofosfamid kaynaklı mesane hemorajik sistiti ve nefrotoksisiteye karşı üroprotektif etkileri test edilen ekstrenin; sıçanlarda siklofosfamid kaynaklı böbrek ve mesane hasarını azaltarak koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, serum kreatinin ve kan üre azotu seviyelerinin, 100 mg/kg/gün ekstre ve siklofosfamid ile tedavi edilen grupta en belirgin düşüşler gözlenmiş süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri ise artmıştır. Ayrıca, ekstrenin enflamasyonu ve apoptozu inhibe ettiği tespit edilmiştir.	[796]
H. triquetrifolium	TH /metanol	*in vivo & in silico*	Sıçanlarda, 100 mg/kg ekstrenin siklofosfamid kaynaklı akciğer dokusundaki hasarı azaltarak koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, ekstre ile tedavi edilen grupta, Kaspaz-3, Bax ve Bcl-2 gibi apoptoz belirteçlerinin ifadelerinde önemli iyileşmeler gözlenmiş ve anti-apoptotik etkiler tespit edilmiştir. Ekstrenin enflamasyonu ve oksidatif stresi inhibe ettiği belirlenmiştir. *İn silico çalışmalar*, ekstrenin bu apoptoz belirteçleriyle güçlü etkileşimler gösterdiğini ve bu etkileşimlerin protein-ligand bağlanma enerjilerini olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, ekstresinin siklofosfamid kaynaklı toksisiteye karşı potansiyel koruyucu bir ajan olabileceğini göstermektedir.	[797,798]
H. triquetrifolium	TH / metanol	*in vitro & in vivo*	Uygulanan 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarında ekstrenin sıçanlara uygulanmasıyla siklofosfamid kaynaklı hepatotoksisite, myelotoksisite ve hematotoksisiteye karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Özellikle 50 mg/kg dozunda siklofosfamidin neden olduğu toksisiteleri önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. ALT, ALP ve LDH seviyelerinde düşüş, oksidatif stres indeksinde ise azalma tespit edilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmada ise, ekstrenin doza bağlı olarak DPHH serbest radikali süpürücü etkisi olduğu bildirilmiştir.	[799]
H. venustum	TÜK / su	*in vitro*	Elde edilen ekstrenin 100 µg/mL konsantrasyonda, HaCaT insan keratinosit hücre hattında önemli gen ekspresyon değişikliklerine neden olduğu bulunmuştur. Ekstre, inflamasyonla ilişkili IL-1α geninin ve saç dökülmesine neden olan 5- α-redüktaz geninin ekspresyonunu azaltırken, kan damarı oluşumunu destekleyen VEGF geninin ekspresyonunu artırmıştır. Bu bulgular, *H. venustum* bitkisinin anti-enflamatuar ve anti-androjenik etkiler sergileyebileceğini ve aynı zamanda saç büyümesini destekleyici özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir.	[800]

Kullanılan kısım : ÇÇ, Çiçek; ÇDU, Çiçekli Dal Ucu; DL, Dal; GV, Gövde; KB, Kabuk; KK, Kök; MY, Meyve; PL, Polen; Sr, Sürgün; TB, Tüm Bitki; TH, Tohum; TÜK, Toprak Üstü Kısmı; UY, Uçucu yağ YP, Yaprak.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Farklı lokasyonlardan toplanmış on üç *H. perforatum* L. örneği, iki *H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor. örneği, iki *H. ternatum* Paulter örneği ve bir *H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran örneği; Tablo 3-1'de ayrıntıları verilen tarihte ve lokasyonlardan toplanmıştır.

Bütün Örnekler, Ömerül Faruk Tavlı tarafından toplanmış ve Doç. Dr. Serpil Demirci Kayıran tarafından teşhis edilmiştir. Örnekler; oda ısısında gölgede kurutulmuş ve laboratuvar değirmeninde (Waring 700BU) toz edilmiştir.

Tablo 3-1 : Materyal Listesi

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	Toplanma Tarihi	Lokasyon	Herbaryum Numarası
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	10/06/2020	Antalya, Alanya, Alanya-Dereköy yolu, Dereköy Merkez'e 4 km kala, 914 m	ISTE 1808
	HP-2	10/06/2020	Antalya, Alanya, Alanya-Dereköy yolu, Dereköy Merkez'e 2 km kala, 937 m	ISTE 1794
	HP-3	10/06/2020	Antalya, Alanya, Mahmutseydi-Türktaş yolu, Türktaş Merkez'e 3 km kala, 868 m	ISTE 1793
	HP-4	10/06/2020	Antalya, Alanya, Dereköy, Köy içi, 575 m	ISTE 1793
	HP-5	10/06/2020	Antalya, Alanya, Dereköy, Köy içi, 632 m	ISTE 1797
	HP-6	10/06/2020	Antalya, Alanya, Alanya- Suzuz Yayla yolu, yayla girişi, 1315 m	ISTE 1806
	HP-7	10/06/2020	Antalya, Alanya, Alanya-Dereköy yolu, Kızılalan Orman Parkı'na 1 km kala, 749 m	ISTE 1983
	HP-8	07/06/2021	Antalya, Manavgat, Manavgat-Altınkaya Köyü yolu, Altınkaya Asri Mezarlığı çevresi, 925 m	ISTE 1781

	HP-9	09/06/2021	Antalya, Alanya, Dikmetaş-Söğüt Yayla yolu, Söğüt Merkez'e 350 m kala, 1394 m	ISTE 1813
	HP-10	18/07/2021	Bursa, Osmangazi, Karaislah-Soğukpınar yolunun 600. metresi, 810 m	ISTE 1790
	HP-11	18/07/2021	Bursa, Osmangazi, Karaislah-Soğukpınar yolunun 1. kilometresi, 852 m	ISTE 1784
	HP-12	18/07/2021	Bursa, Osmangazi, Bursa-Keleş yolu, Seferışıklar yol ayrımından 300 m içerisi, yolun solu, 671 m	ISTE 1780
	HP-13	18/07/2021	Bursa, Osmangazi, Bursa-Keleş yolu, Seferışıklar yol ayrımından 300 m'den itibaren yolun sağı, 671 m	ISTE 1785
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	10/06/2020	Antalya, Alanya, Alanya-Dereköy yolu, Dereköy Merkez'e 4 km kala, 914 m	CUEF 1796
	HA-2	05/06/2022	Antalya, Alanya, Mahmutlar-Yaylalı yolu, yaklaşık 3. km, 156 m	CUEF 1774
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	18/05/2022	Antalya, Manavgat, Köprülü Kanyon Milli Parkı-Selge yolu, yol kenarı, 630 m	CUEF 1758
	HT-2	18/05/2022	Antalya, Manavgat, Köprülü Kanyon Milli Parkı-Selge yolu, yol kenarı, 630 m	CUEF 1984
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	19/06/2022	Antalya, Manavgat, Köprülü Kanyon Milli Parkı-Selge yolu, yol kenarı, 550 m	CUEF 1775

3.2. Genel Metotlar

3.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması

Bu çalışmada; farklı bölgelerden toplanan *H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin toprak üstü kısımları drog olarak kullanılmıştır.

10 g toz edilmiş drog; 100 mL metanol ile oda koşullarında, çalkalamalı inkübatör cihazında (N-Biotek) maserasyona bırakılmış, maserasyon işlemi 24 saatte bir çözücü süzülüp yenilenerek ekstre rengi kaybolana kadar tekrarlanmıştır. Süzülen her bir ekstre, kendilerine ait bir balonda toplanmış; 40°C sıcaklıkta basınç altında rotary evaporatör (Buchi R100) yardımıyla kuruluğa kadar uçurulmuştur. Kuru ekstreler, -80°C dondurulmuş ve Labconco (LYPH-LOCK6) marka liyofilizatör ile liyofilize edilmiştir. Liyofilize toz halde elde edilen ekstreler, -24 °C sıcaklıkta ileri deneyler için saklanmıştır. Metodun her aşamasında, ekstreler ısı ve ışıktan korunmuştur [665,721,724,801,802].

3.2.2. HPLC Analizi

3.2.2.1. HPLC Analiz Yöntemi ve Prosedürü

Ekstrelerin kimyasal içeriğinin aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmada; toz ekstre, son konsantrasyonu 10 mg/mL olacak şekilde metanolde çözülmüştür. Elde edilen çözeltiler 0,45 µm por çaplı şırınga ucu filtrelerden süzülerek 1,5 mL kapasiteli cam viallerde hazırlanmıştır. İlk analiz sonuçları değerlendirilmiş, gerekli görülmesi durumunda uygun konsantrasyonlarda seyreltilerek ekstreler yeniden analiz edilmiştir [801].

HPLC analizi ile ekstrelerin kimyasal içeriği; hiperisin (Fluka 56690), psödohiperisin (PhytoPlan 3272.97), hiperforin (Sigma H5160), rosmarinik asit Sigma-Aldrich I8135), amentoflavon (Sigma 40584), kempferol (Sigma 60010), kersitrin (Sigma Q3001) şahit maddeleri kullanılarak pik alanı konsantrasyon grafiğinden kantitatif olarak incelenmiştir.

Tez çalışması kapsamında elde edilen tüm ekstrelerin HPLC analizleri, Avrupa Farmakopesi 8. edisyonunda yer alan ve aşağıda ayrıntıları verilen yönteme göre yapılmıştır [801,802]. Analiz çalışmalarında kullanılan tüm çözücüler ve standart maddeler HPLC kalitesindedir.

3.2.2.2. HPLC Analizi Koşulları

Ölçüm Sistemi

Cihaz **:** Shimadzu model 20A

Pompa **:** LC-20AD

Enjektör (Otomatik) **:** SIL-20AD

Dedektör **:** SPD-M20A

Kolon Fırını **:** CTO – 10AS

HPLC Koşulları

Hiperisin ve psödohiperisin için çalışma koşulları

Mobil Faz A **:** Etil asetat : 15,6 g/L sodyum dihidrojen fosfat içeren çözelti (Fosforik asit ile pH=2) : Metanol (39 : 41 : 160)

Kolon **:** Thermo-Fisher 5 µm C18 (250×4,6 mm)

Akış Hızı **:** 1 mL/dk

Kolon Sıcaklığı **:** 40 °C

Enjeksiyon Hacmi **:** 20 µL

Analiz Metodu **:** İzokratik

Hiperforin ve fenolik bileşikler için çalışma koşulları

Mobil Faz A **:** Fosforik asit / Su (3:1000 V/V)

Mobil Faz B **:** Fosforik asit / Asetonitril (3:1000 V/V)

Kolon **:** Fenolik bileşikler için: ACE 5 µm C18 (250 x 4,6 mm) (ACT: Advanced Chromatography Technologies)

Hiperforin için: Thermo-Fisher 5 µm C18 (250×4,6 mm)

Akış Hızı **:** 1 mL/dk

Enjeksiyon Hacmi **:** 10 µL

Analiz Metodu **:** Gradient sistem

%18 B (0-8 dk), %18→53 B (8–18 dk), %53→97 B (18-18,1 dk), %97 B (18,1-19 dk), %97 B (19-29 dk), %97→18 B (29-30 dk)

3.2.3. LC-MS/MS Analizi

3.2.3.1. LC-MS/MS Analiz Yöntemi ve Prosedürü

Ekstrelerin fenolik içeriğinin aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmada; toz ekstre, son konsantrasyonu 50000 ppm olacak şekilde metanolde çözülmüştür. Elde edilen çözeltinin 970 µL hacmine 30 µL 1,5 ppm konsantrasyonda internal standart (metanol içerisinde 50 ppm teofilin içerir) ilave edilerek analiz numunesi 1,5 mL kapasiteli cam viallerde hazırlanmıştır (gerekli olması durumunde ekstreler 0,22 µm membran çaplı şırınga ucu filtre ile süzülmüştür) .

LC-MS/MS analizi ile ekstrelerin kimyasal içeriği; (-)-epikateşin (≥90 % Sigma-Aldrich), (-)-epikateşin gallat (>97% TRC Canada), (-)-epigallokateşin (≥95% Sigma-Aldrich), (−)-epigallokateşin gallat (≥95% Sigma-Aldrich), (+)-kateşin (>97% TRC Canada), (+)-trans taksifolin (>97% TRC Canada), 4-hidroksibenzoik asit (≥99 % Sigma-Aldrich), akasetin (>97% TRC Canada), apigenin (>97% TRC Canada), apigenin 7-glukozit (>97% EDQM CS), kafeik asit (≥ 98 % Sigma-Aldrich), dihidrokempferol (>97% Phytolab), ellajik asit (>97% TRC Canada), öpatilin (≥98 % Sigma-Aldrich), ferulik asit (>95% Sigma-Aldrich), hiperozit (>97% TRC Canada), luteolin (95% Sigma-Aldrich), luteolin-7-rutinozit (>97% Carbosynth limited), mirisetin (>95% Carl Roth GmbH + Co), naringenin (≥95 % Sigma-Aldrich), naringin (≥90 % Sigma-Aldrich), nepetin (98% Supelco), orientin (>97% TRC Canada), p-kumarik asit (≥ 98 % Sigma-Aldrich), kersetin (≥95% Sigma-Aldrich), ramnositrin (>97% Phytolab), rutin (≥94% Sigma-Aldrich) ve teofilin (≥99 % Sigma-Aldrich) standart maddeleri kullanılarak karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Kullanılan tüm çözücüler, HPLC için uygun saflıktadır.

3.2.3.2. LC-MS/MS Analizi Koşulları

Ölçüm Sistemi

HPLC **:** Thermo high performance liquid chromatography

MS **:** Thermo mass spectrometer

HPLC Koşulları

Mobil Faz A **:** %1 Formik Asit - Su

Mobil Faz B **:** %10 Metanol – %10 su – %80 Asetonitril

Kolon	**:** 3,5 µm Troyasil C18 – 150 x 2,1 mm
Akış Hızı	**:** 0,25 mL/dk
Enjeksiyon Hacmi	**:** 5µL
Analiz Metodu	**:** Gradient sistem %10 B (0-1 dk), %10→90 B (1-7 dk), %90 B (7-14), %90→10 B (14-14.10 dk), %10 B (14.10-22 dk).

MS Koşulları

Sistem	**:** Thermo TSQ Qunatis
İyon Kaynağı	**:** H-ESI
Kütle Tarama Aralığı	**:** 64-624 m/z
Tanımlamalar	**:** ACGPUBS Kütüphanesi

İyon kaynağı parametreleri

İyon kaynağı türü	**:** H-ESI
Pozitif iyon voltajı	**:** 3500
Negatif iyon voltajı	**:** 3500
Kılıf gazı (Arb)	**:** 45
Yardımcı gaz (Arb)	**:** 10
Süpürme gazı (Arb)	**:** 1
İyon transfer tüpü sıcaklığı (°C)	**:** 300
Buharlaştırıcı sıcaklığı (°C)	**:** 320

SRM parametreleri

SRM analiz süresi	**:** 0-22 dakika
Kromatografik filtre kullanımı	**:** Açık
Çevrim süresi kullan	**:** Açık
Çevrim süresi (saniye)	**:** 0,6
Tepe başına nokta sayısı	**:** 10
Bekleme süresi faktörü kullanımı	**:** Kapalı
Kalibre edilmiş RF lensi kullanımı	**:** Açık
Q1 çözünürlüğü (FWHM)	**:** 0,7
Q3 çözünürlüğü (FWHM)	**:** 1,2
CID gazı (mTorr)	**:** 1,5

Kaynak parçalanması **:** 0
Tutulma zamanı referansı kullanımı **:** Kapalı
Tutulma zamanını gösterme **:** Açık
Quan iyon kullanımı **:** Kapalı
Çevre Koşulları
Sıcaklık **:** (23.0 ± 3.0) °C
Bağıl Nem **:** % (50 ± 15)

3.2.4. Kemometri Analizleri

Temel bileşen analizi (PCA) ve hiyerarşik küme analizi (HCA) ile yapılan tüm kemometrik hesaplamalar MINITAB 22.0 istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hiyerarşik ilişkiler Öklid mesafesi ve en uzak komşu ilişkisi (tam bağlantı) yöntemi ile küme analizi kullanılarak elde edilmiştir [803-805].

3.2.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum, H. bilgehan-bilgilii türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin antioksidan etki potansiyelleri; DPPH serbest radikali süpürme yöntemi, ABTS katyon radikal süpürme yöntemi, CUPRAC (Bakır II indirgeme antioksidan) yöntemi ve metal bağlama yöntemleri ile analiz edilmiş, ayrıca total fenolik içerikleri ve total flavonoit içerikleri sırasıyla pirokateşol ve kersetin ekivalanı olarak hesaplanmıştır.

3.2.5.1. Total Fenolik İçeriğinin Belirlenmesi

Ekstrelerin total fenolik içerikleri; Slinkard ve Singleton'un geliştirdiği yöntem üzerinde minör değişiklikler yapılarak araştırılmıştır. Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak pirokateşol ekivalanı olarak belirlenmiştir [806].

Çalışma sırasında; 100 ppm'lik pirokateşol çözeltisi hazırlanmış ve bu çözeltiden 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 µL alınarak hacimleri distile su ile 184 µL'ye tamamlanmıştır. Ekstrelerin de 1000 ppm konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmış; daha sonra 1 mg ekstre içeren örnek çözeltilerinden 4 µL alınarak, distile su ile 184 µL' ye tamamlanmıştır. Pirokateşol çözeltileri ve örneklere 4 µL Folin-Ciocalteu reaktifi ve 3 dk sonra %2'lik Na_2CO_3 çözeltisinden 12 µL ilave edilmiştir. Karışım 2 saat süresince oda sıcaklığında bekletilmiş ve örneklerin absorbansları, fotometre (BioTek Power Wave XS) ile 760 nm dalga boyunda okunmuştur. Ekstrelerin toplam fenolik içeriği, standart pirokateşolün

farklı konsantrasyonları ve bu konsantrasyonlara karşılık absorbans değerleri ile oluşturulan grafik denkleminden yola çıkılarak belirlenmiştir. Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

3.2.5.2. Total Flavonoit İçeriğinin Belirlenmesi

Ekstrelerin total flavonoit içerikleri kersetin ekivalanı olarak alüminyum nitrat metodu ile belirlenmiştir [807].

Çalışma sırasında; 1000 ppm'lik kersetin stok çözeltisi hazırlanmış ve bu stok çözeltiden %80'lik etanol ile seyreltilerek kersetin doz aralığı oluşturulmuştur. Farklı konsantrasyonlardaki kersetin çözeltileri 192 µL olarak mikroplakaya ekilmiştir. 4 µL 1 M CH_3CO_2K eklenmiş ve bir dakika sonra 4 µL %10'luk $Al(NO_3)_3$ ilave edilmiştir. 40 dakika inkübasyon süresinden sonra 415 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Ekstrelerin de tek konsantrasyonda (1000 mg/L) çözeltileri hazırlanmış, hazırlanan bu çözeltilerin absorbans değerleri de fotometre ile okunmuştur.. Ekstrelerin toplam flavonoit içeriği, standart kersetinin farklı konsantrasyonları ve bu konsantrasyonlara karşılık absorbans değerleri ile oluşturulan grafik denkleminden yola çıkılarak belirlenmiştir. Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

3.2.5.3. DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikal Giderim Yöntemi

Ekstrelerin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikali giderim aktiviteleri, Blois'in geliştirdiği yöntemle belirlenmiştir [808].

Çalışma sırasında; ekstrelerin her birinden 10 mg tartılmış ve 10 mL etanolde çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınarak etanol ile hacimleri 40 µL'ye tamamlanmış ve üzerlerine 0,1 mM DPPH çözeltisinden 160 µL ilave edilmiştir. Hazırlanan çözeltilerin oda şartlarında ve karanlıkta 30 dakika inkübasyonundan sonra 517 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirilerek elde edilen bu absorbans değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplanmış; ekstre konsantrasyonlarına karşılık % inhibisyon değerleri eğrisi oluşturularak IC_{50} değerleri hesaplanmıştır.

Serbest radikal giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

% İnhibisyon = ($A_{kontrol} - A_{örnek}$) / $A_{kontrol}$ x 100

A: Absorbans

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak ise BHT, BHA ve α-TOC kullanılmıştır.

3.2.5.4. ABTS [2,2'-azino-bis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Yöntemi

Ekstrelerin 2,2'-azino-bis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) katyon radikali giderim aktiviteleri, Re ve arkadaşlarının geliştirdikleri yönteme göre yapılmıştır [809]. Ekstrelerin her birinden 10 mg tartılmış ve 10 mL etanolde çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınarak etanol ile hacimleri 40 µL'ye tamamlanmış ve üzerlerine 7 mM ABTS katyon radikali çözeltisinden 160 µL ilave edilmiştir. Reaksiyon karanlıkta 6 dakika bekletildikten sonra 734 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirilerek elde edilen bu absorbans değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplanmış; ekstre konsantrasyonlarına karşılık % inhibisyon değerleri eğrisi oluşturularak IC_{50} değerleri hesaplanmıştır.

ABTS katyon radikali giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

% İnhibisyon = ($A_{kontrol} - A_{örnek}$) / $A_{kontrol}$ x 100

A: Absorbans

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak ise BHT, BHA ve α-TOC kullanılmıştır.

3.2.5.5. CUPRAC Yöntemi

Ekstrelerin CUPRAC yöntemiyle antioksidan aktivitelerinin ölçülmesi için, Apak ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem kullanılmıştır [810].

Ekstredeki antioksidan bileşiklerin varlığında Cu(II)- Neokuproin (Nc) kompleksinin, renkli Cu(I)-Nc şelatına indirgenmesi esasına dayanan bu yöntemde, Hazırlanan ekstreler ve standartların üzerine, son konsantrasyonları 10, 25, 50, 100 µg/mL olacak şekilde Cu (II), neokuproin ve NH_4OAc tamponu ilave edilmiş ve 1 saat

sonra 450 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Örneklerin absorbans değerleri, standartlara karşı değerlendirilerek $A_{0.5}$ değerleri hesaplanmıştır. Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak ise BHT, BHA ve α-TOC kullanılmıştır.

3.2.6. *İn vitro* Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları

3.2.6.1. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri

H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyon aktivitelerin belirlenmesi için Elmann ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem kullanılmıştır [811].

Antiasetilkolinesteraz aktivite

Sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun konsantrasyonun 412 nm'de ölçülmesi esasına dayanan bu yöntemde; 130 µL 0,1 M fosfat tamponu (pH =8) içeren mikroplaka kuyucuklarına, ekstrelerin 4000 ppm konsantrasyonda hazırlanan etanol çözeltileri ve bu stok çözeltiden hareketle seri seyreltme yöntemiyle elde edilen çözeltilerden 10 µL ve enzim çözeltisinden ($2{,}476 \times 10^{-4}$ U/µL) 20 µL koyulmuştur. Bu çözelti 10 dakika süre ile 25°C de inkübe edilmiş ve 10 dakika sonra 20 µL 5 mM 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit) /(DTNB, Ellman reaktifi) ve asetiltiyokolin iyodür çözeltisi (7,1 mM) ilave edilmiştir. Daha sonra mikroplakaların 412 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirilerek elde edilen bu absorbans değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplanmış; ekstre konsantrasyonlarına karşılık % inhibisyon değerleri eğrisi oluşturularak IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Ekstrelerin antiasetilkolinesteraz aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{kontrol} - A_{örnek}) / A_{kontrol} \times 100$$

A: Absorbans

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

Antibutirilkolinesteraz aktivite

Antibutirilkolinesteraz aktivitenin ölçülmesi için uygulanan yöntemde, mikroplakadaki kuyucuklara 130 µL 0,1 M fosfat tamponu (pH=8), ekstrelerin 4000 ppm konsantrasyonda hazırlanan etanol çözeltileri ve bu stok çözeltiden hareketle seri seyreltme yöntemiyle elde edilen çözeltilerden 10 µL ve butirilkolinesteraz enzimi ($3,1813x10^{-4}$ U/µL) çözeltisinden 20 µL konulmuştur. Hazırlanan çözelti 10 dakika süre ile 25ºC'de inkübasyona bırakılmış, ardından, 20 µL 5 mM DTNB reaktifi ve substrat olarak kullanılan butiriltiyokolin iyodür çözeltisi (0,79 mM) ilave edilmiştir. Daha sonra mikroplakaların 412 nm'de fotometre (BioTek Power Wave XS) ile absorbansları okunmuştur. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirilerek elde edilen bu absorbans değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplanmış; ekstre konsantrasyonlarına karşılık % inhibisyon değerleri eğrisi oluşturularak IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Ekstrelerin antibutirikolinesteraz aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{kontrol} - A_{örnek}) / A_{kontrol} \times 100$$

A: Absorbans

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

3.2.6.2. Antitirozinaz Aktivite Tayini

Ekstrelerin antitirozinaz aktiviteleri, Hearing ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemde minör değişikler yapılarak araştırılmıştır [812]. Mikroplaka kuyucuklarına 150 µL 0,05 M fosfat tamponu (pH=6,8), 4000 ppm konsantrasyonda hazırlanan etanol çözeltileri ve bu stok çözeltiden hareketle seri seyreltme yöntemiyle elde edilen çözeltilerden 10 µL ve 20 µL tirozinaz enzimi (0,1 U/µL) çözeltisi eklenmiştir. Mikroplaka, fotometreye (BioTek Power Wave XS) yerleştirilmiş ve karışım 3 dakika boyunca karıştırılarak, 475 nm dalga boyunda ilk absorbans ölçümü yapılmıştır. Karışım, 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmış ve sonrasında 20 µL substrat olarak 20 µL 8,5 mM L-DOPA çözeltisi eklenmiştir. Tekrar 37°C'de 10 dakika inkübe edildikten sonra, 475 nm dalga boyunda son absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Antitirozinaz aktivite (% inhibisyon), aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

% inhibisyon = ($A_{kontrol} - A_{ekstre}$) / $A_{kontrol}$ x 100

A: Absorbans

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

3.2.6.3. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini

Ekstrelerin α-glukozidaz enzimine karşı inhibitör etkileri, Shimidt ve arkadaşlarının 2012 yılında ayrıntılarını paylaştığı yöntemle değerlendirilmiştir [813]. Bu yöntemde, enzim olarak α-glukozidaz (Tip I, 0,05 U/mL) enzimi; substrat olarak, *p*-nitrofenol (1,0 mM), α-D-glukopiranozit (1,0 mM); tampon olarak, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, ultra saf su (Milli-Q) ve NaN_3 (0,02%) kullanılarak hazırlanan fosfat tamponu (pH=7,5) ve pozitif kontrol olarak ise akarboz kullanılmıştır. Kullanılan Tüm çözücü ve kimyasallar analitik saflıktadır.

Yapılan çalışmada; dimetilsülfoksit (DMSO)'te çözülmüş olan 10 µL ekstre, fosfat tamponu (pH=7,5) ile birlikte kuyucuklara eklendikten sonra her bir kuyucuğa 80 µL enzim çözeltisi eklenmiştir. Karışım, 28°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Ardından, her bir kuyucuğa 20 µL substrat (p-nitrofenol, α-D-glukopiranozit, 1,0 mM) eklenmiştir. Boş kuyucuklar ise, ekstre çözeltileri yerine tampon (DMSO %10) içeren aynı karışımla hazırlanmıştır. Fotometre (BioTek Power Wave XS); 35 dakika boyunca her 40 saniyede bir 405 nm dalga boyunda absorbans okumak üzere ayarlanmıştır ve absorbans/zaman grafiği elde edilmiştir. Renkli örneklerin absorbans üzerindeki potansiyel etkisini göstermek için bu grafiklerin eğimleri kullanılmıştır. Yüzde inhibisyonu hesaplamak için şu formül kullanılmıştır:

% İnhibisyon = ($Eğim_{boş}$ - $Eğim_{örnek}$) / $Eğim_{boş}$ X 100

Ekstrelerin α-glukozidaz enzimine karşı inhibitör etki potansiyellerini IC_{50} değerleriyle hesaplamak için uygun bir aralık sağlamak amacıyla, tüm ekstreler 2000 – 1,95 µg/mL konsantrasyonları arasında test edilmiştir. Her ölçüm üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

3.2.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

3.2.7.1. Ekstrelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının (MİK) Belirlenmesi

H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK), Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından onaylanan sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir [814,815].

Ekstrelerin MİK değerleri; dört Gram (-) bakteri suşu (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153), üç Gram (+) bakteri suşu (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ve üç maya suşuna (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750) karşı ölçülmüştür.

Test edilen bakteri ve maya suşlarının inokulumları, CLSI önerileri doğrultusunda hazırlanmıştır [814,815]. İncelenen ekstreler stok çözeltiler oluşturmak için DMSO içinde çözülmüştür. Bakteriler için Mueller Hinton Broth, mayalar için ise RPMI-1640 ortamında; 1250 ile 0,06 mg/L konsantrasyonları aralığında seri dilüsyonlar yapılmıştır.

Antibakteriyel aktivite bulgularına dayanarak; *H. ternatum* türünden hazırlanan ekstrelerin klinikten izole edilen dirençli suşlara karşı *in vitro* etkilerini belirlemek amacıyla ileri çalışmalar yapılmıştır. Benzer şekilde; sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak, CLSI tarafından önerilen yönergeler doğrultusunda testler yapılmıştır [814,815].

Testlerde kullanılan dirençli suşlar, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen Ocak-Kasım 2020 tarihleri arasında çeşitli örneklerden toplanmış 20 Metisilin'e dirençli *Staphylococcus* spp. ve 25 Vankomisin'e dirençli *Enterococcus* spp. suşunu kapsamaktadır. Tüm suşların tanımlamaları, MALDI-TOF ve geleneksel yöntemler ile gerçekleştirilmiştir. Ardından, test edilen *Staphylococcus* spp. izolatları, metisilin direncini belirlemek amacıyla oksasikline duyarlılıklarına göre seçilmiş olup, bu seçim CLSI kriterlerine (minimum inhibitör konsantrasyon ≥4 µg/mL) uygun olarak yapılmıştır. [814,815].

Ekstrelere ait MİK değerleri, ekstrelerin gözlemlenebilir bakteri suşunun büyümesini tamamen durdurduğu en düşük konsantrasyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca, tüm deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

3.2.7.2. Zaman-Öldürme eğrisi Eğrisi Yöntemi

Seçilen *H. ternatum* ekstrelerinin klinikten izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. suşuna karşı bakterisidal etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada; ekstrelerin tek başlarına ve ekstrelerin MİK değerlerine eşit konsantrasyonlarda levofloksasin (LVX) eklenerek hazırlanan kombinasyonlar halinde gerçekleştirilmiştir. Test edilen suş için ekstre içermeyen kontroller de sağlanmıştır. İnokulumlar, son konsantrasyonun $1x10^6$ CFU/mL olacak şekilde flakonlara eklenmeden önce spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Ekstre içeren ve içermeyen Muller Hilton Broth ortamı (büyüme kontrolü) içeren test tüpleri, toplamda 10 mL hacimle, 37°C'ye ayarlanmış çalkalamalı su banyosunda inkübe edilmiştir. Canlı bakteri sayımları, inokülasyondan sonra 0, 2, 4, 6 ve 24 saatlik zaman aralıklarında, 0,1 mL'lik seri dilüsyonların Triptik Soy Agar plakalarına ekilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler çift olarak yapılmıştır. Zaman-öldürme eğrisi yönteminde alt tespit limiti 1 $\log_{10}$ CFU/mL'dir. Bakterisidal aktivite, başlangıç inokulumuna göre $\geq$3 $\log_{10}$ CFU/mL azalma olarak tanımlanırken, sinerji, kombinasyonun en etkili tek tedaviye kıyasla 24 saat içinde 2-$\log_{10}$ CFU/mL'lik bir artışla öldürücü etki göstermesi olarak değerlendirilmiştir. Antagonizm ise, 2-$\log_{10}$ CFU/mL'lik bir azalma ile tanımlanmıştır. Bu deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

3.2.7.3. Antibiyofilm Aktivitenin Belirlenmesi

H. ternatum türünden hazırlan ekstrelerin, biyofilm bağlanma ve biyofilm gelişiminin engellenmesine yönelik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Matacı Kara ve arkadaşlarının ayrıntılarını verdiği yöntemde küçük değişiklikler yapılarak uygulanmıştır [816].

Biyofilm bağlanma deneyleri için, güçlü biyofilm oluşturan iki klinikten izole edilmiş metisiline dirençli *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. epidermidis* suşlarının bir gecelik kültürü, %1 glikoz ile desteklenmiş Triptik Soy Broth ortamında 1x 106 - 1x 107 CFU/200 mL bakteri verecek şekilde 1/50 oranında seyreltilmiştir. Ardından, bu suşlar test edilen bileşiklerin 1/10 x MİK konsantrasyonları ile her bir 96 kuyucuklu doku

kültürü mikrotitre plakasındaki kuyucuklara eklenmiştir. Plakalar, 37°C'de 1, 2 ve 4 saat boyunca inkübe edilmiştir. Pozitif kontrol suşu yalnızca ortamda analiz edilmiştir. İnkübasyon sonrasında her kuyu PBS ile üç kez yıkanmış ve 595 nm dalga boyunda OD ile ölçüm yapılmıştır.

Ekstrelerin biyofilm gelişiminin baskılama potansiyellerini test etmek amacıyla; test edilen suşlar, 1x, 1/10x ve 1/100x MİK konsantrasyonlarında ekstreler ile birlikte 37°C'de 24 saat boyunca mikrotitre plakalarında inkübe edilmiştir. Her ekstre için altı kuyu ayrılmıştır. Pozitif kontrol olarak, ekstrelerden arındırılmış ortam kullanılmıştır. İnkübasyon sonrası her kuyu fosfat tamponlu salin ile üç kez yıkanmış ve 595 nm dalga boyunda opitk yoğunluk cihazı (OD) ile analiz edilmiştir.

Tüm antimikrobiyal aktivite deneyleri, birbirinden bağımsız üç farklı tekrarla gerçekleştirilmiştir.

3.2.8. İstatistiksel Analiz

Biyoaktivite Deneylerinin Sonuçlarına Yönelik İstatistiksel Analizler

Tüm enzim inhibitör aktivite deneylerinde pozitif kontrol ve ekstrelerin aktiviteleri arasındaki farkların karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA-Tukey'in karşılaştırma testi (one-way ANOVA Tukey's comparison test) kullanılmıştır. P değeri P değeri < 0,0001 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Antibiyofilm aktivite teslerinde kontrol ve antimikrobiyal ajanlarla muamele edilen suşların biyofilmleri arasındaki farkların karşılaştırılması için iki yönlü ANOVA-Tukey'in çoklu karşılaştırma testi (two-way ANOVA- Tukey's multiple comparison test) kullanılmıştır. P değeri < 0,0001 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Korelasyon Analizi

Ekstrelerin kimyasal içeriği ve biyoaktiviteleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan spearman korelasyon analizi, Graphpad Prism 10.0 istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda, kimyasal bileşikler ve biyoaktivite arasında elde edilen spearman korelasyon katsayısı (r), -0,5 ve -1 değerleri aralığında olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ekstre Verimlerinin Hesaplanması

Bölüm 3.2.1'de anlatıldığı üzere örneklerden hazırlanan metanol ekstrelerinin verimleri, Tablo 4-1'de verilmiştir. Bitkinin sekonder metabolitlerinin yüzde değerleri hesaplanırken bu verimler esas alınmıştır.

Tablo 4-1 : Ekstrelerin verimleri

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	Ekstre Verimleri (%)
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	23,43
	HP-2	29,16
	HP-3	12,68
	HP-4	17,98
	HP-5	24,93
	HP-6	30,65
	HP-7	26,03
	HP-8	30,11
	HP-9	31,71
	HP-10	18,53
	HP-11	30,38
	HP-12	25,96
	HP-13	32,03
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	19,67
	HA-2	30,99
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	23,69
	HT-2	23,76
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	20,27

4.2. HPLC

4.2.1. HPLC Analizi Metot Parametreleri

HPLC analizine ilişkin standart maddelerin parametreleri, Tablo 4-2'de verilmiştir. Ayrıca HPLC analizinde kullanılan standart maddelerin doğrusallık aralığında çizilen kalibrasyon eğrileri de ham veriler bölümünde verilmiştir.

Tablo 4-2 : HPLC Analizine İlişkin Standart Maddelerin Parametreleri

Bileşik adı	Dalga boyu (nm)	RT (dk)	R^2	Doğrusal Regresyon Denklemi	Doğrusallık Aralığı (mg/L)
Hiperisin	590	6.58	0,9999	y = 2,067168e-008x +2,490926e-005	0,16-10
Psödohiperisin	590	3.06	0,999	y = 1,689016e-008x +5,969209e-005	0,16-10
Hiperforin	275	24.62	0,999	y = 1,298948e-007x -8,150133e-004	1,5-50
Hiperforin TRV A	275	23.718	0,999	y = 1,298948e-007x -8,150133e-004	1,5-50
Hiperforin TRV B	275	24.057	0,999	y = 1,298948e-007x -8,150133e-004	1,5-50
Amentoflavon	360	18.55	0,998	y = 4,313883e-008x -1,628915e-002	62,5-500
Kempferol	360	17.06	0,997	y = 3.030506e-008x -1,08459e-002	62,5-500
Rosmarinik Asit	330	12.49	0,995	y = 3,147695e-008x +1,504936e-003	62,5-500
Kersitrin	360	9.76	0,998	y = 4,354924e-008x +1,661673e-002	62,5-500

4.2.2. Ekstrelerin HPLC Analizi Sonuçları

Tez çalışması kapsamında HPLC analizi yapılan on sekiz ekstreye ait sonuçlar, Tablo 4-3'de verilmiştir.

Tablo 4-3 : HPLC Analizi Sonuçları

Bileşiklerin Adı	100 mg/mL Ekstredeki Bileşik Miktarı (mg/L) *H. perforatum*								
	HP-1	**HP-2**	**HP-3**	**HP-4**	**HP-5**	**HP-6**	**HP-7**	**HP-8**	**HP-9**
Hiperisin	352,16 ± 17,3	358,39 ± 23,67	54,041 ± 3,25	561,81 ± 54,81	394 ± 23,53	230,17 ± 23,76	677,75 ± 42,16	188,1 ± 7,59	306,89 ± 13,62
Psödohiperisin	198,17 ± 10,44	198,57 ± 5,03	66,021 ± 2,712	325,36 ± 13,14	286,22 ± 8,23	212,16 ± 14,16	366,39 ± 7,62	170,56 ± 2,03	167,58 ± 1,97
Hiperforin	3195,39 ± 21,58	3048,56 ± 42,99	424,64 ± 9,94	1437,22 ± 35,15	2424,92 ± 10,45	1114,03 ± 35,42	1769,62 ± 26,09	3640,22 ± 33,55	3579,4 ± 46,73
Hiperforin TRV A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hiperforin TRV B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kempferol	< LOD	ND	< LOD	< LOD	ND	< LOD	ND	ND	ND
Kersitrin	< LOD	532,18 ± 3,81	< LOD	614,22 ± 5,83	712,53 ± 5,53	1072,42 ± 46,95	730,48 ± 8,63	< LOD	< LOD
Rosmarinik asit	ND	ND	< LOD	ND	ND	ND	ND	< LOD	ND
Amentoflavon	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD

ND, Dedekte Edilemedi; <LOD, Doğrusallık Aralığının Altında Değerle Ölçüldü; <LOQ, Doğrusallık Aralığının Üstünde Değerle Ölçüldü

Tablo 4-3'ün devamı

Bileşiklerin Adı	100 mg/mL Ekstredeki Bileşik Miktarı (mg/L)								
	H. perforatum				*H. auriculatum*		*H. ternatum*		*H. bilgehan-bilgilii*
	HP-10	**HP-11**	**HP-12**	**HP-13**	**HA-1**	**HA-2**	**HT-1**	**HT-2**	**HB-1**
Hiperisin	80,93 ± 8,64	104,95 ± 5,5	361,37 ± 15,12	184,37 ± 12,9	82,79 ± 3,4	98,469 ± 1,36	< LOD	< LOD	18,84 ± 1,04
Psödohiperisin	85,73 ± 5,7	157,6 ± 10,46	115,55 ± 5,37	132,3 ± 12,97	72,14 ± 1,007	93,66 ± 2,381	< LOD	< LOD	45,99 ± 0,09
Hiperforin	4506,02 ± 95,88	2904,91 ± 220	4470,27 ± 34,44	< LOQ	ND	ND	< LOD	< LOD	< LOD
Hiperforin TRV A	ND	ND	ND	ND	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOD	< LOQ
Hiperforin TRV B	ND	ND	ND	ND	145,28 ± 9,7	324,36 ± 35,93	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Kempferol	ND	ND	ND	ND	ND	ND	< LOD	< LOD	< LOD
Kersitrin	< LOD	< LOD	609,88 ± 23,67	1475,15 ± 33,77	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Rosmarinik asit	< LOD	ND	< LOD	ND	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Amentoflavon	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD

ND, Dedekte Edilemedi; <LOD, Doğrusallık Aralığının Altında Değerle Ölçüldü; <LOQ, Doğrusallık Aralığının Üstünde Değerle Ölçüldü

4.3. LC-MS/MS Analizi

4.3.1. LC-MS/MS Analizi Metot Parametreleri

LC-MS/MS analizine ilişkin standart maddelerin parametreleri, Tablo 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-4 : LC-MS/MS Analizine İlişkin Standart Maddelerin Parametreleri

Bileşik adı	RT (dk)	İyon Modu	Prekürsör (m/z)	Ürün 1 (m/z)	Çarpışma Enerjisi 1 (V)	Ürün 2 (Doğrulayıcı) (m/z)	Çarpışma Enerjisi 2 (V)
(-)-Epikateşin	6,18	Neg.	289,067	203,050	18,80	245,050	14,15
(-)-Epikateşin gallat	6,89	Neg.	441,117	124,967	30,27	271,050	14,05
(-)-Epigallokateşin	5,55	Neg.	305,117	124,883	20,62	178,967	13,09
(-)-Epigallokateşin gallat	6,47	Neg.	457,217	124,967	37,75	168,967	17,08
(+)-Kateşin	5,87	Poz.	291,217	122,967	15,61	138,883	15,92
(+)-Trans-taksifolin	7,12	Neg.	303,033	285,050	11,67	124,883	20,47
4-Hidroksibenzoik asit	6,10	Neg.	136,933	64,883	29,41	92,883	14,25
Akasetin	9,80	Poz.	285,117	241,967	35,23	-	-
Apigenin	8,50	Poz.	271,300	118,883	30,63	152,883	29,47
Apigenin-7-glukozit	6,97	Neg.	431,250	238,967	50,04	268,050	34,12
Kafeik asit	6,10	Neg.	179,033	106,967	21,83	134,967	15,26
Dihidrokempferol	7,58	Neg.	287,050	124,967	21,02	259,050	12,94
Ellajik asit	6,88	Neg.	301,033	283,967	30,17	300,050	31,69
Öpatilin	9,55	Neg.	343,117	313,050	24,61	328,050	17,89
Ferulik asit	7,09	Poz.	194,967	176,967	11,02	144,883	15,36
Hiperozit	6,70	Neg.	463,300	270,967	43,97	300,050	27,14
Luteolin	7,97	Neg.	285,033	132,883	34,67	150,883	26,18
Luteolin 7-rutinozit	6,50	Neg.	593,317	150,883	62,57	285,050	37,65
Mirisetin	7,48	Neg.	317,067	150,883	24,87	178,883	20,01

Naringenin	8,46	Neg.	271,050	118,967	27,39	150,967	17,23
Naringin	6,83	Neg.	579,357	150,883	41,70	271,050	31,54
Nepetin	8,00	Neg.	315,050	299,967	20,47	136,883	31,08
Orientin	6,35	Neg.	447,200	327,050	21,48	357,050	19,61
***p*-Kumarik asit**	7,02	Neg.	162,850	92,883	31,59	118,967	13,09
Kersetin	8,00	Neg.	301,050	150,883	21,23	178,967	17,49
Ramnositrin	9,90	Poz.	301,200	106,883	43,62	258,050	33,36
Rutin	6,46	Neg.	609,317	270,967	58,68	300,050	37,65
Teofilin	5,00	Poz.	181,117	95,967	23,50	123,967	18,95

4.3.2. LC-MS/MS Analizi Validasyon Verileri

LC-MS/MS analizine ilişkin validasyon verileri, Tablo 4-5'de verilmiştir.

Tablo 4-5 : LC-MS/MS Analizine İlişkin Validasyon Verileri

Bileşik Adı	İyon Modu	Prekürsör (m/z)	R^2	Doğrusal Regresyon Denklemi	Doğrusallık Aralığı (mg/L)	LOD / LOQ (µg/L)	Geri Kazanım (%)
(-)-Epikateşin	Neg.	289,07	99,91	y = 0,023581x +0,001191	0,01 - 5,0	2 / 6	99,61
(-)-Epikateşin gallat	Neg.	441,12	99,99	y = 0,020671x -0,000791	0,01 - 5,0	2 / 6	100,15
(-)-Epigallokateşin	Neg.	305,12	100,00	y = 0,026601x -0,000131	0,01 - 5,0	2 / 6	100,03
(-)-Epigallokateşin gallat	Neg.	457,22	99,97	y = 0,016521x +0,000151	0,01 - 5,0	2 / 6	99,35
(+)-Kateşin	Poz.	291,22	99,93	y = 0,051081x -0,001711	0,01 - 5,0	2 / 6	99,89
(+)-Trans-taksifolin	Neg.	303,03	99,99	y = 0,191721x	0,01 - 5,0	2 / 6	100,15
4-Hidroksibenzoik asit	Neg.	136,93	99,88	y = 0,004321x +0,000181	0,01 - 5,0	100 / 300	101,16
Akasetin	Poz.	285,12	99,87	y = 2,166651x +0,272031	0,01 - 5,0	0,4 / 1,2	99,24
Apigenin	Poz.	271,30	99,91	y = 0,230611x +0,020491	0,01 - 5,0	2 / 6	99,26
Apigenin-7-glukozit	Neg.	431,25	99,93	y = 0,002671x +0,000131	0,01 - 5,0	2 / 6	99,48

Kafeik asit	Neg.	179,03	99,42	y = 0,260651x +0,007761	0,01 - 5,0	10 / 30	101,46
Dihidrokempferol	Neg.	287,05	99,82	y = 0,493931x	0,01 - 5,0	0,4 / 1,2	98,40
Ellajik asit	Neg.	301,03	99,98	y = 0,010411x -0,001441	0,01 - 5,0	10 / 30	99,78
Öpatilin	Neg.	343,12	99,76	y = 2,005271x	0,01 - 5,0	2 / 6	96,94
Ferulik asit	Poz.	194,97	99,74	y = 0,016321x -0,000771	0,10 - 5,0	50 / 150	99,59
Hiperozit	Neg.	463,30	99,83	y = 0,051841x -0,003381	0,01 - 5,0	10 / 30	101,22
Luteolin	Neg.	285,03	99,64	y = 0,204431x +0,051341	0,01 - 5,0	2 / 6	99,44
Luteolin 7-rutinozit	Neg.	593,32	99,98	y = 0,053091x -0,000071	0,01 - 5,0	2 / 6	99,79
Mirisetin	Neg.	317,07	99,99	y = 0,101881x -0,024261	0,01 - 5,0	2 / 6	99,82
Naringenin	Neg.	271,05	99,94	y = 0,513731x +0,022891	0,01 - 5,0	0,4 / 1,2	99,01
Naringin	Neg.	579,36	99,98	y = 0,051591x -0,000671	0,01 - 5,0	2 / 6	100,05
Nepetin	Neg.	315,05	99,53	y = 1,733061x +0,031771	0,01 - 5,0	2 / 6	97,88
Orientin	Neg.	447,20	99,76	y = 0,023751x +0,001811	0,01 - 5,0	2 / 6	98,37
***p*-Kumarik asit**	Neg.	162,85	99,87	y = 0,026901x -0,006441	0,01 - 5,0	10 / 30	101,11
Kersetin	Neg.	301,05	99,91	y = 0,250951x +0,012511	0,01 - 5,0	2 / 6	98,84
Ramnositrin	Poz.	301,20	99,98	y = 0,301011x +0,006381	0,01 - 5,0	2 / 6	100,36
Rutin	Neg.	609,32	99,92	y = 0,028241x -0,002581	0,01 - 5,0	2 / 6	100,84

4.3.3. Ekstrelerin LC-MS/MS Analizi Sonuçları

Tez çalışması kapsamında LC-MS/MS analizi yapılan 18 örneğe ait sonuçlar, Tablo 4-5'de verilmiştir.

Tablo 4-6 : LC-MS/MS Analizi Sonuçları

Bileşik Adı	100 mg/mL Ekstredeki Bileşik Miktarı (mg/L) *H. perforarum* L.								
	HP-1	**HP-2**	**HP-3**	**HP-4**	**HP-5**	**HP-6**	**HP-7**	**HP-8**	**HP-9**
(-)-Epikateşin	115,68 ± 5,55	137,26 ± 6,59	62,6 ± 3,00	114,26 ± 5,48	125,29 ± 6,01	118,55 ± 5,69	148,51 ± 7,13	246,9 ± 11,85	278,43 ± 13,36
(-)-Epikateşin gallat	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0,17 ± 0,00	< LOD
(-)-Epigallokateşin	0,91 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,36 ± 0,01	0,27 ± 0,00	0,37 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,39 ± 0,01	2,53 ± 0,08	2,18 ± 0,08
(-)-Epigallokateşin gallat	< LOQ	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
(+)-Kateşin	43,98 ± 1,80	41,9 ± 1,72	16,05 ± 0,66	68,3 ± 2,80	64,55 ± 2,65	102,18 ± 4,19	92,66 ± 3,80	202,95 ± 8,32	135,22 ± 5,54
(+)-Trans-taksifolin	0,54 ± 0,02	0,59 ± 0,02	4,75 ± 0,17	0,33 ± 0,01	0,7 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0,45 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,20 ± 0,01
4-Hidroksibenzoik asit	19,35 ± 1,026	12,15 ± 0,64	8,17 ± 0,43	12,52 ± 0,66	15,08 ± 0,80	15,73 ± 0,83	18,55 ± 0,99	5,62 ± 0,30	4,69 ± 0,25
Akasetin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Apigenin	< LOQ	< LOQ	0,18 ± 0,01	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Apigenin 7-glukozit	< LOD	0,98 ± 0,04	0,71 ± 0,03	< LOD	0,42 ± 0,02	0,57 ± 0,02	< LOD	0,81 ± 0,036	0,67 ± 0,03
Kafeik asit	1,93 ± 0,12	1,28 ± 0,08	0,60 ± 0,04	0,87 ± 0,05	0,95 ± 0,06	0,67 ± 0,04	0,96 ± 0,06	0,26 ± 0,02	0,57 ± 0,04
Dihidrokempferol	0,04 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,01 ± 0,00	0,008 ± 0,00
Ellajik asit	0,36 ± 0,01	0,63 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,39 ± 0,01	< LOD
Öpatilin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOQ	< LOD
Ferulik asit	7,39 ± 0,35	4,00 ± 0,19	11,91 ± 0,56	4,03 ± 0,19	4,90 ± 0,23	2,76 ± 0,13	4,14 ± 0,19	1,80 ± 0,08	1,31 ± 0,06
Hiperozit	346,15 ± 19,38	297,74 ± 16,67	395,23 ± 22,13	249,47 ± 13,97	317,84 ± 17,80	349,17 ± 19,55	322,72 ± 18,07	279,43 ± 15,65	298,22 ± 16,70

Luteolin	< LOQ	< LOQ	0,89 ± 0,05	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Luteolin 7-rutinozit	0,08 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,15 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,05 ± 0,00	0,05 ± 0,00	0,55 ± 0,02	0,08 ± 0,00
Mirisetin	2,06 ± 0,08	2,31 ± 0,09	2,7 ± 0,1	1,46 ± 0,05	3,77 ± 0,14	2,62 ± 0,10	1,19 ± 0,04	0,83 ± 0,03	0,80 ± 0,03
Naringenin	< LOQ	< LOQ	0,02 ± 0,00	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Naringin	0,04 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,12 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,05 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,11 ± 0,00
Nepetin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Orientin	0,57 ± 0,03	0,18 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,30 ± 0,02	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,01	1,37 ± 0,08	1,12 ± 0,07
p-Kumarik asit	5,29 ± 0,22	4,04 ± 0,17	3,68 ± 0,15	2,69 ± 0,11	3,23 ± 0,14	5,27 ± 0,22	4,79 ± 0,20	1,66 ± 0,07	1,45 ± 0,06
Kersetin	64,73 ± 2,85	58,73 ± 2,58	36,09 ± 1,59	47,37 ± 2,08	46,37 ± 2,04	55,10 ± 2,42	63,68 ± 2,80	21,61 ± 0,95	21,61 ± 0,95
Ramnositrin	< LOQ	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Rutin	20,04 ± 0,82	37,20 ± 1,52	24,54 ± 1,01	13,89 ± 0,57	15,99 ± 0,66	11,63 ± 0,48	6,44 ± 0,26	7,39 ± 0,30	3,06 ± 0,13

ND, Dedekte Edilemedi; <LOD, Doğrusallık Aralığının Altında Değerle Ölçüldü; <LOQ, Doğrusallık Aralığının Üstünde Değerle Ölçüldü

Tablo 4-6'nın devamı

Bileşik Adı	100 mg/mL Ekstredeki Bileşik Miktarı (mg/L)								
	H. perforatum				*H. auriculatum*		*H. ternatum*		*H. bilgehan-bilgilii*
	HP-10	**HP-11**	**HP-12**	**HP-13**	**HA-2**	**HA-2**	**HT-1**	**HT-2**	**HB-1**
(-)-Epikateşin	183,90 ± 8,83	205,88 ± 9,88	256,97 ± 12,33	151,72 ± 7,28	19,39 ± 0,93	29,75 ± 1,43	110,58 ± 5,30	110,06 ± 5,28	81,96 ± 3,93
(-)-Epikateşin gallat	0,16 ± 0,01	0,10 ± 0,00	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
(-)-Epigallokateşin	2,07 ± 0,07	1,30 ± 0,05	0,90 ± 0,03	0,83 ± 0,03	3,61 ± 0,13	10,17 ± 0,36	0,31 ± 0,01	0,22 ± 0,01	2,00 ± 0,07
(-)-Epigallokateşin gallat	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0,02 ± 0,00	< LOD	< LOD	< LOQ	< LOD
(+)-Kateşin	143,46 ± 5,88	242,01 ± 9,92	152,88 ± 6,27	138,90 ± 5,69	46,70 ± 1,91	36,75 ± 1,51	4,98 ± 0,20	7,83 ± 0,32	7,88 ± 0,32
(+)-Trans-taksifolin	0,43 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,36 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,30 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,32 ± 0,01	4,42 ± 0,16
4-Hidroksibenzoik asit	11,62 ± 0,61	9,99 ± 0,53	22,15 ± 1,17	12,84 ± 0,68	12,34 ± 0,65	< LOD	3,59 ± 0,19	8,03 ± 0,43	< LOD
Akasetin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Apigenin	0,03 ± 0,00	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,11 ± 0,01	< LOQ	< LOQ	0,17 ± 0,01	0,69 ± 0,03
Apigenin 7-glukozit	1,31 ± 0,06	1,38 ± 0,06	0,84 ± 0,04	0,62 ± 0,03	< LOD	1,72 ± 0,08	< LOQ	0,26 ± 0,01	21,10 ± 0,95
Kafeik asit	0,44 ± 0,03	0,50 ± 0,03	0,91 ± 0,06	0,67 ± 0,04	12,69 ± 0,80	2,83 ± 0,18	6,88 ± 0,43	4,78 ± 0,30	3,06 ± 0,19
Dihidrokempferol	0,03 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,25 ± 0,01
Ellajik asit	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,41 ± 0,01	1,52 ± 0,06	2,87 ± 0,11	0,36 ± 0,01	< LOD	1,00 ± 0,04
Öpatilin	0,002 ± 0,00	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ	0,002 ± 0,000128	< LOD	< LOD	< LOD
Ferulik asit	3,44 ± 0,16	1,61 ± 0,08	3,94 ± 0,19	3,95 ± 0,19	5,62 ± 0,26	3,58 ± 0,17	1,7 ± 0,08	1,63 ± 0,08	2,45 ± 0,12
Hiperozit	218,11 ± 12,21	259,22 ± 14,52	290,34 ± 16,26	286,29 ± 16,03	24,82 ± 1,39	18,29 ± 1,02	127,31 ± 7,13	101,51 ± 5,68	128,98 ± 7,22
Luteolin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,60 ± 0,03
Luteolin 7-rutinozit	0,10 ± 0,00	< LOD	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,00	< LOD	0,01 ± 0,000	0,01 ± 0,000	0,01 ± 0,000	0,03 ± 0,00
Mirisetin	1,17 ± 0,04	0,91 ± 0,03	0,83 ± 0,03	2,00 ± 0,07	43,78 ± 1,62	60,14 ± 2,23	2,12 ± 0,08	2,11 ± 0,08	17,33 ± 0,64
Naringenin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	1,65 ± 0,07
Naringin	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,07 ± 0,00	0,23 ± 0,01	0,05 ± 0,00	0,04 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,17 ± 0,01
Nepetin	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ

Orientin	4,49 ± 0,27	0,09 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,19 ± 0,01	< LOQ	< LOD	0,87 ± 0,05	1,958 ± 0,11	3,42 ± 0,21
p-Kumarik asit	2,40 ± 0,10	2,22 ± 0,10	4,02 ± 0,17	3,19 ± 0,13	7,47 ± 0,3	5,60 ± 0,24	1,14 ± 0,05	0,89 ± 0,04	3,09 ± 0,13
Kersetin	20,93 ± 0,92	25,38 ± 1,12	42,94 ± 1,89	38,98 ± 1,71	6,54 ± 0,29	11,97 ± 0,53	2,93 ± 0,13	4,3 ± 0,19	14,25 ± 0,63
Ramnositrin	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOD
Rutin	449,00 ± 18,41	557,88 ± 22,87	121,32 ± 4,97	19,58 ± 0,80	1,25 ± 0,05	0,41 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,88 ± 0,04	14,24 ± 0,58

ND, Dedekte Edilemedi; <LOD, Doğrusallık Aralığının Altında Değerle Ölçüldü; <LOQ, Doğrusallık Aralığının Üstünde Değerle Ölçüldü

4.4. Kemometri Analizi

Tez çalışması dahilinde, 18 örneğin HPLC ve LC-MS/MS analizleri sonuçları ile yapılan kemometri analizine dair hesaplama sonuçları Tablo 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11 ve 4-12'de verilmiştir.

Tablo 4-7 : Korelasyon Matrisinin Özdeğer Analizi (PCA)

	Özdeğer	Oran	Kümülatif varyans		Özdeğer	Oran	Kümülatif varyans
PC1	10,130	0,298	0,298	**PC18**	0,000	0,000	1,000
PC2	5,030	0,148	0,446	**PC19**	0,000	0,000	1,000
PC3	4,913	0,144	0,590	**PC20**	0,000	0,000	1,000
PC4	3,301	0,097	0,687	**PC21**	0,000	0,000	1,000
PC5	2,374	0,070	0,757	**PC22**	0,000	0,000	1,000
PC6	2,099	0,062	0,819	**PC23**	0,000	0,000	1,000
PC7	1,355	0,040	0,859	**PC24**	0,000	0,000	1,000
PC8	1,054	0,031	0,890	**PC25**	0,000	0,000	1,000
PC9	0,935	0,028	0,917	**PC26**	-0,000	-0,000	1,000
PC10	0,720	0,021	0,939	**PC27**	-0,000	-0,000	1,000
PC11	0,574	0,017	0,955	**PC28**	-0,000	-0,000	1,000
PC12	0,556	0,016	0,972	**PC29**	-0,000	-0,000	1,000
PC13	0,358	0,011	0,982	**PC30**	-0,000	-0,000	1,000
PC14	0,253	0,007	0,990	**PC31**	-0,000	-0,000	1,000
PC15	0,165	0,005	0,995	**PC32**	-0,000	-0,000	1,000
PC16	0,099	0,003	0,998	**PC33**	-0,000	-0,000	1,000
PC17	0,084	0,002	1,000				

Tablo 4-8 : Özvektörler (PCA)

Değişken	PC1	PC2	PC3	PC4	Değişken	PC1	PC2	PC3	PC4
Kempferol	-0,109	-0,019	0,264	-0,251	**Kafeik asit**	-0,214	-0,130	-0,126	-0,019
Rosmarinik asit	-0,230	0,121	-0,030	0,142	**Dihidro-kempferol**	-0,130	0,059	0,262	-0,028
Kersitrin	0,156	-0,054	0,037	-0,088	**Ellajik asit**	-0,180	-0,200	-0,150	0,201
Hiperisin	0,225	-0,190	0,016	-0,096	**Öpatilin**	0,050	-0,229	0,117	0,156
Psödo-hiperisin	0,235	-0,174	0,021	-0,027	**Ferulik asit**	0,006	-0,218	0,264	0,218
Hiperforin	0,218	0,132	-0,065	0,092	**Hiperozit**	0,255	0,016	0,232	0,007
Hiperforin TRV A	-0,294	-0,029	-0,098	-0,107	**Luteolin**	0,140	-0,069	-0,368	-0,146
Hiperforin TRV B	-0,267	0,049	-0,049	-0,218	**Luteolin 7-rutinozit**	0,078	0,134	0,004	0,212
(-)-Epikateşin	0,202	0,266	-0,092	-0,022	**Mirisetin**	-0,203	-0,203	-0,176	0,197
(-)-Epikateşin gallat	0,061	0,262	-0,127	0,264	**Naringenin**	0,135	-0,065	-0,371	-0,153
(-)-Epigallo-kateşin	-0,145	-0,096	-0,238	0,225	**Naringin**	0,053	0,246	0,118	0,196
(-)-Epigallo-kateşin gallat	0,041	-0,173	0,041	-0,206	**Orientin**	-0,137	-0,102	-0,106	0,228
(+)-Kateşin	0,197	0,221	-0,166	0,204	***p*-Kumarik asit**	-0,023	-0,351	-0,015	0,213
(+)-Trans-taksifolin	-0,119	0,051	0,384	0,157	**Kersetin**	0,240	-0,200	0,159	-0,045
4-Hidroksi-benzoik asit	0,216	-0,159	0,030	-0,025	**Ramno-sitrin**	-0,014	-0,255	-0,074	-0,009
Apigenin	0,189	-0,068	-0,144	-0,192	**Rutin**	0,067	0,226	-0,091	0,184
Apigenin-7-glukozit	-0,193	0,162	0,108	-0,198					

Tablo 4-9 : Birleştirme Adımları (HCA)

Adımlar	Küme Sayısı	Benzerlik Seviyesi	Mesafe	Birleştirilen Kümeler		Yeni Kümeler	Yeni Kümedeki Ekstre Sayısı
1	17	99,4892	43,48	15	16	15	2
2	16	99,0851	77,88	15	18	15	3
3	15	95,9257	346,81	9	10	9	2
4	14	95,6343	371,61	15	17	15	4
5	13	95,1523	412,64	2	3	2	2
6	12	94,2073	493,08	5	8	5	2
7	11	93,6759	538,31	11	13	11	2
8	10	91,1559	752,81	2	9	2	4
9	9	89,3043	910,42	6	12	6	2
10	8	89,0890	928,75	1	15	1	5
11	7	89,0501	932,06	5	7	5	3
12	6	84,1185	1351,84	2	6	2	6
13	5	81,6887	1558,67	1	4	1	6
14	4	73,8984	2221,78	2	11	2	8
15	3	70,9177	2475,50	1	5	1	9
16	2	44,1683	4752,42	1	2	1	17
17	1	0,0000	8512,04	1	14	1	18

Tablo 4-10 : Final Partisyon (HCA)

	Ekstre Sayısı	Küme içi Kareler Toplamı	Merkezden Ortalama Uzaklık	Merkezden Maksimum Uzaklık
Küme 1	6	2394383	562,992	1173,23
Küme 2	6	1716245	500,640	794,04
Küme 3	3	520215	399,616	515,53
Küme 4	2	144887	269,154	269,15
Küme 5	1	0	0,000	0,00

Tablo 4-11 : Küme Merkezleri (HCA)

Bileşik	Küme 1	Küme 2	Küme 3	Küme 4	Küme 5	Büyük Merkezler
Kempferol	206,667	51,67	206,67	0,00	0,00	120,56
Rosmarinik asit	310,000	51,67	0,00	310,00	0,00	155,00
Kersitrin	310,000	414,12	805,71	459,94	1475,15	508,71
Hiperisin	42,624	284,08	489,91	221,15	184,37	225,37
Psödohiperisin	46,570	196,45	301,30	100,64	132,30	149,76
Hiperforin	74,523	3132,23	1440,29	4488,15	8300,00	2268,76
Hiperforin TRV A	833,333	0,00	0,00	0,00	0,00	277,78
Hiperforin TRV B	690,880	0,00	0,00	0,00	0,00	230,29
(-)-Epikateşin	69,056	184,91	127,11	220,44	151,72	138,76
(-)-Epikateşin gallat	0,010	0,05	0,01	0,08	0,01	0,03
(-)-Epigallokateşin	2,780	1,32	0,32	1,49	0,83	1,63
(-)-Epigallokateşin gallat	3,343	10,00	0,01	0,01	0,01	4,45
(+)-Kateşin	20,032	121,77	87,71	148,17	138,90	86,07
(+)-Trans-taksifolin	1,726	0,50	0,56	0,44	0,36	0,90
4-Hidroksibenzoik asit	5,356	11,15	15,60	16,88	12,84	10,69

Apigenin	6,850	20,00	20,00	10,01	20,00	14,51
Apigenin-7-glukozit	7,301	0,72	0,20	1,07	0,62	2,86
Kafeik asit	5,142	0,92	0,84	0,68	0,67	2,27
Dihidrokempferol	0,065	0,03	0,04	0,03	0,03	0,04
Ellajik asit	1,033	0,34	0,34	0,31	0,41	0,57
Öpatilin	6,670	13,34	6,67	0,01	0,01	7,78
Ferulik asit	4,480	3,50	3,64	3,69	3,95	3,90
Hiperozit	132,691	299,77	307,12	254,23	286,29	239,49
Luteolin	13,583	20,00	20,00	20,00	20,00	17,86
Luteolin 7-rutinozit	0,038	0,14	0,04	0,08	0,07	0,08
Mirisetin	21,365	1,78	1,76	1,00	2,00	8,23
Naringenin	13,611	20,00	20,00	20,00	20,00	17,87
Naringin	0,073	0,08	0,06	0,12	0,23	0,09
Orientin	4,420	0,61	0,28	2,32	0,19	1,99
p-Kumarik asit	3,647	2,98	4,25	3,21	3,19	3,45
Kersetin	12,679	39,74	55,38	31,93	38,98	32,42
Ramnositrin	3,342	6,67	0,01	0,01	0,01	3,34
Rutin	6,989	106,93	10,66	285,16	19,58	72,52

Tablo 4-12 : Küme Merkezleri Arasındaki Uzaklıklar (HCA)

	Küme 1	**Küme 2**	**Küme 3**	**Küme 4**	**Küme 5**
Küme 1	0,00	3281,31	1919,62	4569,95	8390,49
Küme 2	3281,31	0,00	1763,62	1399,81	5278,31
Küme 3	1919,62	1763,62	0,00	3122,74	6904,53
Küme 4	4569,95	1399,81	3122,74	0,00	3966,85
Küme 5	8390,49	5278,31	6904,53	3966,85	0,00

4.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

4.5.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktar Tayini

Total fenolik bileşik ve total flavonoit miktar tayinleri sonuçları, Tablo 4-13'de verilmiştir.

Tablo 4-13 : Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktar Tayini Sonuçları (n=3)

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	Total Fenolik Bileşik (µg Pirokateşol ekivalanı/mg ekstre, n=3)	Total Flavonoit (µg kersetin ekivalanı/mg ekstre, n=3)
	HP-1	55,10 ± 1,54	58,43 ± 0,68
	HP-2	54,08 ± 1,33	44,20 ± 0,24
	HP-3	59,18 ± 1,43	23,76 ± 0,16
	HP-4	90,82 ± 1,99	33,84 ± 0,46
	HP-5	62,24 ± 1,87	57,73 ± 0,98
	HP-6	42,18 ± 1,18	42,82 ± 0,59
***H. perforatum* L.**	**HP-7**	72,45 ± 1,44	56,22 ± 0,17
	HP-8	72,45 ± 1,44	25,83 ± 0,00
	HP-9	86,73 ± 1,65	47,79 ± 0,54
	HP-10	105,10 ± 1,99	36,60 ± 0,39
	HP-11	85,71 ± 1,77	63,81 ± 0,66
	HP-12	72,48 ± 1,15	50,65 ± 0,48
	HP-13	64,33 ± 1,45	57,82 ± 0,53
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	97,96 ± 1,32	57,32 ± 0,78
	HA-2	109,94 ± 2,23	95,02 ± 1,56
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	67,59 ± 1,15	55,54 ± 1,15

	HT-2	91,21 ± 2,30	73,51 ± 0,91
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	131,23 ± 1,50	54,48 ± 0,12

4.5.2. DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikali ve ABTS [2,2'-azino-bis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Yöntemleri

Ekstreler ve Pozitif kontrol olarak kullanılan BHA, BHT ve α-TOC'a ait DPPH serbest radikali ve ABTS katyonu giderim testleri sonuçları, Tablo 4-14'de verilmiştir.

Tablo 4-14 : DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikali ve ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] Katyonu Giderim Testi Sonuçları (n=3)

Bitkinin Adı	**Bitkinin Kodu**	**IC_{50} (µg/mL, n=3)**	
		DPPH	**ABTS**
	HP-1	0,73 ± 0,03	11,64 ± 0,92
	HP-2	1,73 ± 0,06	11,92 ± 0,71
	HP-3	2,08 ± 0,03	12,81 ± 0,80
	HP-4	3,19 ± ,0,07	16,84 ± 0,47
	HP-5	0,28 ± 0,02	11,14 ± 0,57
	HP-6	2,31 ± 0,08	11,88 ± 0,26
***H. perforatum* L.**	**HP-7**	15,73 ± 0,65	14,15 ± 0,70
	HP-8	12,73 ± 0,09	2,85 ± 0,07
	HP-9	18,02 ± 0,68	2,55 ± 0,08
	HP-10	20,09 ± 0,61	7,30 ± 0,32
	HP-11	13,04 ± 0,57	5,21 ± 0,07
	HP-12	4,83 ± 0,40	6,43 ± 0,68
	HP-13	19,83 ± 0,64	11,83 ± 0,12
	HA-1	0,42 ± 0,001	7,55 ± 0,84

***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-2**	20,95 ± 0,16	5,28 ± 0,21
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	15,02 ± 0,40	14,48 ± 0,78
	HT-2	20,08 ± 0,85	2,95 ± 0,07
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	20,78 ± 0,80	9,54 ± 0,18
Pozitif Kontrol	**BHA**	1,16 ± 0,02	8,53 ± 0,24
	α-TOC	1,41 ± 0,04	3,82 ± 0,04
	BHT	18,53 ± 0,91	10,40 ± 0,31

4.5.3. CUPRAC Yöntemi

Ekstreler ve Pozitif kontrol olarak kullanılan BHA, BHT ve α-TOC'a ait CUPRAC yöntemiyle yapılan antioksidan aktivite testi sonuçları, Tablo 4-15'de verilmiştir.

Tablo 4-15 : CUPRAC Testi Sonuçları (n=3)

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	CUPRAC $A_{0.5}$ (µg/mL, n=3)
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	21,30 ± 0,16
	HP-2	21,72 ± 0,97
	HP-3	21,85 ± 0,96
	HP-4	24,43 ± 0,09
	HP-5	18,88 ± 0,15
	HP-6	19,69 ± 0,82
	HP-7	19,79 ± 0,20
	HP-8	15,30 ± 0,34
	HP-9	14,20 ± 0,59

	HP-10	13,37 ± 1,06
	HP-11	13,47 ± 0,61
	HP-12	23,46 ± 0,20
	HP-13	22,14 ± 0,52
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	9,79 ± 0,63
	HA-2	12,45 ± 0,85
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	15,56 ± ,062
	HT-2	16,55 ± 0,26
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	18,87 ± 0,59
Pozitif Kontrol	**BHA**	4,86 ± 0,07
	α-TOC	12,20 ± 1,08
	BHT	2,71 ± 0,04

4.6. *In-vitro* Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları

4.6.1.1. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri

Ekstreler ve Pozitif kontrol olarak kullanılan galantamine ait Antiasetilkolinesteraz ve antibutirilkolinesteraz aktivite tayinlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-16 : Antikolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları (n=3)

Bitkinin Adı	**Bitkinin Kodu**	**IC_{50} (µg/mL, n=3)**	
		Asetilkolinesteraz	**Butirilkolinesteraz**
	HP-1	116,74 ± 1,20	67,87 ± 0,92
***H. perforatum* L.**	**HP-2**	-	-
	HP-3	-	-

	HP-4	328,57 ± 2,93	247,72 ± 1,82
	HP-5	218,22 ± 2,36	79,73 ± 1,49
	HP-6	-	-
	HP-7	457,74 ± 3,27	318,76 ± 2,15
	HP-8	92,96 ± 1,85	28,10 ± 0,96
	HP-9	-	-
	HP-10	53,28 ± 0,63	42,03 ± 0,96
	HP-11	90,36 ± 1,07	72,00 ± 1,01
	HP-12	599,91 ± 3,51	125,58 ± 0,27
	HP-13	320,73 ± 2,04	45,42 ± 0,13
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	508,02 ± 4,83	182,00 ± 0,44
	HA-2	46,51 ± 0,29	41,53 ± 1,37
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	194,75 ± 1,44	17,79 ± 0,14
	HT-2	224,47 ± 3,00	151,32 ± 0,37
***H. biLgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	128,22 ± 1,01	20,43 ± 0,35
Pozitif Kontrol	**Galantamin**	8,53 ± 0,20	38,66 ± 0,49

4.6.1.2. Antitirozinaz Aktivite Tayini

Ekstreler ve Pozitif kontrol olarak kullanılan kojik asitin tirozinaz enzimine karşı inhibitör aktiviteleri Tablo 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-17 :*H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. biLgehan-bilgilii* Türlerinden Hazırlanan Ekstrelerin Antitirozinaz Aktivite Sonuçları

Bitkinin Adı	**Bitkinin Kodu**	**IC_{50} (µg/mL, n=3)**
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	333,61 ± 5,22

	HP-2	468,08 ± 2,56
	HP-3	604,39 ± 5,37
	HP-4	261,27 ± 1,01
	HP-5	347,17 ± 3,18
	HP-6	227,48 ± 2,43
	HP-7	550,33 ± 5,11
	HP-8	245,59 ± 3,94
	HP-9	306,59 ± 2,81
	HP-10	241,40 ± 1,75
	HP-11	311,82 ± 3,88
	HP-12	363,62 ± 3,33
	HP-13	573,31 ± 1,60
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	421,36 ± 2,83
	HA-2	247,06 ± 3,07
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	514,41 ± 6,23
	HT-2	-
***H. bilgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	-
Pozitif Kontrol	**Kojik Asit**	21,70 ± 0,97

4.6.1.3. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini

Ekstrelerin ve çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan akarbozun α-glukozidaz enzimine karşı inhibitör aktiviteleri Tablo 4-18'de verilmiştir.

Tablo 4-18 :*H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. biLgehan-bilgilii* Türlerinden Hazırlanan Ekstrelerin Antialfa-glukozidaz Aktivite Sonuçları

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	IC_{50} (µg/mL, n=3)
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	267,7 ± 12,86934
	HP-2	-
	HP-3	311,75 ± 7,85
	HP-4	93,325 ± 6,75287
	HP-5	-
	HP-6	-
	HP-7	268,3 ± 6,714661
	HP-8	21,31 ± 3,323402
	HP-9	106,8 ± 3,394113
	HP-10	-
	HP-11	394,6667 ± 13,95811
	HP-12	330 ± 6,929646
	HP-13	-
***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	736,6 ± 5,631163
	HA-2	169,4 ± 7,727225
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	128,45 ± 6,29325
	HT-2	126,3667 ± 9,156601
***H. biLgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	499,1 ± 12,02082
Pozitif Kontrol	**Akarboz**	676,5 ± 10,5

4.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

4.7.1. Ekstrelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının (MİK) Belirlenmesi

H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri incelenmiş; ekstrelerin antimikrobiyal aktiviteleri, tedavide hali hazırda kullanılan antimikrobiyal ajanlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Ekstrelerin, Gram (-) bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 suşları; Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşları; ve patojen mayalardan *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750 suşlarına karşı antimikrobiyal etkileri Tablo 4-20'de verilmiştir. Antibakteriyel aktivite bulguları, test edilen ekstrelerin incelenen patojenlere karşı değişen düzeylerde antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

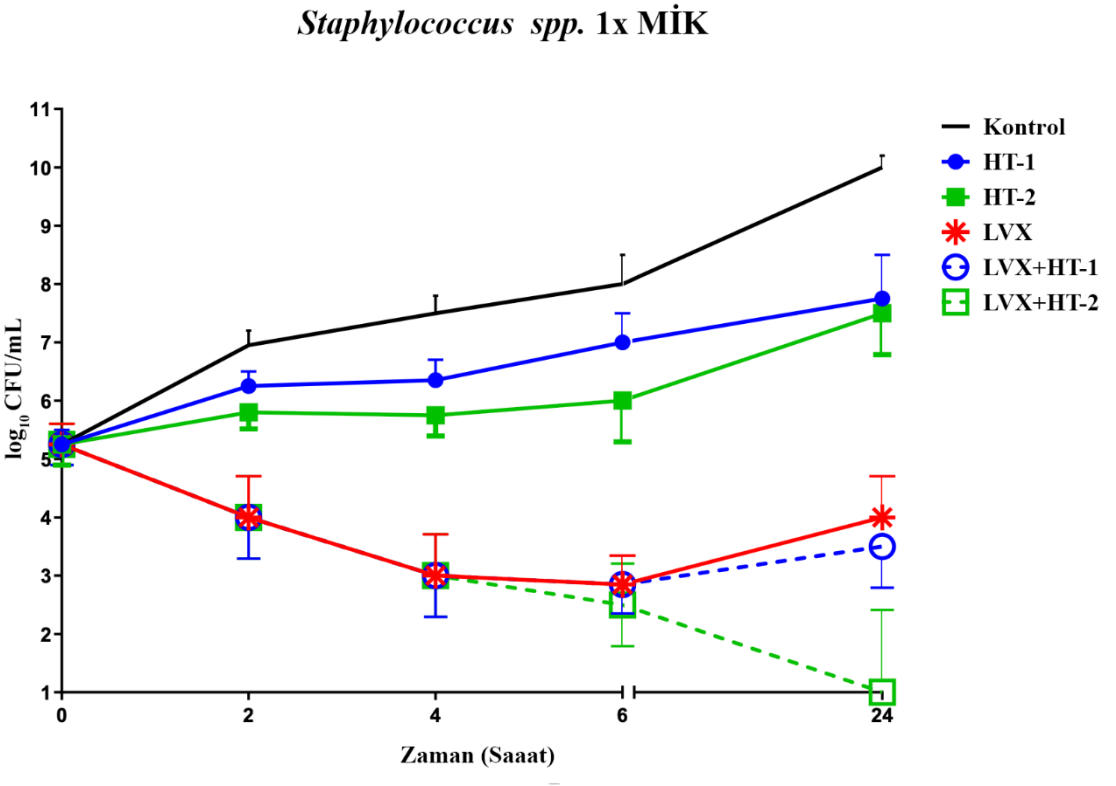
Gram-pozitif (+) bakterileri suşları için elde edilen MİK değerlerine dayanarak, en iyi aktif ekstreler olan *H. ternatum* türünün metanol ekstreleri HT-1 ve HT-2'in, klinikten izole edilen yirmi metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. suşu ve yirmi beş vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. suşlarına (VDE) karşı potansiyel antibakteriyel aktivitelerini belirlemek amacıyla ileri çalışmalar yapılmıştır. HT-1 ve HT-2'in test edilen klinik dirençli izolatlara karşı *in vitro* aktiviteleri Tablo 4-19'de verilmiştir.

Tablo 4-19 : HT-1 ve HT-2'in klinik olarak elde edilen metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. (MDS, n=20) ve vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. (VDE, n=25) suşlarına karşı in vitro aktiviteleri

Ekstre Kodu	Metisiline Dirençli *Staphylococcus* spp. MİK (mg/L) (n=20)			VDE MİK (mg/L) (n=25)		
	MİK Aralığı	**$MİK_{50}$**	**$MİK_{90}$**	**MİK Aralığı**	**$MİK_{50}$**	**$MİK_{90}$**
HT-1	2,44- 19,53	4,88	4,88	2,44-19,53	4,88	9,76
HT-2	4,88- 19,53	4,88	9,76	2,44-19,53	4,88	9,76

4.7.2. Zaman-Öldürme Eğrisi Yöntemi

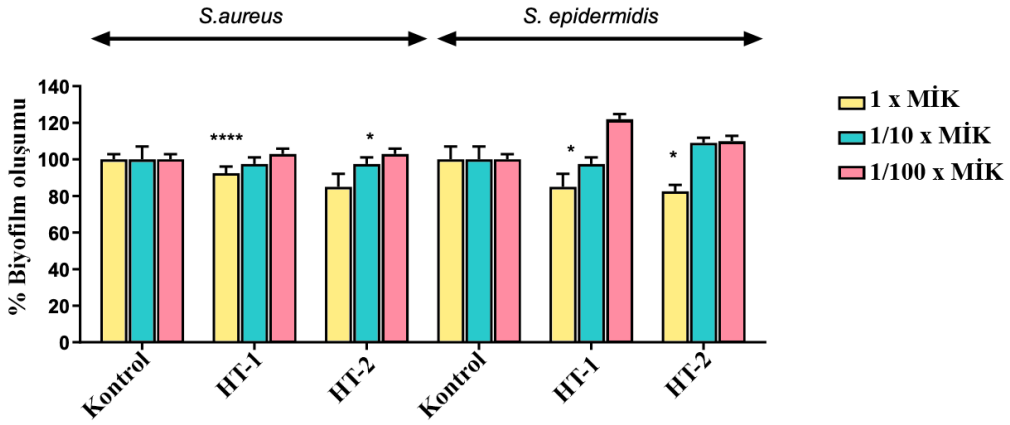
In vitro antimikrobiyal aktivite analizlerinin ardından, en aktif iki *H. ternatum* ekstresi (HT-1 ve HT-2) daha ileri araştırmalar için seçilmiştir. HT-1, HT-2 ve levofloksasin ile zaman-öldürme çalışmaları klinik olarak elde edilen bir dirençli *Staphylococcus* spp. izolatı üzerinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Şekil 4-1'de verilmiştir.



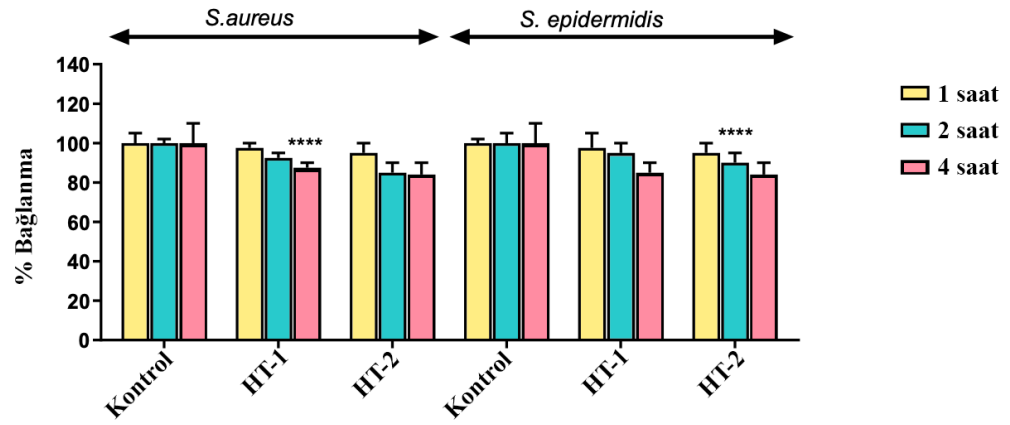
Şekil 4-1 : Ekstrelere Ait Zaman-Öldürme Grafiği Deneyi Sonuçları

4.7.3. Antibiyofilm Aktivitenin Belirlenmesi

Antimikrobiyal aktivite açısından en aktif görülen *H. ternatum* ekstrelerinin (HT-1 ve HT-2) 1/10 x MİK konsantrasyonları, *S. aureus* ve *S. epidermidis* izolatlarının doku kültürü mikrotitre plaklarının kuyucuklarına yapışma süreçlerini inhibe etme potansiyellerini değerlendirmek amacıyla 37 °C'de 1, 2 veya 4 saat boyunca incelenmiş, test edilen ekstrelerin biyofilm bağlanma süreçlerine karşı zayıf bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yapışma inhibisyon oranları, test edilen ekstreler için zamana bağlı bir etki göstermiştir. Çalışılan suşların % biyofilm oluşumu değerlendirildiğinde, biyofilm oluşumunun inhibisyon oranlarının test edilen konsantrasyonlardan az bir farkla etkilendiği gözlemlenmiştir. (Şekil 4-2).



(a)



(b)

Şekil 4-2 : Antibiyofilm Aktivite Testi Sonuçları

***: P ≤ 0,001

4.8. İstatistiksel Analiz

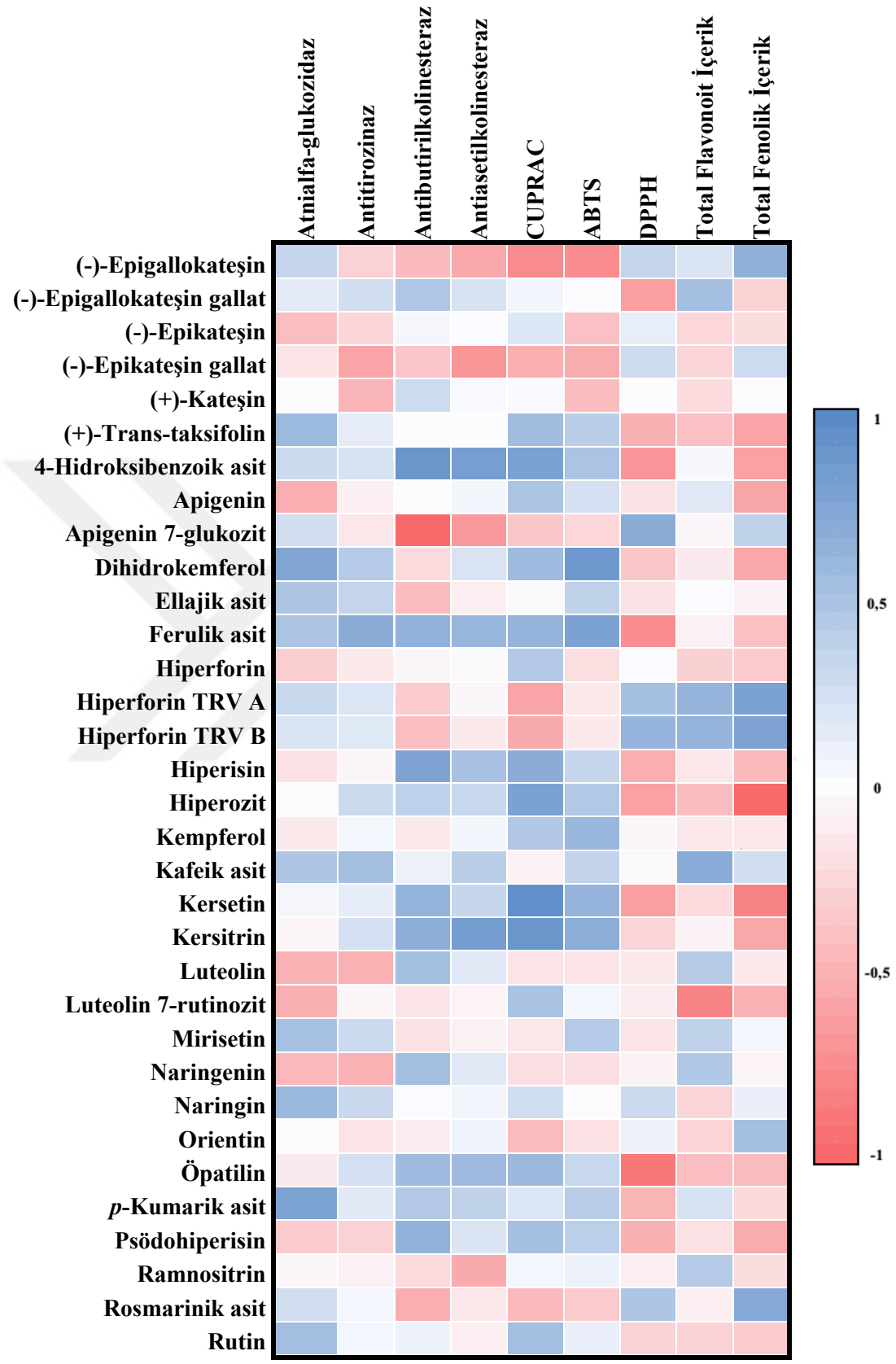
Tez çalışması dahilinde elde edilen HPLC ve LC-MS/MS analizleriyle elde edilen ekstrelerin kimyasal içerik profilleri ile bu ekstrelerin biyoaktivite sonuçları arasında Spearman metoduyla kurulan korelasyon bağıntılarını gösteren ısı grafiği, Şekil 4-3'de verilmiştir.

Tablo 4-20 : *In-vitro* Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları

Bitkinin Adı	Bitkinin Kodu	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değerleri (mg/L)									
		***P. aeruginosa* ATCC 27853**	***E. coli* ATCC 25922**	***K. pneumoniae* ATCC 4352**	***P. mirabilis* ATCC 14153**	***S. aureus* ATCC 29213**	***S. epidermidis* ATCC 12228**	***E. faecalis* ATCC 29212**	***C. albicans* ATCC 10231**	***C. tropicalis* ATCC 750**	***C. parapsilosis* ATCC 22019**
***H. perforatum* L.**	**HP-1**	625	-	-	-	625	-	156,2	-	312,5	-
	HP-2	-	-	-	-	156,2	-	156,2	-	-	-
	HP-3	-	-	-	-	1250	-	625	-	-	-
	HP-4	-	-	-	-	312,5	-	156,2	-	-	-
	HP-5	-	-	-	-	78,12	-	78,12	-	-	-
	HP-6	-	-	-	-	312,5	-	1250	-	-	-
	HP-7	-	-	-	-	156,2	-	78,12	-	-	-
	HP-8	625	-	625	-	19,53	9,76	39,06	-	-	625
	HP-9	-	-	-	-	19,53	78,12	39,06	-	-	312,5
	HP-10	-	-	-	-	78,12	-	78,12	-	-	-
	HP-11	-	-	-	-	78,12	-	156,2	-	312,5	-
	HP-12	312,5	-	-	-	4,88	19,53	78,12	-	625	-
	HP-13	-	-	-	-	4,88	-	19,53	-	312,5	-

***H. auriculatum* N. Robson & Hub.-Mor.**	**HA-1**	625	-	-	-	78,12	-	312,5	-	-	-
	HA-2	-	-	625	-	39,06	-	39,06	-	312,5	312,5
***H. ternatum* Paulter**	**HT-1**	625	625	-	-	2,44	4,88	19,53	-	625,00	625
	HT-2	625	625	-	-	2,44	9,76	19,53	-	-	625
***H. biLgehan-bilgilii* Başköse & Savran**	**HB-1**	-	-	-	-	78,12	-	78,12	-	-	-
Pozitif Kontrol		Seftazidim 2,4	Sefuroksim-Na 4,9	Sefuroksim-Na 4,9	Sefuroksim-Na 2,4	Sefuroksim-Na 1,2	Sefuroksim-Na 9,8	Amikasin 128	Klotrimazol 4,9	Amfoterisin B 1	Amfoterisin B 0,5

-; MİK >1250 mg/L



Şekil 4-3 : Korelasyon Analizi Sonuçları

5. TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olarak yetişen *H. auriculatum* (2 örnek), *H. ternatum* (2 örnek), *H. bilgehan-bilgilii* (1 örnek) ve farklı lokasyonlardan toplanmış *H. perforatum* (13 örnek) türlerinin kimyasal içeriği ve *in vitro* biyolojik aktiviteleri bu tez çalışması ile araştırılmıştır. Bitkilerin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin HPLC ve LC-MS/MS ile kimyasal içerikleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler ile ana bileşen analizi (PCA) ve hiyerarşiyal kümeleme analizi (HCA) ile ekstrelerin kimyasal profilleri belirlenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Ekstrelerin total fenolik ve total flavonoit madde miktarı saptanmış, antioksidan (DPPH, ABTS ve CUPRAC), antiasetilkolinesteraz, antibutirilkolinesteraz, antitirozinaz, antialfa-glukozidaz ve antimikrobiyal aktivite potansiyelleri aydınlatılmıştır. Kimyasal içerik ve aktivite arasındaki korelasyon Spearman korelasyon yöntemiyle belirlenmiştir.

H. auriculatum, H. ternatum ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerine ait sonuçlar analiz edilirken tedavide kullanılan, kimyasal içeriği ve farmakolojik etkileri üzerine en çok araştırma bulunan *H. perforatum* türüne ait ekstrelerin sonuçları baz alınmıştır. Ayrıca yakın ve uzak mesafelerdeki farklı yetişme ortamlarından toplanmış aynı türe ait ekstreler birbirleriyle karşılaştırılmıştır. *H. bilgehan-bilgilii* türü lokal endemik bir tür olup tek örnek ile temsil edilmiştir (Tablo 3-1). Yapılan literatür taramasında *H. perforatum* türü ile karşılaştırılan bu türler ile yapılmış bir çalışma bulunmadığı tespit edilmiştir.

5.1. HPLC ve LC-MS/MS Analizleri

Bu tez çalışmasında, 18 *Hypericum* örneğinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin LC-MS/MS ve HPLC ile kimyasal içeriği analiz edilmiştir. Elde edilen ekstrelerde *Hypericum* cinsinin karakteristik sekonder metabolitleri olan diantronlar (hiperisin ve psödohiperisin), floroglusinol türevleri hiperforin, hiperforin TRV A, hiperforin TRV B ve biflavon yapısındaki amentoflavon molekülü başta olmak üzere fenilpropanoitlerin (kafeik asit, ferulik asit, *p*-kumarik asit, rosmarinik asit, 4-hidroksibenzoik asit ve ellajik asit), flavonoitlerin (hiperozit, kersetin, kersitrin, kempferol, rutin, mirisetin, ramnositrin, apigenin, apigenin 7-glukozit, orientin, luteolin, luteolin 7-rutinozit, öpatilin, mirisetin, naringenin, naringin, dihidrokempferol, (+)-trans-taksifolin, (-)-epikateşin, (-)-epikateşin gallat, (-)-epigallokateşin, (-)-epigallokateşin gallat ve (+)-kateşin) kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır.

HPLC analiz sonucuna göre *H. perforatum* ekstrelerinin tümünde hiperforin majör bileşik olarak tespit edilmiştir. *H. ternatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* ekstrelerinde hiperforinin eser miktarda varlığı, *H. auriculatum* ekstrelerinde ise bulunmadığı saptanmıştır. *H. ternatum, H. bilgehan-bilgilii ve H. auriculatum* ekstrelerine ait HPLC kromatogramları incelendiğinde retansiyon zamanları farklı ancak UV spektrumları hiperforin bileşiğine çok benzer başka floroglusinol türevlerinin (hiperforin TRV A ve B) majör bileşik olarak bulunduğu saptanmıştır.

Diantron türevleri ise tüm *H. perforatum* ekstrelerinde (hiperisin 54,04 ±3,25 - 677,75 ± 42,16 mg/L; psödohiperisin 66,02 ± 2,71 mg/L – 325,36 ± 13,14 mg/L), *H. auriculatum* ekstrelerinde (HA-1 ve HA-2 sırasıyla; hiperisin 82,79 ± 3,40 mg/L, 98,47 ± 1,36 mg/L; psödohiperisin 72,14 ± 1,01 mg/L – 93,66 ± 2,66 mg/L) ve *H. bilgehan-bilgilii* ekstresinde (HB-1; hiperisin, 18,84 ± 1,04 mg/L; psödohiperisin 45,99 ± 0,09 mg/L) tespit edilirken, yalnızca *H. ternatum* ekstrelerinde tespit edilememiştir. Analiz edilen ekstreler arasında *H. perforatum* ekstrelerinden HP-7'in ise hem hiperisin (677,75 ± 42,16 mg/L) hem de psödohiperisin (366,39 ± 7,62 mg/mL) açısından en zengin ekstre olduğu görülmüştür. Diantron türevleri açısından en fakir olan *H. perforatum* ekstresi ise HP-3 kodlu ekstre olarak belirlenmiştir (hiperisin 54,04 ± 3,25 mg/L; psödohiperisin, 66,02 ± 2,71 mg/mL). HP-3 ekstresine diantron türevleri içeriği bakımından en yakın *H. perforatum* örneğinin (HP-10 (Bursa); hiperisin 80,93 ± 8,64 mg/L; psödohiperisin 85,73 ± 5,61 mg/L) ve lokasyon olarak en yakın *H. perforatum* örneklerinin (HP-1, HP-2, HP-4 ve HP-5) kimyasal içeriklerindeki bu farklılıkların yetişme ortamları ve toplanma zamanlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

H. auriculatum (HA-1; 24,82 ± 1,39 mg/L ve HA-2; 18,29 ± 1,02 mg/L) ekstreleri haricindeki tüm ekstrelerin yüksek miktarda hiperozit içerdiği görülmüştür (101,51 ± 5,68 mg/L - 349,17 ± 19,55 mg/L). Diantron türevlerini en düşük konsantrasyonda içerdiği görülen HP-3 ekstresinin ise (349,17 ± 19,55 mg/L) en yüksek hiperozit içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, tüm ekstrelerde yüksek miktarda kersitrin (≥310 mg/L), kersetin (4,3 ± 0,19 mg/L - 63,68 ± 2,80 mg/L) ve rutin (0,414 ± 0,02 mg/L - 557,88 ± 22,87 mg/L) tespit edilmiştir.

H. auriculatum (HA-1 ve HA-2 sırasıyla; 19,39 ± 0,93 mg/L ve 29,75 ± 1,43 mg/L) ekstrelerinde düşük miktarda (-)-epikateşin saptanmıştır. *H. perforatum* ekstrelerinde ise

(-)-epikateşin 62,60 ± 3,00 mg/L - 278,43 ± 13,36 mg/L aralığında tespit edilirken, *H. ternatum* ekstrelerinde HT-1 ve HT-2 sırasıyla; 110,58 ± 5,31 mg/L ve 110,06 ± 5,28 mg/L ve *H. bilgehan-bilgilii* türüne ait ekstrede (HB-1) 81,96 ± 3,93 mg/L olarak tespit edilmiştir. (-)-epikateşini en yüksek konsantrasyonda içeren ekstrelerin Antalya'dan (HP-9; 278,43 ± 13,36 mg/L) ve Bursa'dan toplanmış olan (HP-12; 256,74 ± 12,33 mg/L) *H. perforatum* türüne ait ekstreler olduğu görülmüştür. HP-9 ekstresi ile yaklaşık aynı yükseklikten toplanan (HP-6; 118,55 ± 5,69 mg/L) ekstresinde (-)-epikateşin konsantrasyonunun neredeyse %50 düşük olmasının nedeninin bitkinin daha kurak ortamda yetişmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HP-6 (hiperisin 230,17 ± 23,76 mg/L; psödohiperisin 212,16 ± 14,16 mg/mL) ve HP-9 (hiperisin 306,89 ± 13,62 mg/L; psödohiperisin 167,58 ± 1,97 mg/mL) ekstreleri arasındaki diantron türevlerinin miktar ve içerik farklılığı da bu hipotezi desteklemektedir.

Benzer şekilde tüm ekstrelerde (+)-kateşin (4,98 ± 0,20 mg/mL - 242,01 ± 9,92 mg/mL) ve (-)-epigallokateşin (0,22 ± 0,01 mg/mL - 10,17 ± 0,36 mg/mL) tespit edilmiştir. (-)-epikateşin gallat, *H. perforatum* ekstrelerinde; HP-8 (0,17 ± 0,01 mg/L), HP-10 (0,16 ± 0,01 mg/L) ve HP-11 (0,10 ± 0,00 mg/L) kodlu ekstreler hariç tüm ekstrelerde ve *H. auriculatum* (HA-1; 0,02 ± 0,00 mg/L) haricindeki tüm ekstrelerde eser miktarda bulunmuştur.

Fenilpropanoitlerden kafeik asit (0,26 ± 0,02 mg/L - 12,69 ± 0,80 mg/L), ferulik asit (1,31 ± 0,06 mg/L - 11,91 ± 0,56 mg/L), *p*-kumarik asit (0,89 ± 0,04 mg/L - 7,47 ± 0,31 mg/L), tüm ekstrelerde farklı miktarlarda tespit edilirken; 4-hidroksi benzoik asit, *H. auriculatuım* (HA-2) ve *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ekstrelerinde eser miktarda ayrıca bu örnekler dışında on altı örnekte (3,59 ± 0,19 mg/L - 22,15 ± 1,17 mg/L), ellajik asit ise *H. perforatum* (HP-9) ve *H. ternatum* (HT-2) ekstrelerinde eser miktarda olmak üzere tüm ekstrelerde (0,31 ± 0,01 mg/L - 2,87 ± 0,11 mg/L) tespit edilmiştir.

Yapılan analizlerde; ekstrelerin tamamında akasetin ve nepetin bileşiklerinin miktarları, lineer doğrusallık aralığının üzerinde olmasından dolayı hesaplanamamıştır. Ayrıca, amentoflavon, indometazin ve rosmarinik asitin tüm örneklerde eser miktarlarda bulunduğu görülmüş, ramnositrin ise HP-1, HP-2 ve HB-1 ekstrelerinde lineer doğrusallık aralığının üzerinde miktarlarda bulunduğu tespit edilirken, diğer ekstrelerin eser miktarda ramnositrin içeriğine sahip olduğu görülmüştür.

Bu kimyasal bileşiklerin yanı sıra, *Hypericum* cinsinde bulunan minör flavonoitlerden (+)-trans-taksifolin, apigenin, apigenin 7-glukozit, dihidrokempferol, öpatilin, luteolin, luteolin 7-rutinozit, mirisetin, naringenin, naringin ve orientin bileşiklerinin de değişen miktarlarda örneklerin içeriğinde bulunduğu tespit edilmiştir.

Farklı lokasyonlardan ve/veya zamanlarda toplanan aynı ve/veya farklı *Hypericum* türlerinin kimyasal içeriğinin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar literatürde kayıtlıdır [18,56,60,196,479,817-828].

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar, literatür ve araştırma laboratuvarımızda yapılmış önceki çalışmalar ile paralellik göstermektedir [484,801,829].

Bu çalışmaların yanı sıra günümüze kadar *Hypericum* türlerini kemotaksonomik açıdan inceleyen çalışmalar da yapılmıştır [37,803,830,831]. Literatürde yer alan *Hypericum* türlerinin içeriğini araştıran çalışmalar ve bu tez çalışması ile yapılan PCA ve HCA analiz sonuçları göz önünde bulundurulduğu zaman *Hypericum* türlerinin kimyasal içeriğinde farklı varyasyonlar olduğu belirlenmiştir. Bu varyasyonların genetik profil ve ışık, sıcaklık, nem, patojenler ve diğer stres faktörlerine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir [56]. Genel itibari ile, literatür ile uyumlu olarak bu tez çalışması dahilinde *H. perforatum* ekstreleri majör madde olarak bir floroglusinol türevi olan hiperforin içerirken, geri kalan türlerin majör olarak hiperforin TRV A ve B içerdikleri saptanmıştır. Ayrıca, Triadenioides seksiyonunda yer alan *H. ternatum* türünün diantron türevlerinden hiperisin ve psödohiperisin içermediği ancak aynı seksiyondaki *H. bilgehan-bilgilii* türünün düşük miktarlarda da olsa hiperisin ve psödohiperisin içerdiği görülmüştür.

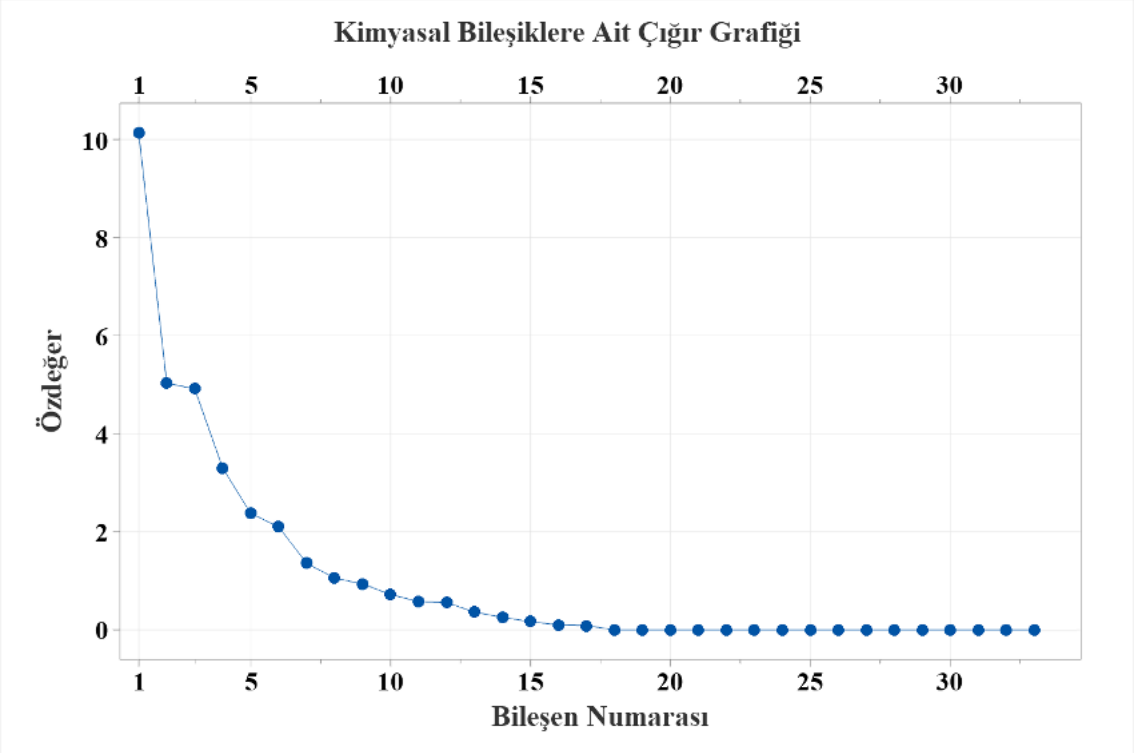
5.2. Kemometri Analizi

Bu çalışmada, elde edilen *Hypericum* türlerine ait ekstrelerin kimyasal içerikleri ve biyolojik aktiviteleri çok boyutlu istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir. PCA ve HCA analizleri, kimyasal bileşiklerin varyasyonlarını ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelere olan etkilerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

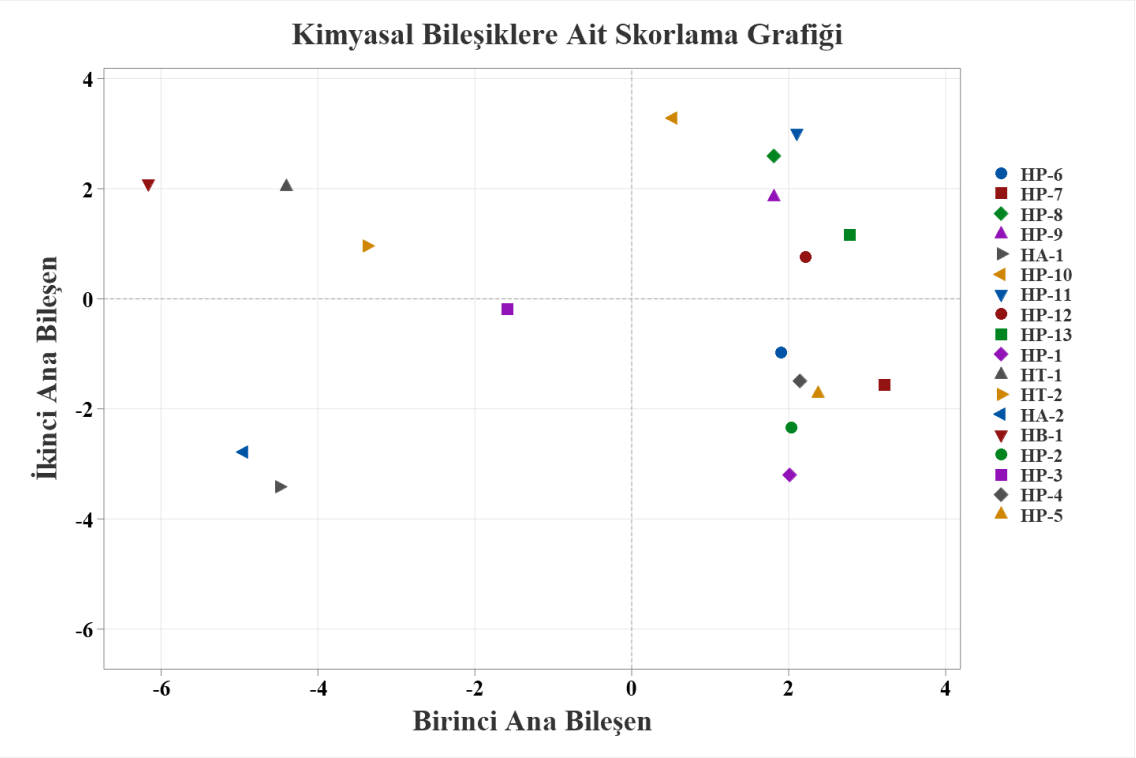
Çalışma kapsamında yapılan HPLC ve LC-MS/MS analizleri ile 18 farklı *Hypericum* ekstresinin kimyasal kompozisyonları toplam 33 bileşik üzerinden tanımlanmıştır. Ekstre içeriğindeki bileşiklerin konsantrasyon verilerine dayalı olarak çok boyutlu istatistiksel analizler olan ana bileşen analizi (PCA) ve hiyerarşik kümeleme

analizi (HCA) yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ekstrelerin kimyasal içerik profillerine göre benzerliklerini baz alarak ekstre alt kümelerinin oluşturulmasına olanak sağlamıştır.

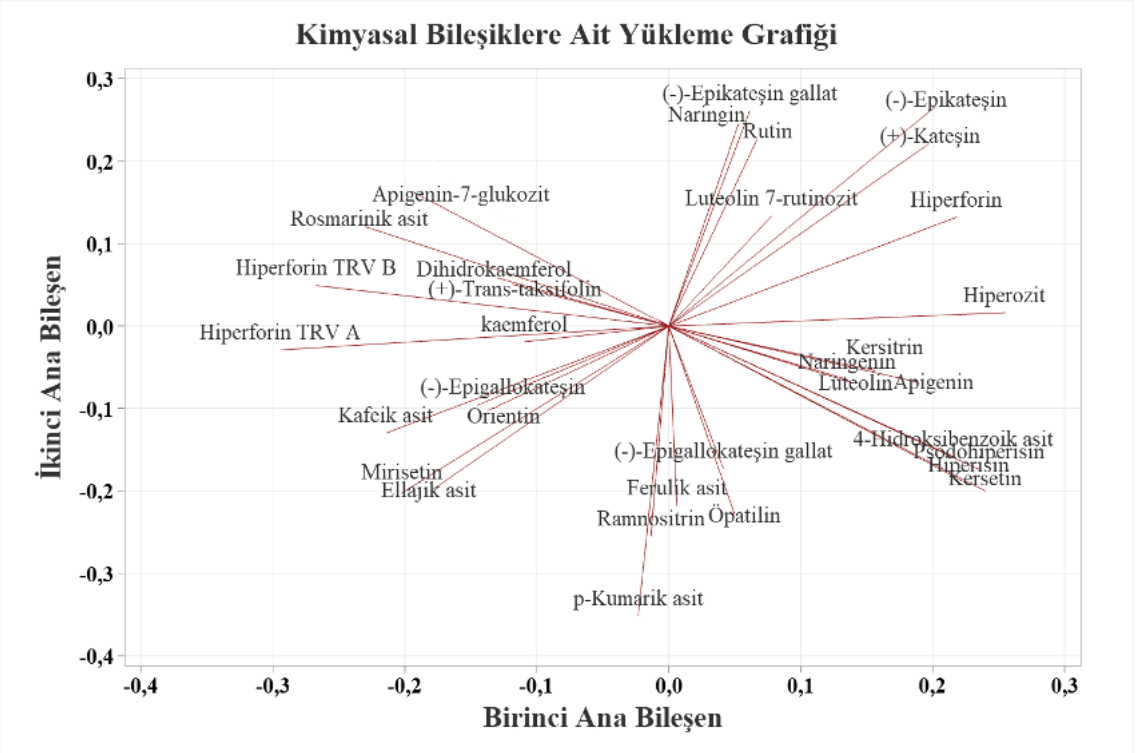
PCA sonuçlarına göre, birinci ana bileşen (PC1) toplam varyansın %29,8'ini, ikinci ana bileşen (PC2) ise %14,8'ini açıklamaktadır. Bu bileşenlerin ikisi birlikte, varyansın yaklaşık %44,6'sını açıklayarak veri setinin büyük bir kısmını özetlemektedir. PCA yükleme grafiğinde (Loading Plot), özellikle kempferol, kersetin, rutin, ve hiperozit gibi flavonoitlerin PC1 ve PC2'de yüksek yüklemelere sahip olduğu görülmüştür. Bu durum; bu bileşiklerin verinin büyük bir kısmındaki varyasyonu temsil ettiğini göstermektedir. Ayrıca, PCA skorlama grafiğinde (Score Plot); ekstreler belirli alt gruplara ayrılmaktadır. Bu alt gruplar, ekstrelerin kimyasal bileşenler açısından birbirine ne kadar benzer ya da farklı olduklarını göstermektedir.



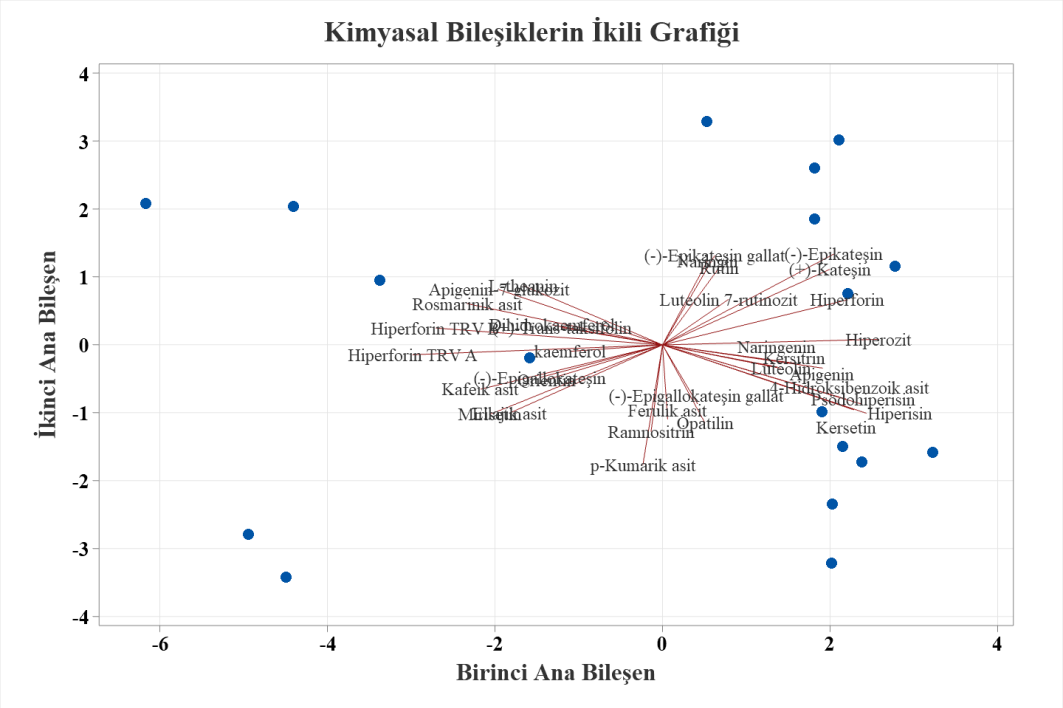
Şekil 5-1 : Kimyasal Bileşiklere Ait Çığır Grafiği



Şekil 5-2 : Kimyasal Bileşiklere Ait Skorlama Grafiği

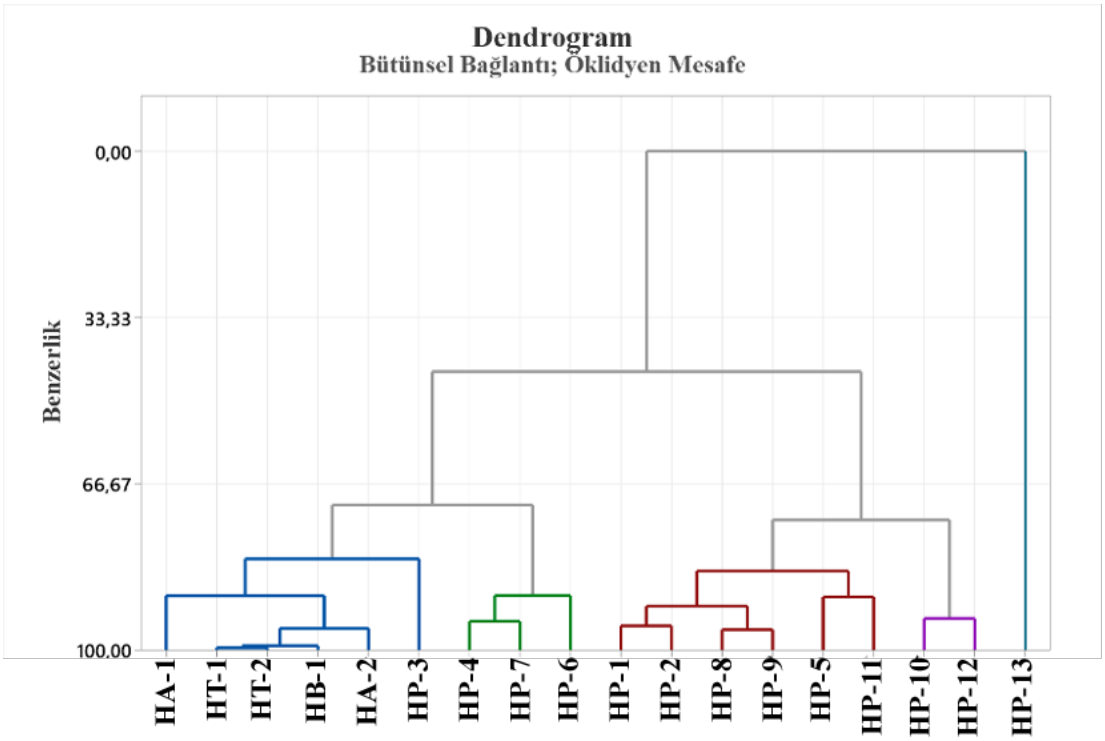


Şekil 5-3 : Kimyasal Bileşiklere Ait Yükleme Grafiği



Şekil 5-4 : Kimyasal Bileşiklerin İkili Grafiği

Yapılan HCA sonucunda, tam bağlantı; öklidiyen uzaklık yöntemi kullanılarak gözlemler 5 ana kümeye ayrılmıştır. Dendrogram grafiği ve küme merkezi değerlerine göre örnekler her biri belirli kimyasal bileşiklerin yoğunlaştığı 5 kümeye ayrılmıştır.



Şekil 5-5: Ekstrelere Ait Dendrogram Grafiği

Küme-1 (HA-1, HT-1, HT-2, HA-2, HB-1, HP-3**)**: kempferol ve rosmarinik asit gibi fenolik bileşiklerin yoğun olduğu ekstrelerden oluşmaktadır. Bu bileşikler PCA analizinde de yüksek yüklemelere sahip olup, bu kümede biyolojik aktivite potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmektedir.

Küme-2 (HP-4, HP-6, HP-7**)**: Hiperforin ve kersetin gibi bileşiklerin baskın olduğu ekstrelerden oluşmaktadır.

Küme-3 (HP-1, HP-2, HP-8, HP-9, HP-5, HP-11**)**: Hiperozit, hiperisin ve psödohiperisin gibi bileşiklerin yüksek olduğu ekstreleri içermektedir.

Küme-4 (HP-10, HP-12**)**: Hiperforin ve diğer bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu iki ekstreden oluşmaktadır . Bu küme, hiperforin'in yüksek biyolojik aktivite potansiyelini taşıyan bir grup olarak ön plana çıkmaktadır.

Küme-5 (HP-13**)**: En yüksek hiperforin içeriğine sahip bu ekstre, PCA analizinde diğer gözlemlerle yakın bir dağılım göstermesine rağmen, HCA analizinde farklı bir kimyasal profil sergilediği için ayrı bir kümede yer almıştır.

PCA ve HCA analizleri, verilerin farklı boyutlarını açıklamaktadır. PCA, verideki en büyük varyansı açıklayan bileşenleri kullanarak veriyi iki boyuta indirgerken, HCA tüm bileşenleri dikkate alarak daha ayrıntılı bir gruplama yapmaktadır. PCA'nın veriyi iki boyutta sadeleştirmesi, bazı gözlemler arasındaki farkları gözden kaçırmasına neden olabilirken, HCA bu farklılıkları daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Örneğin, HP-13 ekstresi PCA grafiğinde diğer gözlemlerden çok farklı görünmemekle birlikte, HCA analizinde bu ekstre ayrı bir kümede yer almıştır. Bu farklılık, PCA'nın yalnızca ilk iki bileşenle sınırlı olması ve daha yüksek boyutlu farklılıkları göz ardı etmesinden kaynaklanabilir.

Tez çalışması ile yapılan kemometri çalışması, farklı türlerin veya farklı iklim koşullarından toplanmış aynı türlerin kimyasal içeriklerindeki farklılıkları ve bu farklılıkların ekstrenin kimyasal içerik profilini nasıl etkilediği görülmektedir. PCA ve HCA analizlerinin sonuçları değerlendirildiğinde, *H. auriculatum* (HA-1 ve HA-2) ve *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2) ekstrelerinin benzer kimyasal içerik profiline sahip olduğu söylenebilecekken, özellikle *H. perforatum* (HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-6, HP-7, HP-8, HP-9, HP-10, HP-11, HP-12 ve HP-13) ekstrelerinin kimyasal içeriklerinin farklılıkları dikkat çekmektedir. Öte yandan; *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ekstresinin de,

H. ternatum ve *H. auriculatum* ekstrelerine yakın olsa da farklı bir kimyasal profile sahip olduğu görülmektedir. Elde edilen bu veriler ile örneklerin biyoaktiviteleri arasında benzer bir korelasyon olabileceği düşünülmektedir.

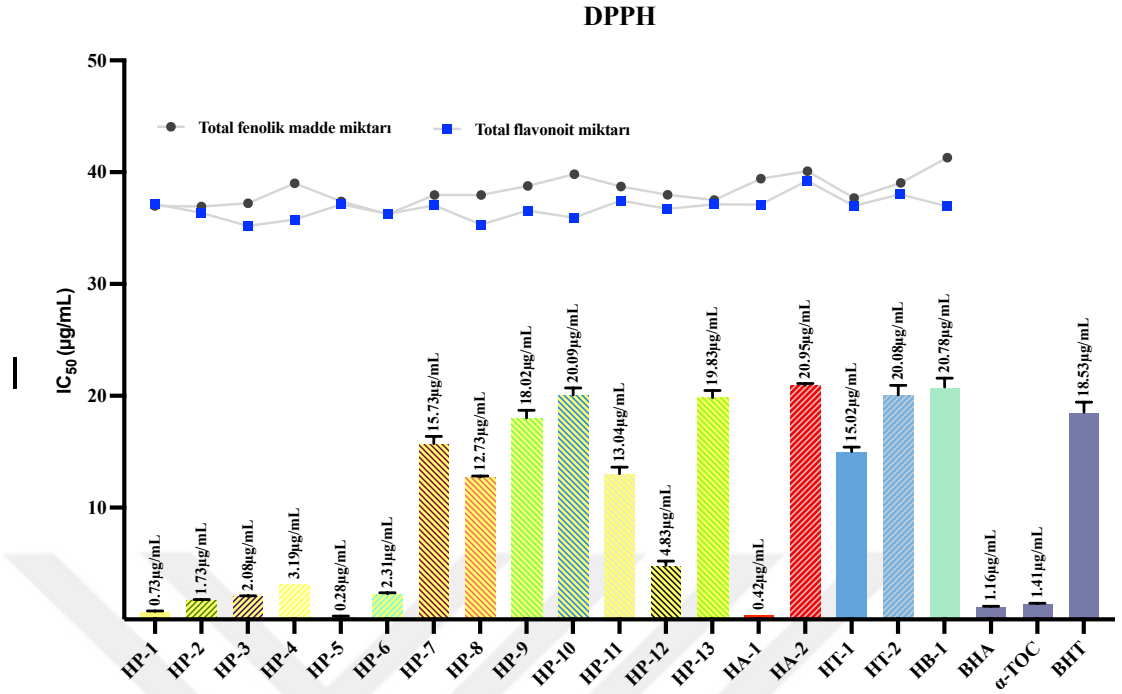
Öte yandan, bu çalışmanın devamı niteliğinde yapılacak olan çalışmalarda elde edilen verilerin de bu analiz verilerine dahil edilerek örneklem sayılarının genişletilmesi ve buna buna bağlı olarak analiz sonuçlarının doğruya daha da yaklaştırılması hedeflenmektedir.

5.3. Antioksidan Aktivite

Nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli rol oynayan ve vücuttaki aşırı ROS üretimi ile karakterize oksidatif stres sonucunda; hücrelerdeki protein, lipid ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açarak hasar yaratır. Bu nedenle, oksidatif stresin biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak, bu hastalıkların tedavi ve yönetiminde kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır [587,591-593].

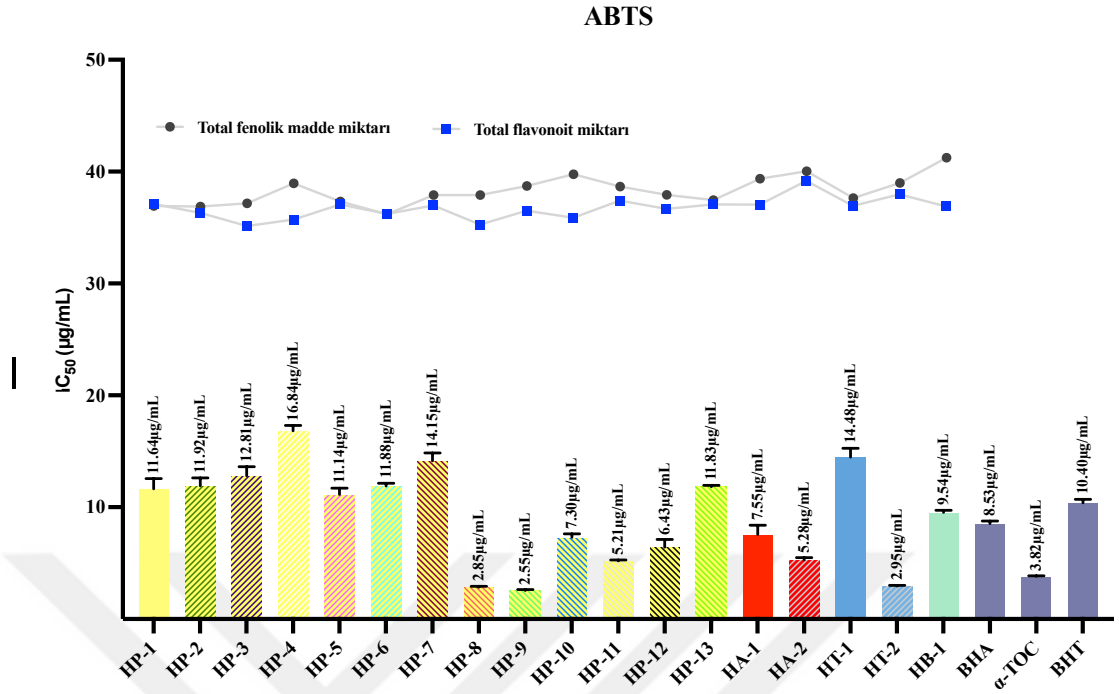
Çalışma kapsamında farklı lokasyonlardan toplanmış on üç *H. perforatum* örneği iki *H. auriculatum,* iki *H. ternatum* ve bir *H. bilgehan-bilgilii* örneğinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin total fenolik ve flavonoit içerikleri ile DPPH serbest radikali ve ABTS katyonu giderim aktiviteleri ve CUPRAC testi ile antioksidan etkileri değerlendirilmiştir. Deneylerde, antioksidan özellikleriyle bilinen BHA, α-TOC ve BHT ise pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Yapılan çalışmada, en yüksek fenolik içerik (131,23 ± 1,50 µg pirokateşol ekivalanı/mg ekstre), *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) türünden elde edilen ekstrede görülürken; en yüksek flavonoit içeriği (73,51 ± 0,91 µg kersetin ekivalanı/mg ekstre) ise *H. auriculatum* (HA-2) türünün ekstresinde görülmüştür. En yüksek fenolik içerik (42,18 ± 1,18 µg pirokateşol ekivalanı/mg ekstre), *H. perforatum* (HP-6) türünden elde edilen ekstrede görülürken; en düşük flavonoit içeriği (23,76 ± 0,16 µg kersetin ekivalanı/mg ekstre) ise, *H. perforatum* (HP-3) türünün ekstresinde görülmüştür.



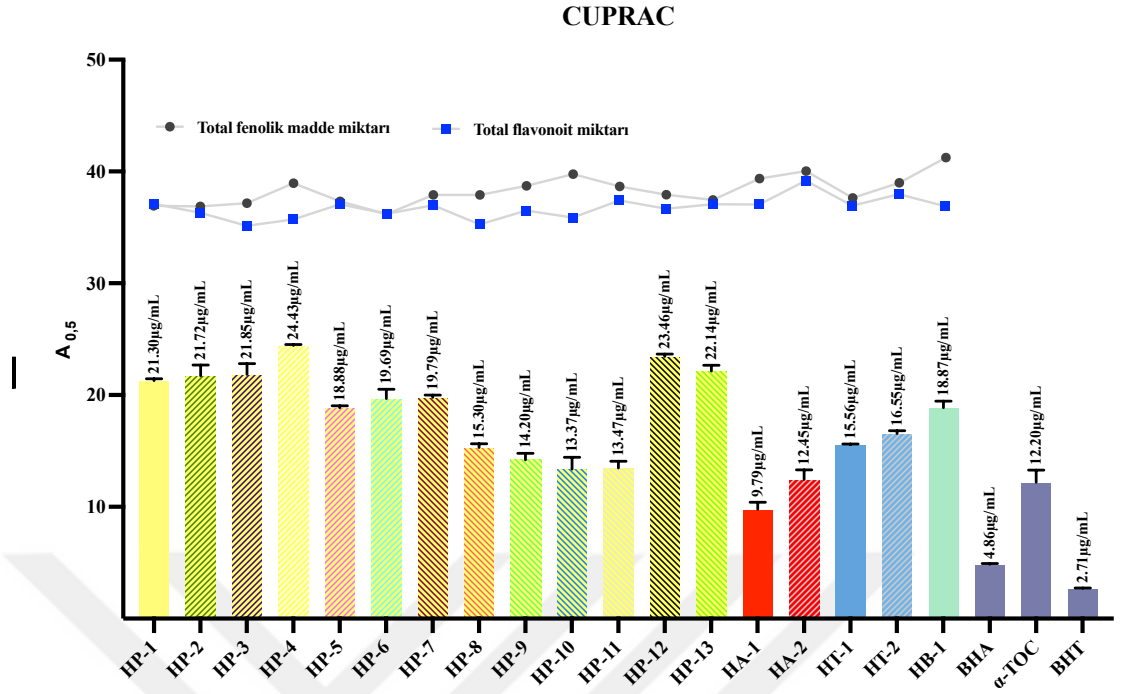
Şekil 5-6 : DPPH Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları

Hypericum türlerininin tümü kontrole kıyasla anlamlı DPPH serbest radikali giderim aktivitesi gösterirken (IC_{50} = 0,73 ± 0,03 µg/mL - 20,78 ± 0,80 µg/mL); ikisi *H. perforatum* ve birinin de *H. auriculatum* ektresi olmak üzere üçünün (HP-1, 0,73 ± 0,03 µg/mL; HP-5, 0,28 ± 0,02 µg/mL; HA-1, 0,42 ± 0,001 µg/mL), üç kontrolden (BHA, IC_{50} = 1,16 ± 0,02 µg/mL; α-TOC, IC_{50} = 1,41 ± 0,04 µg/mL; BHT, IC_{50} = 18,53 ± 0,91 µg/mL) de daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. DPPH aktivite testinde en düşük aktivite ise *H. auriculatum* ekstresinde (HA-2, IC_{50} = 20,95 ± 0,16 µg/mL) ölçülmüştür.



Şekil 5-7 : ABTS Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları

ABTS katyonu giderim aktiviteleri değerlendirildiğinde ise 2,55 ± 0,08 µg/mL (*H. perforatum*, HP-9) - 16,84 ± 0,47 µg/mL (*H. perforatum*, HP-4) aralığında değişen IC_{50} değerleriyle tüm ekstreler etkili bulunmuş; iki *H. perforatum* ekstresi (HP-8, IC_{50} = 2,85 ± 0,07 µg/mL; HP-9, IC_{50} = 2,55 ± 0,08 µg/mL) ve bir *H. ternatum* ekstresi (HT-2, IC_{50} = 2,95 ± 0,07 µg/mL) üç kontrolden (BHA, IC_{50} = 8,53 ± 0,24 µg/mL; α-TOC, IC_{50} = 3,82 ± 0,04 µg/mL; BHT, IC_{50} = 10,40 ± 0,31 µg/mL) de daha aktif bulunmuştur. Ayrıca, *H. bilgehan-bilgilii* ekstresinin (HB-1, IC_{50} = 9,54 ± 0,18 µg/mL), BHT'den, *H. perforatum* ekstrelerinden üçünün (HP-10, IC_{50} = 7,30 ± 0,32; HP-11, IC_{50} = 5,21 ± 0,07 µg/mL; HP-12, IC_{50} = 6,43 ± 0,68 µg/mL) ile *H. auriculatum* ekstrelerinin (HA-1, IC_{50} = 7,55 ± 0,84 µg/mL; HB-1, IC_{50} = 9,54 ± 0,18 µg/mL) BHA ve BHT'den daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak α-TOC'den daha düşük aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 5-8 : CUPRAC Testi, Total Fenolik ve Flavonoit Madde Analizi Sonuçları

CUPRAC testine göre denenen ekstreler ise, 9,79 ± 0,63 µg/mL (*H. auriculatum*, HA-1) - 24,43 ± 0,09 µg/mL (*H. perfotum,* HP-4) aralığında değişen $A_{0.5}$ değerleriyle antioksidan etki göstermiştir. *H. perforatum* ekstrelerinden beş tanesi (HP-8, $A_{0.5}$ = 15,30 ± 0,34 µg/mL; HP-9, $A_{0.5}$ = 14,20 ± 0,59 µg/mL; HP-10, $A_{0.5}$ = 13,37 ± 1,06; HP-11, $A_{0.5}$ = 13,47 ± 0,61 µg/mL), *H. auricutum* ekstreleri (HA-1, $A_{0.5}$ = 9,79 ± 0,63 µg/mL; HB-1, $A_{0.5}$ = 12,45 ± 0,85 µg/mL) ve *H. ternatum* ekstresi (HT-1, $A_{0.5}$ = 15,56 ± ,062 µg/mL; HT-2, $A_{0.5}$ = 16,55 ± 0,26 µg/mL); kontrole (BHA, $A_{0.5}$ = 4,86 ± 0,07 µg/mL; α-TOC, $A_{0.5}$ = 12,20 ± 1,08 µg/mL; BHT, $A_{0.5}$ = 2,71 ± 0,04 µg/mL) göre en aktif ekstreler olarak öne çıkmıştır.

Tablo 5-1 : DPPH Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	Korelasyon Katsayısı (r)	Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması
Öpatilin	-0,72	HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-8, HA-1
Ferulik asit	-0,61	HP-3, HP-1, HA-1, HP-5, HP-7, HP-4

4-Hidroksibenzoik asit	-0,57	HP-12, HP-1, HP-7, HP-6, HP-5, HP-13, HP-4, HA-1
(-)-epigallokateşin gallat	-0,51	HP-1, HP-2, HP-5, HT-2, HA-1
Kersetin	-0,51	HP-1, HP-7, HP-2, HP-6, HP-4, HP-5, HP-12, HP-13
Hiperozit	-0,50	HP-3, HP-6, HP-1, HP-7, HP-5, HP-9, HP-2

DPPH aktivite testi ile total fenolik ve flavonoit içerik testleri sonuçları karşılaştırıldığında, ekstrelerin aktiviteleri ile total fenolik ve flavonoit içerikleri arasında lineer bir bağlantı kurulamamıştır. Öte yandan, yapılan korelasyon çalışması sonucunda DPPH aktivite ile ilişkili olduğu belirlenen bileşikler ve ekstrelerdeki konsantrasyonları hakkındaki bilgi Tablo 5-1'de verilmiştir. Tablo incelendiğinde, en yüksek aktivite gösteren HP-5 ekstresinin hiçbir molekülü diğerlerine göre en yüksek oranda içermediği ancak yüksek oranda hiperforin (r= -0,25) içerdiği görülmüştür. En yüksek aktiviteye sahip HP-1, HP-5 ve HA-1 ekstrelerinin korelasyon gösteren çoğu molekülü en yüksek konsantrasyonda içermiyor olması, aktivitenin ekstrede bulunan bileşiklerin sinerjistik etkileriyle ortaya çıktığını düşündürmüştür. Ferulik asit ve hiperozit bakımından en zengin olan HP-3 ekstresinin ve 4-hidroksibenzoik asit bakımından en zengin HP-12 ekstresinin, HP-1, HP-5 ve HA-1 ekstrelerinden düşük de olsa yüksek aktivite göstermeleri korelasyon ile açıklanabilmektedir.

Tablo 5-2 : ABTS ve CUPRAC Testleri Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	**Korelasyon Katsayısı (r)**	**Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması**
(-)-Epigallokateşin	ABTS: -0,61 CUPRAC -0,62	HA-2, HA-1, HP-8, HP-9, HP-10, HB-1, HP-11

ABTS aktivite testi ile total fenolik ve flavonoit içerik testleri sonuçları karşılaştırıldığında, ekstrelerin aktiviteleri ile total fenolik içerikleri arasında belirgine yakın ancak total flavonoit içerikleri arasında zayıf bir korelasyon görülmüştür (r değerleri sırasıyla; -0,47; -0,27). Öte yandan, bileşik bazında yapılan korelasyon çalışması sonucunda ABTS aktivite ile ilişkili olduğu belirlenen (-)-epigallokateşin ve ekstrelerdeki konsantrasyonları hakkındaki bilgi Tablo 5-2'de verilmiştir.

Tablo incelendiğinde, en yüksek aktivite gösteren HP-9 ve HA-2 ekstrelerinin diğer ekstrelere oranla daha fazla (-)-epigallokateşin içerdiği görülmüştür. Ancak, HP-9 ekstresinin, HA-2 ekstresine göre ABTS testinde daha aktif olması, ancak buna karşılık HA-2 ekstresinin daha fazla (-)-epigallokateşin içerdiği göz önünde bulundurulduğunda; ABTS testinde görülen aktivitenin sadece (-)-epigallokateşin içeriğine atfedilemeyeceği görülmektedir.

Benzer şekilde, CUPRAC aktivite testi ile de total fenolik içerikleri arasında belirgin ancak total flavonoit içerikleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu görülmüş (r değerleri sırasıyla; -0,54; -0,29); ayrıca, yapılan korelasyon çalışması sonucunda CUPRAC testinde elde edilen aktivite değerleri ile (-)-epigallokateşin arasında belirgin korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 5-2).

Tablo 5-2, CUPRAC yönünden incelendiğinde; HA-2 ekstresinin yüksek konsantrasyonda (-)-epigallokateşin içerdiği, ancak CUPRAC testinde en aktif bulunan HA-1 ekstresinin diğer ekstrelere kıyasla düşük konsantrasyonda (-)-epigallokateşin içerdiği; dolayısı ile aktivitenin yalnızca (-)-epigallokateşin ile açıklanamayacağı görülmüştür.

Ayrıca, HA-1, HA-2, HT-1, HT-2 ve HB-1 ekstrelerinde bulunan hiperforin TRV A (r = -0,49) ve B (r = -0,46) maddelerinin de özellikle CUPRAC testlerinde belirgine yakın korelasyon gösterdikleri saptanmıştır. Hiperforin TRV B adlı bileşiğin CUPRAC testinde en aktif bulunan HA-1 ekstresinde, daha az aktif bulunan HA-2 ekstresine göre daha az konsantrasyonda olması öte yandan total fenolik ve flavonoit içerikleri bakımından, HA-1 ekstresinin HA-2 ekstresine göre daha fakir olması sebebiyle; özellikle hiperforin TRV A adlı bileşiğin bu aktivitenin görülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

ABTS ve CUPRAC testlerinin sonuçları ile total fenolik ve flavonoit içerikleri arasında genellikle korelasyon bulunmasının yanı sıra, bu testlerin sonuçları ile

ekstrelerdeki bileşiklerden yalnızca (-)-epigallokateşin arasında korelasyonun anlamlı olması (r<-0,5); öte yandan, DPPH aktivite testi sonuçları ile korelasyon gösteren bileşiklerin bu etkinin görülmesinde tek başlarına etkili olmayışları, ekstrelerdeki analiz edilen ve bunların yanı sıra analiz edilemeyen tüm fenolik bileşiklerin bu aktivitelere çeşitli derecelerde sinerjistik etki gösterek etkiye katkı sağladıklarını düşündürmektedir.

Günümüze kadar, farklı lokasyonlardan toplanmış pek çok *Hypericum* türünün çeşitli yöntemlerle antioksidan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, farklı türlerin antioksidan etkilerinin yanı sıra, aynı türlerin (özellikle *H. perforatum*) farklı lokasyonlardan toplanmış örneklerinin de antioksidan etkilerini görmek mümkündür (2.4.4. Antioksidan Etki).

Örneğin; Türkiye'de yetişen üç *Hypericum* türünün (*H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum*, *H. salsugineum* ve *H. perforatum*) metanol ekstrelerinden *H. salsugineum* (0,5 mg/mL konsantrasyonda DPPH, %88,29), *H. aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum* (0,5mg/mL konsantrasyonda DPPH, %86,88) ve (0,5 mg/mL konsantrasyonda DPPH, *H. perforatum* %81,21) [607], Balkanlar'da yetişen *Hypericum* türlerinden *H. perforatum* (DPPH; IC_{50} = 1,36 ± 0,05 µg/mL) [479] ve Yunanistan'da yetişen *Hypericum* türlerinden *H. perforatum* (DPPH; IC_{50} = 10,45 ± 0,61 µg/mL), *H. delphicum* (DPPH; IC_{50} = 12,98 ± 1,09 µg/mL), *H. olympicum* (ABTS; IC_{50} = 3,92 ± 0,73 µg/mL) türlerinin antioksidan etkileri rapor edilmiştir [608]. Ayrıca, Bulgaristan'da yetişen *H. olympicum* ve *H. perforatum* türlerinin antioksidan aktivitelerinin incelendiği çalışmada; *H. perforatum* türü, en yüksek total tanen miktarına (8,67 ± 0,02 g pirogallol ekivalanı/100 g) sahip olup, DPPH serbest radikali ve ABTS katyonu giderim testlerinde sırasıyla %77,6 ± 0,5 ve %81,2 ± 0,4 oranında aktivite göstermiştir. *H. olympicum* ise düşük total flavonoit miktarına (0,20 ± 0,03 g hiperozit ekivalanı/100 g) sahip olmasına rağmen, güçlü toplam antioksidan aktivite (89,9 ± 0,2 µM trolox ekivalanı/g) sergilemiştir [619]. Bu tez çalışmasında yapılan antioksidan aktivite çalışmalarının, literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

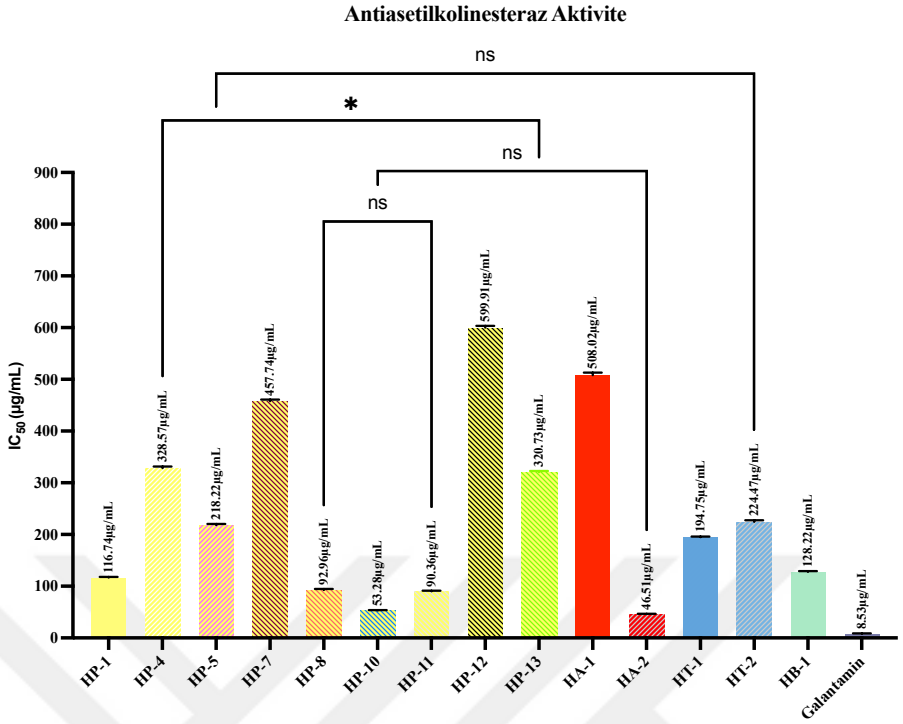
5.4. Antiasetilkolinesteraz ve Antibutirilkolinesteraz Aktivite Tayinleri

Majör depresif bozukluk gibi zihinsel bozukluklar [395] ve Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar son yılların dikkat çeken ve araştırılan konuları olarak ön plana çıkmaktadır [459].

Özellikle geriatrik popülasyonda yaygın olarak görülen, bilişsel davranışlar gibi merkezi sinir sisteminin modüle ettiği beyin fonksiyonlarında ciddi kayıplara sebep olan Alzheimer Hastalığı [457,458], demans vakalarının %60-70'ini kapsar [460]. 2040 yılına kadar nörodejeneratif hastalıkların en yaygın ikinci ölüm nedeni olacağı beklentisi [459] ve hastalığın semptomlarını hafifletmek için başarılı kabul edilen ancak hastalığın ilerlemesini durduramayan veya geri çeviremeyen tedavi edici ajanlar [463] göz önünde bulundurulduğunda; yeni tedavi edici ajanların veya tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekliliğini beraberinde getirmektedir.

Öte yandan; kolinesteraz inhibitörleriyle yapılan çalışmalar, kolinesteraz inhibitörlerinin Alzheimer hastalığındaki etkinliği dışında, depresyon ve stresle ilişkili ruh hali bozuklukları üzerinde de potansiyel etkileri olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, kolinesteraz inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklara ek olarak, depresyon tedavisinde de potansiyel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [832].

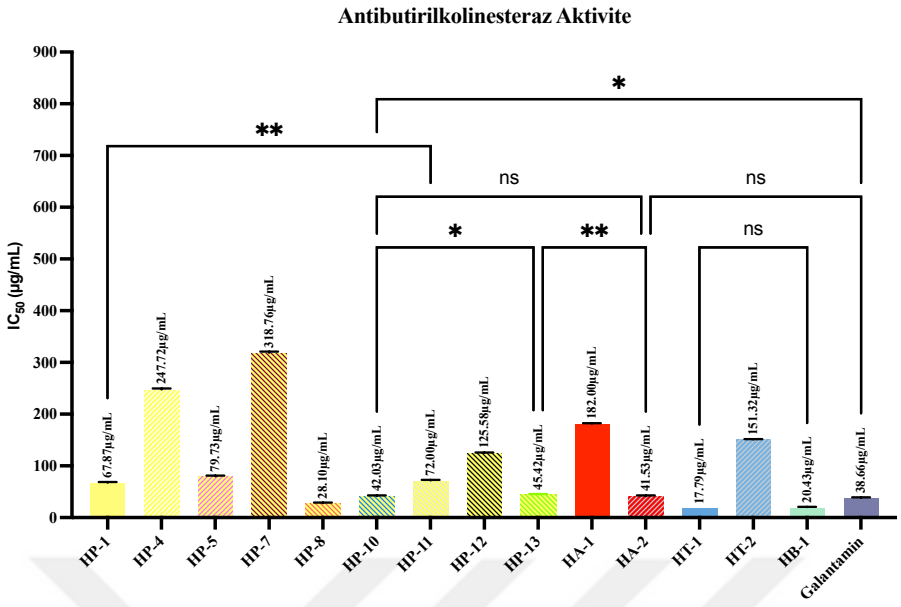
Bu çalışmada, farklı lokasyonlardan toplanmış dört farklı *Hypericum* türünü (*H. perforatum, H. auriculatum, H. ternatum, H. bilgehan-bilgilii*) içeren on sekiz örneğin metanol ekstrelerinin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki olası inhibitör etkileri incelenmiş; tedavide kullanılan galantamin ile bu etkileri karşılaştırılmıştır.



Şekil 5-9 : Antiasetilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları

ns: P > 0,05 ; *: P ≤ 0,05 (Diğer tüm eşleşmelere ait P değeri; 0,01'e eşit veya altında olup, bu eşleşmeler grafikte verilmemiştir.)

Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimine karşı etkileri değerlendirildiğinde dört *H. perforatum* ekstresine ait ekstrenin (HP-2, HP-3, HP-6 ve HP-9) etkisiz olduğu görülürken; 46,51 ± 0,29 µg/mL - 92,96 ± 1,85 µg/mL aralığında değişen IC_{50} değerleri ile, üç *H.perforatum* ekstresinin (HP-8, HP-10, HP-11) ve bir *H. auriculatum* ekstresinin (HA-2; IC_{50} = 46,51 ± 0,29 µg/mL), galantamine kıyasla (IC_{50} = 8,53 ± 0,20 µg/mL) anlamlı inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 5-9).



Şekil 5-10 : Antibutirilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları

ns: P > 0,05 ; *: P ≤ 0,05; **: P ≤ 0,01 (Diğer tüm eşleşmelere ait P değeri; 0,001'e eşit veya altında olup, bu eşleşmeler grafikte verilmemiştir.)

Butirilkolinesteraz enzimi ile yapılan çalışmada ise; ilginç bir şekilde on sekiz ekstreden on dördünün bu enzime karşı diğerine göre daha etkili olduğu görülmüş, bu ekstrelerden *H. ternatum* (HT-1, IC_{50} = 17,79 ± 0,14 µg/mL), *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1, IC_{50} = 20,43 ± 0,35 µg/mL) ve *H. perforatum* (HP-8, IC_{50} = 28,10 ± 0,96 µg/mL) ve türlerinden hazırlanan ekstreler galantamine kıyasla (IC_{50} = 38,66 ± 0,49 µg/mL) daha etkili bulunmuştur. Dört *H. perforatum* ekstresi (HP-2, HP-3, HP-6 ve HP-9) bu enzime karşı da etkisiz bulunurken, diğer ekstreler ise 318,76 ± 2,15 µg/mL - 42,03 ± 0,96 µg/mL aralığında IC_{50} değerleri ile enzime karşı etkili bulunmuştur (Şekil 5-10).

Tablo 5-3 : Antiasetilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	Korelasyon Katsayısı (r)	Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması
(-)-Epikateşin gallat	-0,57	HP-8, HP-10, HP-11
Apigenin 7-glukozit	-0,55	HB-1, HT-1, HA-2, HP-11, HP-10

Antiasetilkolinesteraz aktivite sonuçları ve ekstrelerin kimyasal içerikleri arasında yapılan korelasyon çalışması sonucunda antiasetilkolinesteraz aktivite ile ilişkili olduğu belirlenen bileşikler ve ekstrelerdeki konsantrasyonları hakkındaki bilgi Tablo 5-3'de verilmiştir. Tablo incelendiğinde, sırasıyla en yüksek aktivite gösteren HA-2, HP-10, HP-11 ve HP-8 ekstrelerinden HP-8, HP-10 ve HP-11'in diğer ekstrelere oranla daha yüksek (-)-epikateşin gallat içeriğine sahip olduğu, ancak en yüksek aktiviteyi gösteren HA-2 ekstresinin (-)-epikateşin gallatı diğer ekstrelere oranla az miktarda içerdiği görülmüştür. Benzer şekilde en yüksek aktiviteyi gösteren ekstrelerin diğer ekstrelere oranla yüksek apigenin 7-glikozit içeriğine sahip olmadığı, apigenin 7-glikozit bakımından en zengin ekstrenin sırasıyla HB-1, HT-1 ve HA-2 olduğu görülmüştür.

Tablo 5-4 : Antibutirilkolinesteraz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	Korelasyon Katsayısı (r)	Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması
Apigenin-7-glukozit	-0,80	HB-1, HT-1, HA-2, HP-11, HP-10

Antibutirilkolinesteraz aktivite sonuçları ve ekstrelerin kimyasal içerikleri arasında yapılan korelasyon çalışması sonucunda antiasetilkolinesteraz aktivite ile ilişkili olduğu belirlenen bileşikler ve ekstrelerdeki konsantrasyonları hakkındaki bilgi Tablo 5-4'de verilmiştir.

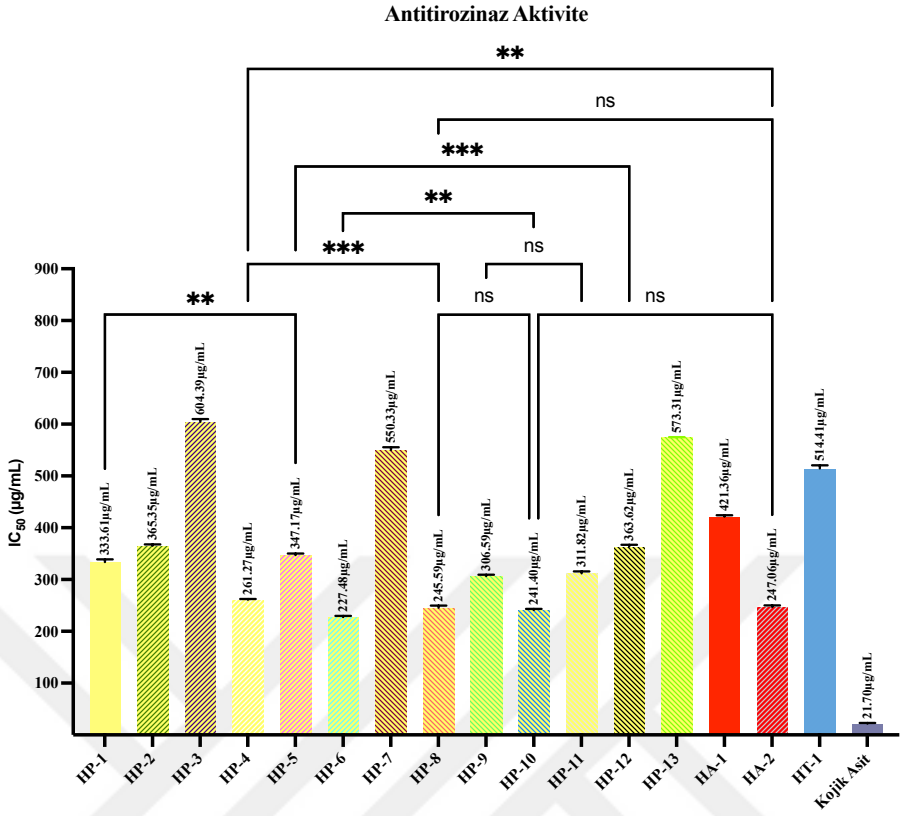
Tablo incelendiğinde, sırasıyla en yüksek aktivite gösteren HT-1, HB-1 ve HP-8, ekstrelerinden HB-1 ve HT-1 ekstrelerinin diğer ekstrelere oranla daha fazla apigenin 7-glukozit içeriğine sahip olduğu görülmektedir. Ancak, HT-1 ekstresinin HB-1 ekstresine oranla daha yüksek aktivite göstermesi, aynı zamanda daha düşük konsantrasyonda apigenin 7-glukozit içeriyor olması, öte yandan HP-8 ekstresinin diğer *H. perforatum* ekstrelerine kıyasla anlamlı derecede apigenin 7-glukozit içeriği bakımından zengin olmaması, etkiden sorumlu tek bileşiğin apigenin 7-glukozit olmadığını düşündürmektedir. tek bir bileşik ile bağlantılı olmadığı, Öte yandan ekstrenin butirilkolinesteraz enzimini inhibe etme kapasitesinin aktivite ile korelasyon gösteren bileşiklerin sinerjistik etkisinden ileri geliyor olabileceği düşünülmektedir.

Diğer *Hypericum* türlerinin kolinesteraz enzimleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar da literatürde kayıtlıdır. Bozin ve arkadaşlarının *H. perforatum*, *H. maculatum* subsp. *immaculatum*, *H. olympicum*, *H. richeri* subsp. *grisebachii* ve *H. barbatum* ekstrelerinin antiasetilkolinesteraz aktivitelerini araştırdıkları çalışmada, *H. perforatum* türünden hazırlanan ekstrenin çalışmada kaydedilen en yüksek antiasetilkolinesteraz aktiviteyi (IC_{50} = 432,74 µg/mL) gösterdiği belirtilmiş; ayrıca bu etki, bitkinin yüksek hiperforin içeriğine atfedilmiştir [479]. Eroğlu Özkan ve arkadaşlarının *H. neurocalycinum* ve *H. malatyanum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin (EC_{50} değerleri sırasıyla 2,16 mg/mL ve 6,83 mg/mL) yüksek antiasetilkolinesteraz etki gösterdikleri ve bu etkiden kersetin, kempferol ve rutin gibi flavonoitlerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir [483]. Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, *H. calycinum*, *H. confertum*, ve *H. perforatum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin 200 µg/mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin incelenmiş; asetilkolinesteraz enzimine karşı en yüksek aktivite *H. calycinum* ekstresinde %45,33 inhibisyon oranı ile, butirilkolinesteraz üzerinde ise %82,50 inhibisyon oranı ile *H. perforatum* ekstresinde tespit edilmiş ve bu ekstrelerin klorojenik asit, hiperozit, kersetin, rutin ve izokersitrin gibi fenolik bileşikler bakımından zengin olduğu bildirilmiştir . Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, *H. calycinum*, *H. confertum*, ve *H. perforatum* türlerinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanol ekstrelerinin 200 µg/mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiş; asetilkolinesteraz enzimine karşı en yüksek aktivite *H. calycinum* ekstresinde %45,33 inhibisyon oranı ile, butirilkolinesteraz üzerinde ise %82,50 inhibisyon oranı ile *H. perforatum* ekstresinde tespit edilmiş ve bu ekstrelerin klorojenik asit, hiperozit, kersetin, rutin ve izokersitrin gibi fenolik bileşikler bakımından zengin olduğu bildirilmiştir [484]. Tüm bunların yanı sıra; *H. androsaemum, H. undulatum* ve *H. perforatum* türlerinden hazırlanan dekoksiyonun antiasetilkolinesteraz aktiviteleri (IC_{50} = 0,62 ± 0,06 µg/mL - 1,79 ± 0,37 µg/mL) ve ekstrelerdeki majör bileşikler olan klorojenik asit, rutin, hiperozit, izokersitrin ve kersetinin (IC_{50} değerleri sırasıyla 196 µg/mL, 86 µg/mL, 66 µg/mL, 63 µg/mL ve 62 µg/mL) olarak belirlenen çalışma da [485], *Hypericum* ekstrelerin antikolinesteraz etkilerinin ekstrelerin içeriğinde bulunan bileşiklerin sinerjistik etkilerinden ileri geldiği hipotezini desteklemektedir.

5.5. Antitirozinaz Aktivite Tayini

Tirozinaz enzim inhibitörlerinin araştırılması, çeşitli sağlık problemlerine karşı yeni tedavi ajanlarının keşfedilmesi amacıyla önemli bir yere sahiptir. Bu inhibitörler, özellikle melanin sentezini düzenleyen tirozinaz enziminin aktivitesini engelleyerek aşırı pigmentasyon ve cilt lekelerine karşı etkili olabilirler. Kozmetik sektöründe, cilt beyazlatıcı ve leke tedavi edici ürünlerde yaygın olarak kullanılan bu bileşikler, melanin üretimini baskılayarak hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, tirozinazın oksidatif strese bağlı reaksiyonlarla ilişkili etkileri, nörodejeneratif hastalıklar, özellikle Parkinson gibi sinir sistemi bozukluklarında araştırılmaktadır. [833,834].

Tirozinaz inhibitörleri, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı potansiyel terapötik ajanlar olarak artan bir ilgi görmektedir. Parkinson hastalığında; tirozinazın dopamini okside etmesiyle ortaya çıkan nöromelanin birikimi, sinir hücrelerine zarar vererek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. Tirozinaz inhibitörleri, nöromelanin üretimini azaltarak dopaminin nörotoksik metabolitlerinin birikimini engelleyebilir ve sinir hücrelerini oksidatif stresten koruyabilir. Alzheimer hastalığında ise bu inhibitörlerin, oksidatif stresi azaltarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyelleri dikkat çekmektedir. Oksidatif stresin, her iki hastalığın patofizyolojisinde önemli bir faktör olduğu göz önüne alındığında, tirozinaz inhibitörlerinin nöroprotektif etkileri kritik bir öneme sahiptir. Bu ajanlar, sinir hücrelerinin korunmasında ve hastalık ilerlemesinin yavaşlatılmasında umut verici olabilir [833,835].



Şekil 5-11 : Antitirozinaz Aktivite Testi Sonuçları

ns: P > 0,05 ; **: P ≤ 0,01; ***: P ≤ 0,001 (Diğer tüm eşleşmelere ait P değeri; 0,0001'e eşit veya altında olup, bu eşleşmeler grafikte verilmemiştir.)

Yapılan çalışmada; on sekiz *Hypericum* ekstresinden, üçü *H. perforatum* (HP-6, HP-8, HP-10) ve biri *H. auriculatum* (HA-2) ekstresi olmak üzere dört *Hypericum* türü orta düzeyde aktif bulunmuş (IC_{50} = 227,48 ± 2,43 µg/mL - 247,06 ± 3,07 µg/mL), *H. ternatum* (HT-2) ve *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ekstreleri ise etkisiz bulunmuştur. Diğer ekstreler ise 261,27 ± 1,01 µg/mL - 604,39 ± 5,37 µg/mL aralığında değişen IC_{50} değerleri ile inhibitör etki göstermiş, pozitif kontrtol olarak kullanılan kojik asitin IC_{50} değerleri ise, 21,70 ± 0,97 µg/mL olarak ölçülmüştür (Şekil 5-11).

Antitirozinaz aktivite testi ve ekstrelerin kimyasal içeriği arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; aktivite ile (-)-epikateşin gallat, luteolin, naringenin adlı bileşiklerin ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak her bileşik için elde edilen korelasyon katsayısının, -0,5'ten büyük olması, analizi yapılan bileşikler arasından etkiden sorumlu tek bir bileşiğin olmadığını göstermektedir.

Aktivite ile en belirgin korelasyon gösteren bileşiklerin en yüksek antitirozinaz aktiviteye sahip ekstrelerdeki içerikleri değerlendirildiğinde, en aktif ekstre olan HP-6 ekstresinin diğer ekstrelere kıyasla daha düşük konsantrasyonda (-)-epikateşin gallat içerdiği görülmesine karşın, en aktif ekstrelerin (HP-6, HP-8, HP-10 ve HA-2) luteolin ve naringenin içerikleri bakımından diğer ekstrelere kıyasla anlamlı bir farklılığı olmadığı görülmektedir (Tablo 5-5).

Öte yandan, iki *H. auriculatum* ekstresi (HA-1 ve HA-2) ve iki *H. ternatum* ekstresi (HT-1 ve HT-2), aynı türe ait örnekler olmalarına rağmen antitirozinaz aktivite bakımından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin, apigenin, apigenin 7-glikozit, ellajik asit ve mirisetin içeriklerinin daha aktif olan örnekte daha fazla konsantrasyonda bulunduğu görülmüştür.

Tablo 5-5 : Antitirozinaz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	Korelasyon Katsayısı (r)	Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması
(-)-Epikateşin gallat	-0,48	HP-8, HP-10, HP-11
Luteolin	-0,42	HP-8, HP-10, HP-11, HP-1, HP-2, HP-4, HP-5, HP-6, HP-7, HP-9, HP-12, HP-13, HA-1, HA-2, HT-1, HT-2
Naringenin	-0,42	HP-8, HP-10, HP-11, HP-1, HP-2, HP-4, HP-5, HP-6, HP-7, HP-9, HP-12, HP-13, HA-1, HA-2, HT-1, HT-2

Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, *H. androsaemum* meyvelerinden hazırlanan şikimik asit ve klorojenik asit gibi fenolik bileşiklerce zengin ekstrenin [486], *H. calycinum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan klorojenik asit, kersitrin, kinik asit ve izokersitrin içeriği zengin ekstrenin [572], içerisinde protokateşik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, vanilik asit, kafeik asit, kempferol 3-O-glukuronit, kersetin ve kempferol bulunan *H. laricifolium* ekstresinin [577] yüksek antitirozinaz aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca; tirozinaz enzim inhibitörleri ile ilgili olarak günümüze kadar pek çok bileşiğin aktivitesi değerlendirilmiş; bu çalışmalar, basit ve polifenolik yapıdaki fenolik bileşiklerin ve bunların çeşitli türevlerinin güçlü antitirozinaz etkiye sahip olduğunu göstermiştir [836].

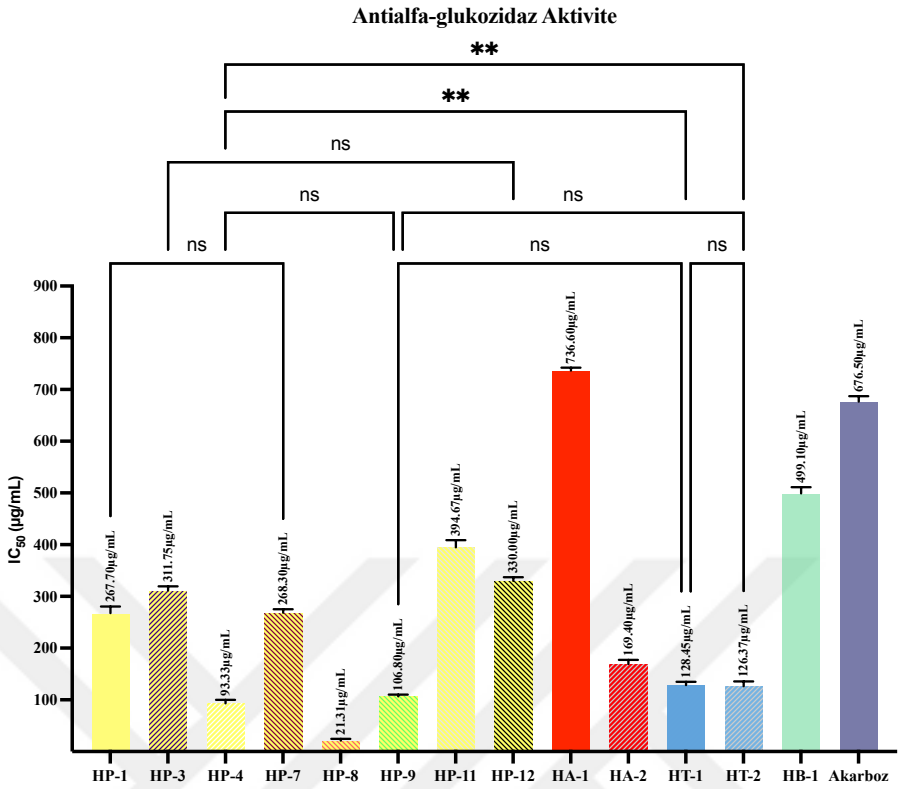
Elimizdeki mevcut bilgiler ve çalışmanın sonuçları, antirozinaz aktivitenin bitkinin ekstresinde bulunan özellikle fenolik bileşiklerin sinerjistik etkilerinden kaynaklanmakta olduğunu göstermektedir. Tüm bunların yanı sıra, ekstrelerin kimyasal içerikleri karşılaştırıldığında, aktivite ile zayıf korelasyon gösterse de (r= -0,12) hiperforin gibi floroglusinollerin de antitirozinaz aktiviteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

5.6. Antialfa-glukozidaz Aktivite Tayini

Diyabet, insülin salgısındaki yetersizlik ya da insülin etkisindeki bozulmalar nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir bozukluktur. Tip 2 diyabet, en yaygın diyabet türlerinden biridir ve genellikle insülin direnci ile ilişkilidir. Bu durumda, vücut yeterince insülin üretse bile hücreler bu hormonu düzgün kullanamaz ve bunun sonucunda kandaki şeker seviyesi yükselir. Diyabet, uzun vadede kardiyovasküler sistem, böbrekler, sinir sistemi ve gözler üzerinde ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Kronik hiperglisemi, özellikle oksidatif stres ve enflamasyon aracılığıyla vücudun pek çok yerinde hasarlara yol açar [837].

Diyabetin kontrol altında tutulmaması durumunda, oksidatif stres ve enflamasyon beyin sağlığını olumsuz etkileyebilir ve Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, alfa-glukozidaz inhibitörleri, yalnızca glikoz regülasyonu sağlamada değil, aynı zamanda dolaylı olarak beyin hücrelerini oksidatif stresin zararlarından korumada da önemli olabilir [838].

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, tip 2 diyabet tedavisinde kritik bir role sahiptir ve özellikle yemek sonrası kan şekerini kontrol altına almak için tercih edilir. Bu inhibitörler, kompleks karbonhidratların basit şekerlere dönüşümünü yavaşlatarak glikozun emilimini geciktirir ve böylece kan şekeri seviyelerini daha dengeli hale getirir. Bu inhibitörler, diyabetin uzun vadede yol açabileceği komplikasyonları azaltma potansiyeline sahiptir [839].



Şekil 5-12 : Antialfa-glukozidaz Aktivite Sonuçları

ns: P > 0,05 ; **: P ≤ 0,01 (Diğer tüm eşleşmelere ait P değeri; 0,001'e eşit veya altında olup, bu eşleşmeler grafikte verilmemiştir.)

Yapılan çalışmada, on sekiz *Hypericum* ekstresinden on üçünün 21,31 ± 3,32 - 736,6 ± 5,63 µg/mL değerleri aralığında IC_{50} değerleriyle, alfa-glukozidaz enzimine karşı akarboz (IC_{50} = 676,5 ± 10,5 µg/mL) ile kıyaslanabilir aktivite gösterdiği görülmüştür. İncelenen örneklerden, *H. perforatum* ekstreleri arasından HP-8, HP-4 ve HP-9 kodlu ekstrelerin sırasıyla 21,31 ± 3,32 µg/mL, 93,33 ± 6,75 µg/mL ve 106,8 ± 3,39 µg/mL IC_{50} değerleri ile en yüksek aktiviteye sahip ekstreler olduğu görülmüş; ancak enzime karşı aktivite göstermeyen ekstrelerin de yine *H. perforatum* türüne (HP-2, HP-5, HP-6 ve HP-10) ait olduğu görülmüştür. Ayrıca, *H. ternatum* ekstreleri (HT-1 ve HT-2; sırasıyla 128,45 ± 6,29 µg/mL; 126,37 ± 9,16 µg/mL), birbirlerine yakın değerlerde antialfa-glukozidaz etki gösterirken; *H. auriculatum* ekstrelerinden HA-2, 169,4 ± 7,73 µg/mL IC_{50} değeri ile diğer *H. auriculatum* ekstresine (HA-1; IC_{50} = 736,6 ± 5,63 µg/mL) göre daha aktif bulunmuş, *H. bilgehan-bilgilii* ekstresi (HB-1) ise 499,1 ± 12,02 µg/mL IC_{50} değeri ile inhibitör etki göstermiştir (Şekil 5-12).

Antialfa-glukozidaz aktivite testi ve ekstrelerin kimyasal içeriği arasındaki arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; aktivite ile apigenin, luteolin 7-rutinozit ve luteolin adlı bileşiklerin en belirgin korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Ancak her bileşik için elde edilen korelasyon katsayısınn, -0,5'ten büyük olması, analizi yapılan bileşikler arasından etkiden sorumlu tek bir bileşiğin olmadığını göstermektedir.

Antialfa-glukozidaz aktivitesi en yüksek olan HP-8 ekstresi, aktivite ile zayıf korelasyon gösteren luteolin 7-rutinozit bileşiği yönünden, diğer ekstrelere göre zengin olsa da, enzim üzerinde aktivite göstermeyen HP-2 ve HP-5 ekstrelerinin, görece aktif HP-4 ekstresinden daha yüksek konsantrasyonda luteolin 7-rutinozit içerdiği görülmüştür. Benzer şekilde, HP-8 ekstresinin yanı sıra; antialfa-glukozidaz aktiviteye sahip olmayan HP-5 gibi ekstrelerinin de yüksek konsantrasyonda apigenin ve luteolin içerdiği görülmektedir.

Tablo 5-6 : Antialfa-glukozidaz Aktivite Testi Sonuçları ve Analizi Yapılan Bileşikler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Bileşik	Korelasyon Katsayısı (r)	Ekstre İçerisindeki Konsantrasyon Sıralaması
Apigenin	-0,43	HP-1, HP-2, HP-4, HP-5, HP-6, HP-7, HP-8, HP-9, HP-11, HP-12, HP-13, HA-2, HT-1
Luteolin 7-rutinozit	-0,43	HP-8, HP-3, HP-10, HP-2, HP-9
Luteolin	-0,41	HP-4, HP-5, HA-2, HT-1, HT-2, HP-11, HA-1

Öte yandan, alfa-glukozidaz enzimine karşı aktif ekstrelerin kimyasal içerikleri, diğer ekstreler ile karşılaştırıldığında büyük farklar görülmese de, flavan-3-ol yapısındaki bileşiklerin (özellikle (-)-epigallokateşin ve (+)-kateşin), aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [840]. Ayrıca, analizi yapılan bileşiklerin dışında aktiviteden sorumlu olabilecek başka bileşik ve/veya bileşik gruplarının da olabileceği ihtimali bulunmaktadır.

Hypericum türlerinin antialfa-glukozidaz aktivitesini araştıran çalışmalar değerlendirildiğinde; *H. laricifolium* türünün yüksek antialfa-glukozidaz etkisi kersetin ve kempferol ile [711] ve *H. attenuatum* türünün yüksek etkisi kersetin, guaijaverin veya astragalinin sinerjistik etkileri ile açıklanmış olsa da; bu çalışmada kersetin ve kempferol

ile aktivitenin doğrudan bir ilişkisi gözlemlenememiştir, ancak sonuçlar sinerjistik ilişkiden kaynaklı yüksek etki görüldüğü hipotezini doğrulamaktadır.

5.7. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çeşitli dönemlerde ortaya çıkan veba ve kolera gibi bakteriyel hastalıklar ile grip ve koronavirüs gibi virüs kaynaklı salgınlar, hızlı yayılmaları ve yüksek ölüm oranları nedeniyle insanlık tarihinde önemli izler bırakmıştır [629]. Tarihin her döneminde ciddi sağlık sorunlarından birisi olan mikroorganizma kaynaklı hastalıklar ve mikroorganizmaların mevcut antimikrobiyal ajanlara geliştirdiği direnç; günümüzde de önemini koruyan sağlık sorunlarından birisidir.

Birleşmiş Milletler'in 2023 tarihli raporuna göre, antibiyotik direncine bağlı ölümlerin 2050 yılına kadar hızla artacağı ve kansere bağlı ölümlerin önüne geçeceği tahmin edilmekte [646], bu da sağlık harcamalarına ayrılan toplum bütçelerindeki ekonomik yükü beraberinde getirmektedir [647].

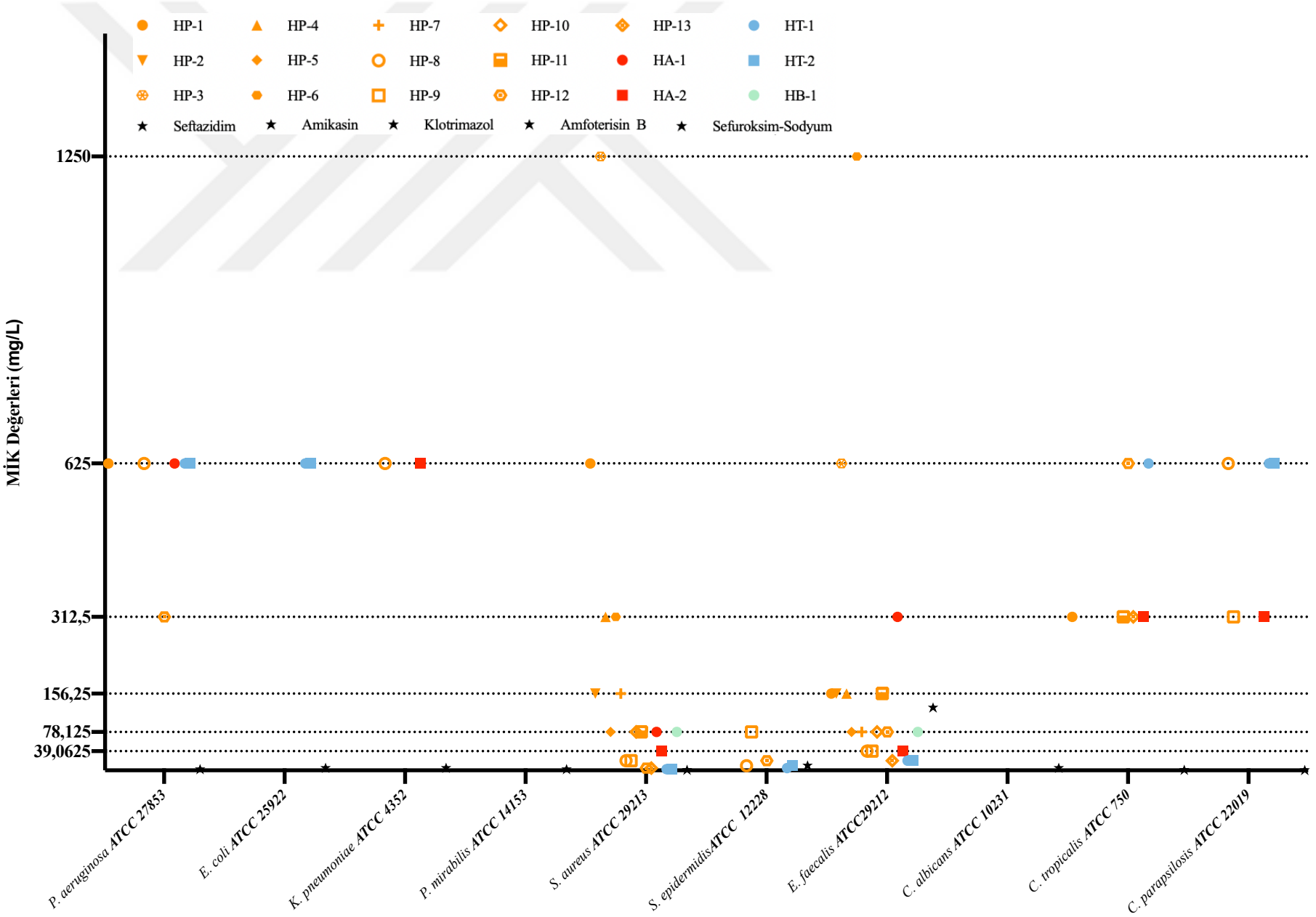
Mevcut antimikrobiyal ajanların yetersizliği ve patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların artışı ile mikroorganizmaların bu ajanlara karşı direnç geliştirmeleri göz önüne alındığında, mikroorganizma kaynaklı hastalıklara karşı yeni tedavi stratejilerinin oluşturulması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır [648]. 1986-2006 yılları arasında onaylanan yeni antimikrobiyal ilaçların %69'u antibakteriyel, %21'i ise antifungal etkili doğal ürünlerden ya da bu ürünlerden türevlendirilen bileşiklerden elde edilmiştir [649]. Bu durum, bitkilerin özgün ve direnç mekanizmasını kırabilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, *Hypericum* türleri gibi halk arasında yıllardır güvenle kullanılan bitkilerin antimikrobiyal tedavi stratejilerine büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip *S. aureus* enfeksiyonları, Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) çalışmasına göre, Türkiye'de invaziv örneklerden en sık izole edilen üçüncü patojen mikroorganizmadır [637]. Antibiyotiklere karşı direnç geliştirme yeteneği ile bilinen bu bakteri, 1960'larda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'nın ortaya çıkmasıyla dikkat çekmiş ve son dönemlerde vankomisine karşı orta düzeyde veya nadiren tam direnç gösteren suşlarla karşılaşılmıştır. Günümüzde *S. aureus* enfeksiyonlarına yönelik alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi acil bir gereklilik haline gelmiştir [638].

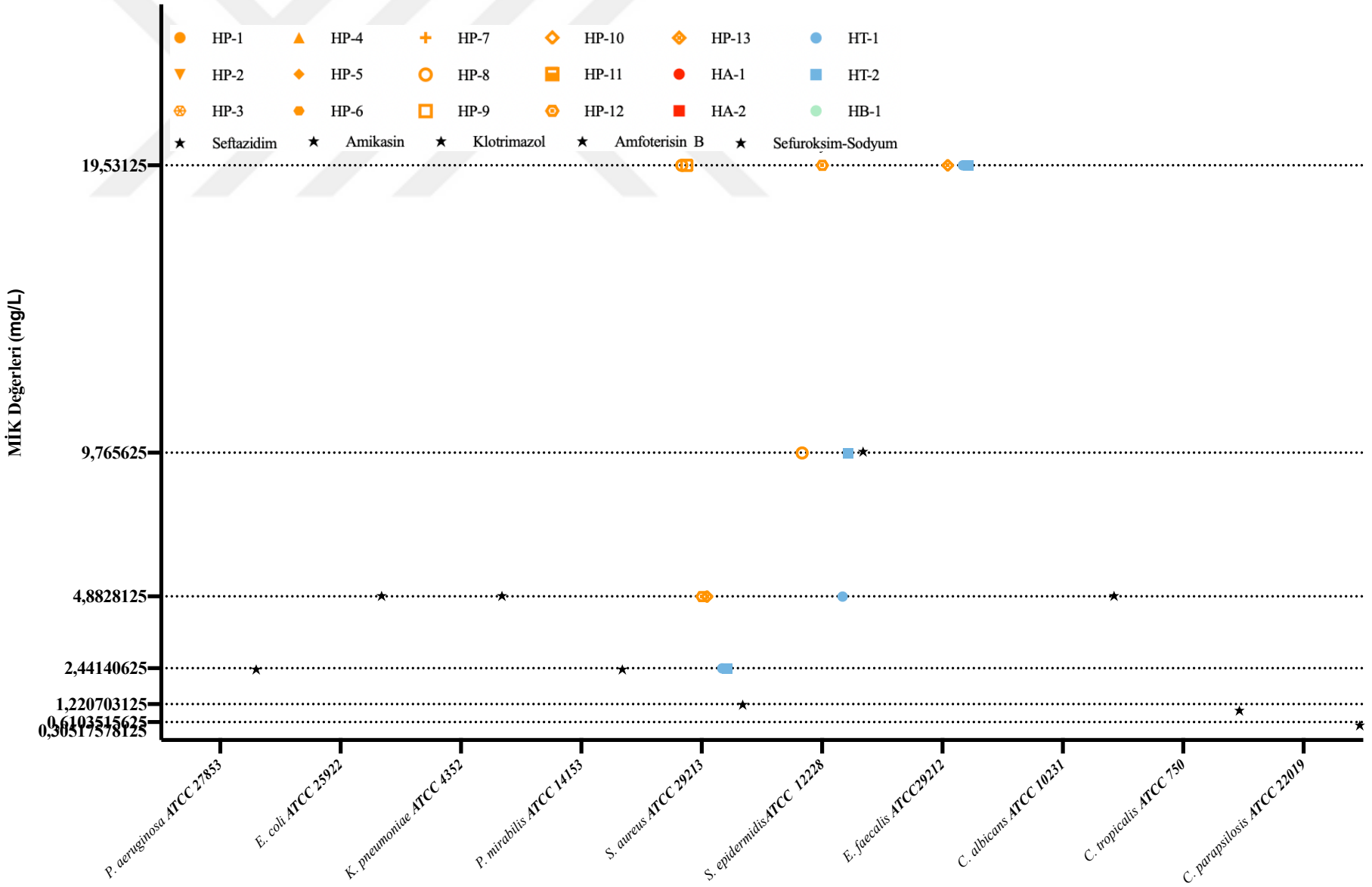
Bu aciliyet göz önünde bulundurularak, elde edilen antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre, *H. perforatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinden elde edilen metanol ekstrelerinin neredeyse tamamı, test edilen Gram (-) bakterilere karşı herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Ancak, on sekiz *Hypericum* ekstresinden altısı (HA-1, HP-1, HP-8, HT-1, HT-2 ve HA-2) *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* gibi bazı Gram (-) suşlara karşı 625 mg/L ve bir tanesi (HP-12) 312,5 mg/L MİK değeri ile zayıf bir aktivite göstermiştir. Diğer taraftan, incelenen tüm ekstrelerin *P. mirabilis* suşuna karşı herhangi bir aktivite göstermediği belirlenmiştir.

Tüm ekstreler özellikle *S. aureus* üzerinde olmak üzere üç Gram (+) bakteri suşuna karşı oldukça yüksek bir aktivite göstermiştir. Tablo 4-20'deki sonuçlar; 18 ekstre içerisinden 5 ekstrenin (HP-8, HP-9, HP-12, HT-1 ve HT-2), 2,44 mg/L -78,12 mg/L arasında değişen MİK değerleri ile test edilen üç Gram (+) bakteri suşunun büyümesini etkili bir şekilde inhibe edebildiğini göstermektedir. Özellikle, bir *H. perforatum* ekstresi (HP-8) ve iki *H. ternatum* ekstresi (HT-1 ve HT-2), pozitif kontrol sefuroksim (MİK = 9,8 mg/L) ile karşılaştırıldığında; *S. epidermidis* üzerinde çok güçlü antibakteriyel aktivite sergilemiştir (MİK ≤ 9,8 mg/L). Buna ek olarak, iki *H. perforatum* ekstresi (HP-12 ve HP-13), ve iki *H. ternatum* ekstresi (HT-1 ve HT-2); *S. aureus* suşuna karşı 2,44 mg/L -4,88 mg/L MİK değerleri ile pozitif kontrol sefuroksim-Na'ya oldukça yakın antibakteriyel etki göstermiştir.

Ayrıca, bir *H. perforatum* ekstresi (HP-13) ve iki *H. ternatum* ekstresi (HT-1 ve HT-2), *E. faecalis* suşuna karşı 19,53 mg/L değerleri ile pozitif kontrol amikasinden (MİK = 128 mg/L) 6 kat daha aktif bulunurken; iki *H. perforatum* ekstresi (HP-8 ve HP-9) ve bir *H. auriculatum* ekstresi (HA-2), *E. faecalis* suşuna karşı 39,06 mg/L MİK değerleri ile amikasinden üç kat daha aktif bulunmuştur. Diğer yandan, antifungal aktivite sonuçları, tüm ekstrelerin *Candida* türlerine karşı zayıf antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 5-13 ve Şekil 5-14).



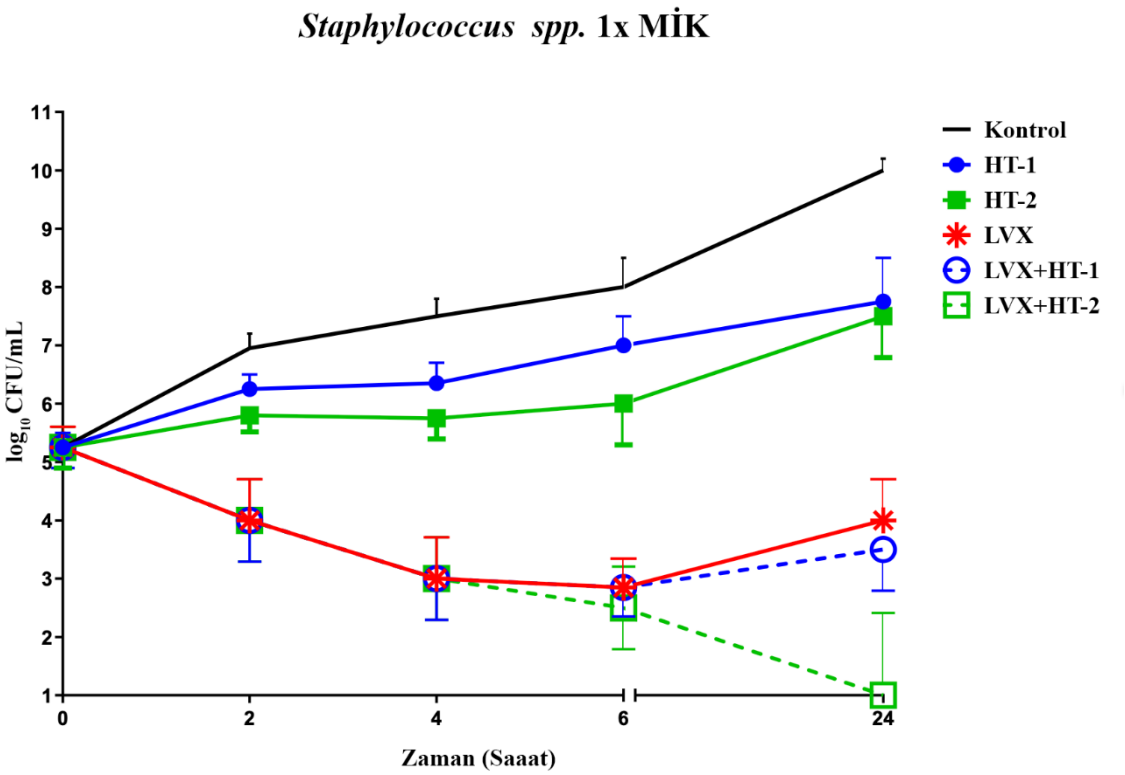
Şekil 5-13 : Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları (1250-39,0625 mg/L Aralığı)



Şekil 5-14 : Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları (19,53-0,3051 mg/L Aralığı)

H. ternatum ekstrelerinin klinik izolatlara karşı ileri antimikrobiyal testlerinde; HT-1'nin metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. ve vankomisinie dirençli *Enterococcus* spp. (VDE)'ye karşı $MİK_{50}$ değeri 4,88 mg/L olarak bulunmuştur. Ayrıca, HT-2'in metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. suşlarına VDE'ye karşı potansiyel antibakteriyel aktivitesi değerlendirildiğinde, HT-2'in $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değeri sırasıyla 4,88 mg/L ve 9,76 mg/L olarak pozitif kontrol sefuroksimden sadece iki kat daha düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Levofloksasin (geniş spektrumlu bir florokinolon), ofloksasinin rasematının optik olarak aktif L izomeridir. Levofloksasin, Gram (-) bakterilere karşı siprofloksasin veya ofloksasin ile benzer bir aktiviteye sahip olup, *in vitro* olarak Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek bir etkinlik göstermektedir [841]. Zaman-öldürme eğrisi (TKC) çalışmalarının sonuçları, seçilen *H. ternatum* ekstreleri HT-1 ve HT-2'in 24 saat içinde MİK konsantrasyonlarına eşdeğer dozlarda çalışılan suş için herhangi bir bakterisidal aktivite göstermediğini (3-log_{10} öldürme belirlenmiştir) ortaya koymuştur (Şekil 5-15). Test edilen suşta HT-2 ve levofloksasin kombinasyonunun 1xMİK seviyesinde anlamlı sinerjistik etkileşimler gösterdiği belgelenmiştir (Şekil 5-15). Ancak, HT-1+levofloksasin kombinasyonları MİK'e eşdeğer dozlarda kullanıldığında, tüm çalışılan suşlara karşı aditif bir etki göstermiştir. Hiçbir kombinasyon ile antagonizm gözlenmemiştir.

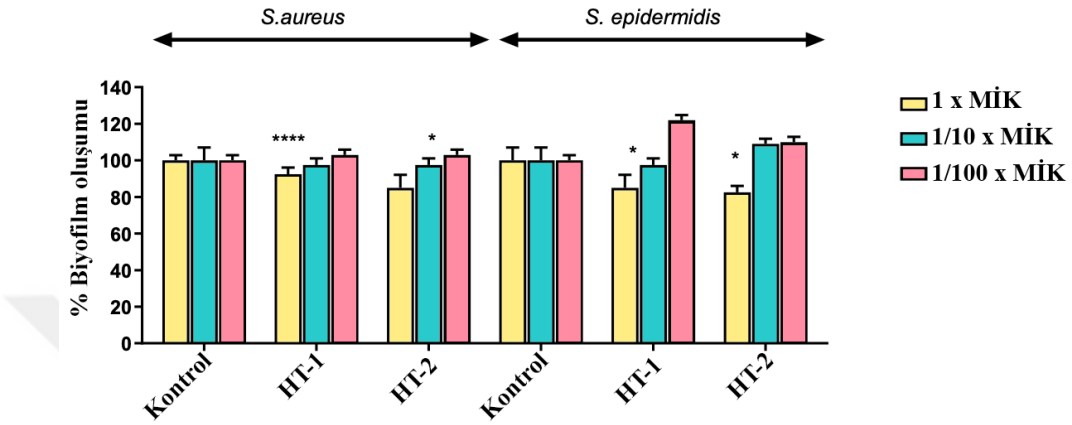


Şekil 5-15 : Zaman-Öldürme Eğrisi (TKC) Çalışması Sonuçları

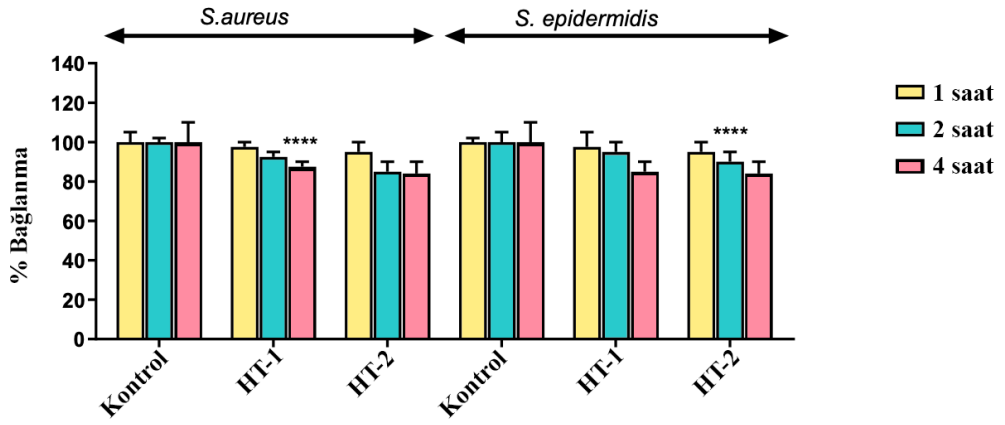
Mikroorganizmalar yüzeylere yapışarak biyofilm oluştururlar. Kalıcı tıbbi cihazlar, özellikle hastane ortamlarında enfeksiyonların sürekliliğinde önemli bir faktördür. Hücreler, büyük ölçüde DNA, proteinler ve polisakkaritlerden oluşan, hücre dışı polimerik maddelerle çevrilidir ve bu yapı antibiyotiklere karşı önemli direnç gösterir. İnsan vücudundaki tekrarlayan mikrobiyal hastalıkların yaklaşık %60'ı bakteriyel biyofilmlerden kaynaklanmaktadır. Biyofilmlerde bulunan mikrobiyal hücreler, planktonik hücrelere göre 10 ila 1000 kat daha yüksek antibiyotik direnci sergiler. Biyofilm ile ilişkili hastalıkların yönetimi, bu bakteriyel popülasyonlarda gözlenen artan antibiyotik direnci nedeniyle zorludur. Geleneksel antibiyotik kemoterapisi, biyofilmle kaplanmış bakteriyel hücreleri tamamen yok etmede etkisiz kalmakta ve bu durum küresel sağlık sorunlarının kötüleşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, bakteriyel biyofilm topluluklarının ilaç direncine karşı koymak için araştırmacılar, alternatif taktikler ve yeni antibiyofilm tedavi stratejileri keşif çalışmalarına yönelmektedirler [842-845].

Bu amaçla, antimikrobiyal aktivite açısından en aktif görülen *H. ternatum* ekstrelerinin (HT-1 ve HT-2) 1/10 x MİK konsantrasyonlarının, *S. aureus* ve *S. epidermidis* izolatlarının biyofilm oluşturma süreçlerine karşı antibiyofilm aktiviteleri

incelenmiştir. Ancak yapılan testte bu ekstrelerin biyofilm bağlanma süreçlerine karşı zayıf bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışılan suşların en yüksek inhibisyon oranları, beklendiği gibi, test edilen ekstreler için 1 x MİK konsantrasyonlarında gösterilmiştir (Şekil 5-16).



(a)



(b)

Şekil 5-16 : Antibiyofilm Aktivite Testi Sonuçları

***: P ≤ 0,001

Hypericum türlerinin antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde, genel olarak bu türlerin Gram (-) bakterile karşı etkisiz olmasına karşın; özellikle *S. aureus* gibi Gram (+) bakterilere karşı yüksek antibakteriyel etkinliğinin rapor edildiği çalışmalar da literatürde kayıtlıdır (Bölüm 2.3.5. Antimikrobiyal Etki).

Hypericum türlerinin antimikrobiyal etkilerini; bitkilerin içeriğindeki bileşiklerin sinerjistik etkilerine [671] veya içeriğindeki fenolik bileşiklere atfeden çalışmaların yanı sıra [663,679,688-691,696]; bu türlerin antimikrobiyal etkilerini araştıran çalışmalar sonucunda izole edilen çeşitli yapılardaki floroglusinol türevi bileşikler de rapor edilmiştir [15,132,138,683,698-701].

Özellikle klinikten izole edilmiş *S. aureus* suşlarına karşı test edilen *Hypericum* türlerinin ekstreleri ve bu ekstrelerden izole edilen bileşikler [108,700]; *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde umut vaadetmektedir.

Tez çalışması kapsamında yapılan antimikrobiyal aktivite testlerinde literatürle parelel olarak en yüksek etki, Gram (+) bakterilerden *S. aureus* başta olmak üzere, *S. epidermidis* ve *E. faecalis* suşlarına karşı elde edilmiş ve bu etkinin genel olarak yüksek fenolik bileşik ve hiperforin ve/veya hiperforin türevi bileşiklerden ileri gelebileceği düşünülmüştür.

Tablo 5-7 : Ekstrelerin Hiyerarşiyal Kümeleme Analizine (HCA) Göre Benzerlik Oranları

Ekstre Kodları	Benzerlik Oranı	Farklılığı Oluşturan Bileşikler
HT-1 ile HT-2	%99,5	HT-1 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: apigenin, apigenin 7-glukozit, kafeik asit, hiperozit. HT-2 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: (-)-epigallokateşin gallat, 4-hidroksibenzoik asit, orientin, kersetin.
HT-1 ve HT-2 ile HB-1	%99,09	HT-1 ve HT-2 kodlu ekstrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: (-)-epikateşin, luteolin, naringenin. HB-1 ekstrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperisin, psödohiperisin, (+)-trans-taksifolin, mirisetin, (-)-epigallokateşin, kersetin ve rutin.
HP-8 ile HP-9	%95,93	HP-8 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: rosmarinik asit, (-)-epikateşin gallat, ellajik asit, öpatilin, rutin
HA-2 ile HB-1	%95,64	HA-2 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin, (+)-kateşin, ellajik asit, mirisetin, ramnositrin HB-1 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kempferol, (-)-epikateşin, (+)-trans-taksifolin, apigenin 7-glukozit, hiperozit, rutin

HP-1 ile HP-2	%95,16	HP-1 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kempferol, kafeik asit, ferulik asit. HP-2 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kersitrin, apigenin 7-glukozit, ellajik asit, rutin.
HP-4 ile HP-7	%94,21	HP-4 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kempferol, öpatilin, rutin. HP-7 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kersitrin, hiperforin, (+)-kateşin, 4-hidroksibenzoik asit, hiperozit, *p*-kumarik asit, kersetin.
HP-10 ile HP-12	%93,68	HP-10 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: rutin, (-)-epigallokateşin. HP-12 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epikateşin, 4-hidroksibenzoik asit, kersetin.
HP-1 ile HP-8 ve HP-9	%91,17	HP-1 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kempferol, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin, 4-hidroksibenzoik asit, kafeik asit, mirisetin, ferulik asit ramnositrin, kersetin *p*-kumarik asit. HP-8 ve HP-9 kodlu ekstrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin gallat, (+)-kateşin, apigenin 7-glukozit, orientin.
HP-5 ile HP-11	%89,31	HP-5 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin gallat, öpatilin, ferulik asit, hiperozit, mirisetin, kersetin HP-11 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: (-)-epikateşin, (+)-kateşin, rutin
HP-4 ve HP-7 ile HP-6	%89,06	HP-4 ve HP-7 kodlu ekstrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperisin, psödohiperisin, ferulik asit. HP-6 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: kersitrin, (+)-trans-taksifolin, apigenin 7-glukozit, dihidrokempferol, mirisetin.
HP-8 ile HA-2	%44,18	HP-8 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperisin, psödohiperisin, hiperforin, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin gallat, (+)-kateşin, hiperozit, mirisetin, 4-hidroksibenzoik asit, ellajik asit, öpatilin, orientin, kersetin, rutin. HA-2 kodlu ekstrede yüksek konsantrasyonda bulunan bileşikler: hiperforin TRV A ve TRV B, ellajik asit, (-)-epigallokateşin, mirisetin, ramnositrin.

Tez projesi kapsamında antimikrobiyal etkileri test edilen on sekiz farklı ekstrenin, HPLC ve LC-MS/MS ile analizleri yapılan bileşikler baz alınarak oluşturulan hiyerarşiyal kümelerin benzerlik ve farklılıkları Tablo 5-7'de tartışılmıştır.

Antimikrobiyal aktivite sonuçları ve bu tablodaki veriler dikkate alındığında, HT-1 ve HT-2 kodlu *H. ternatum* ekstrelerinin *S. aureus* suşuna karşı en yüksek aktiviteyi (MİK = 2,88 mg/L) gösterdiği, ancak HCA analizinde bu ekstrelere %99,09 oranında benzerlik gösteren HB-1 kodlu *H. bilgehan-bilgilii* ekstresinin ise 78,12 mg/L MİK değeri ile bu suşa etkili olduğu görülmektedir. HT-1 ve HT-2 ekstrelerinde HB-1 ekstresine oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunan (-)-epikateşin, luteolin, naringeninin yanı sıra; HB-1 kodlu ekstrede ise HT-1 ve HT-2 kodlu ekstrelere kıyasla yüksek konsantrasyonda hiperisin, psödohiperisin, (+)-trans-taksifolin, mirisetin, (-)-epigallokateşin, kersetin ve rutin içerdiği görülmektedir. Öte yandan, *H. perforatum* ekstrelerinden HP-10 ve HP-12'nin HCA analizinde %93,68 benzerlik oranıyla aynı alt kümede yer almalarına rağmen, *S. aureus* suşuna karşı MİK değerleri sırasıyla 78,12 mg/L ve 4,88 mg/L olarak ölçülmüştür. HP-10 ve HP-12 örneklerinin farklılıkları değerlendirildiğinde ise, HP-10 kodlu ekstrede diğerine oranla daha yüksek konsantrasyonda rutin ve (-)-epigallokateşin; HP-12 kodlu ekstrede ise kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epikateşin, 4-hidroksibenzoik asit ve kersetin bulunduğu görülmektedir. Ayrıca, aynı alt kümede bulunan ve 19,53 mg/L MİK değerleri ile etkili olan HP-8 ve HP-9 kodlu *H. perforatum* örnekleri ile, kimyasal içeriği %91,17 benzerliğe sahip, ancak MİK değeri 625 mg/L olarak ölçülen HP-1 kodlu *H. perforatum* ekstresinin kimyasal içerikleri arasındaki fark ise HP-8 ve HP-9 ekstrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin gallat, (+)-kateşin, apigenin 7-glukozit ve orientin bileşikleri olarak öne çıkmaktadır. HP-1 ise HP-8 ve HP-9 ekstresine göre; kempferol, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin, 4-hidroksibenzoik asit, kafeik asit, mirisetin, ferulik asit ramnositrin, kersetin *p*-kumarik asit bileşikleri yönünden üstündür.

S. epidermidis suşuna karşı etkili bulunan HP-8 ve HP-9 kodlu *H. perforatum* örneklerinin HCA analizine göre %95,93 oranında benzer kimyasal profile sahip olduğu görülse de, *S. epidermidis* suşuna karşı sırasıyla 9,76 mg/L ve 78,12 mg/L MİK değerleri ile etki etmişlerdir. Bu iki ekstrenin kimyasal içeriklerindeki farklılıklar incelendiğinde

ise HP-8 ekstresinin HP-9'a kıyasla yüksek konsantrasyonda rosmarinik asit, (-)-epikateşin gallat, ellajik asit, öpatilin ve rutin içerdiği görülmektedir. Öte yandan, HP-12 ekstresi *S. epidermidis* suşuna karşı 19,53 mg/L MİK değeri ile etkili bulunurken; diğer bir *H. perforatum* ekstresi olan ve HP-12 ile aynı alt kümede yer alan HP-10 ekstresinin bu suşa karşı etkisiz olduğu görülmektedir. Ayrıca, *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2) örnekleri, *S. epidermidis* suşuna karşı yüksek etkili bulunurken; bu ekstrelere %99,09 benzerlik oranına sahip *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ve %95,64 benzerlik oranına sahip *H. auriculatum* (HA-2) örneklerinin bu suşa karşı etkisiz olması dikkat çekicidir. Bu örnekler arasındaki en belirgin fark ise *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2) örneklerinin diğerlerine kıyasla yüksek konsantrasyonda (-)-epikateşin içermesidir.

E. faecalis suşuna karşı ise, tüm ekstreler 19,53 mg/L – 1250 mg/L MİK değerleri aralığında etkili bulunurken; HP-4 kodlu *H. perforatum* ekstresi 156,12 mg/L MİK değeri ile etkili bulunmuş, ancak HCA analizinde kendisine en yakın HP-7 kodlu *H. perforatum* ekstresi ise 78,12 mg/L MİK değeri ile etkili olmuştur (Benzerlik oranı = %94,21). HP-4 kodlu ekstrede HP-7 ekstresine göre yüksek konsantrasyonda kempferol, öpatilin ve rutin bulunduğu görülürken, HP-7 kodlu ekstrede ise HP-4'e göre yüksek konsantrasyonda kersitrin, hiperforin, (+)-kateşin, 4-hidroksibenzoik asit, hiperozit, *p*-kumarik asit ve kersetin bulunduğu görülmektedir. Öte yandan, bu alt kümeye %89,06 benzerlik oranıyla en yakın ekstresin HP-6 kodlu *H. perforatum* ekstresi olduğu görülmektedir. HP-6 ekstresi ise 1250 mg/L MİK değeri ile *E. faecalis* suşuna etkili bulunmuştur. HP-4 ve HP-7 örneklerinin HP-6 kodlu örneğe kıyasla yüksek konsantrasyonda hiperisin, psödohiperisin ve ferulik asit içerdiği görülmektedir.

Ekstrelerin Gram (+) bakteri suşlarına karşı etkileri ve kimyasal içerikleri değerlendirildiğinde, genel olarak (-)-epikateşin ve floroglusinol türevleri içeriği yüksek olan ekstrelerin *S. aureus* suşuna karşı yüksek etki gösterdiği söylenebilir. HP-12 ve HP-13 örneklerinin aktiviteleri (MİK =4,88 mg/L) de bu bulguyu desteklemektedir. Ancak, HP-10 ekstresinin HP-12 ekstresine göre daha az miktarda (-)-epikateşin içeriyor olmasına karşın *S. aureus* suşuna karşı daha yüksek aktivite gösteriyor olması, analiz edilen diğer bileşikler ve analizi yapılmayan bileşiklerin de bu etkiye katkı sağladığını düşündürmektedir. Ayrıca, *S. aureus* suşuna karşı yüksek etki gösteren HA-1, HA-2, HT-1, HT-2 ve HB-1 ekstrelerinde varlığı tespit edilen hiperforin TRV A ve TRV B

bileşiklerinin de bu etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir. *H. auriculatum* örnekleri olan düşük hiperforin TRV B içeriğine sahip HA-1 ekstresi ve diğerine göre daha yüksek konsantrasyonda bu bileşiği içeren HA-2 ekstresine göre daha düşük etki göstermesi de bunu desteklemektedir.

S. epidermidis ve *E. faecalis* suşlarına karşı görülen etkiler ve ekstrelerin kimyasal içerikleri değerlendirildiğinde ise, genel olarak fenolik bileşiklerden ileri gelen bir etkinin olduğu düşünülse de, analizi yapılan bileşiklerin yanı sıra, analizi yapılmamış bileşiklerin de etkiye katkı sunduğu sinerjistik bir etkinin olduğu tahmin edilmektedir.

Ekstrelerin Gram (-) bakteri suşlarına karşı etkileri ve Tablo 5-7'deki veriler değerlendirildiğinde, *P. aeruginosa* suşuna karşı en etkili bulunan HP-12 kodlu *H. perforatum* ekstresi (MİK =312,5 mg/L) ve HCA analizinde bu ekstreye kimyasal içerik profili en yakın (benzerlik oranı = %93,68) örnek olan ancak *P. aeruginosa* suşuna karşı etkisiz olan HP-10 kodlu *H. perforatum* ekstresinin kimyasal içeriklerinin karşılaştırılmasının yanı sıra, *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2, MİK =625 mg/L) örnekleri ile %99,09 benzerlik oranına sahip ancak bu suşa karşı etki göstermeyen *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ekstresinin kimyasal içeriklerinin karşılaştırılması; kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epikateşin, 4-hidroksibenzoik asit, kersetin, luteolin ve naringeninin *P. aeruginosa* suşuna karşı oluşan etkiden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, *E. coli* suşuna karşı test edilen örnekler arasında tek etki gösteren *H. ternatum* (HT-1 ve HT-2, MİK =625 mg/L) örnekleri ile %99,09 benzerlik oranına sahip ancak bu suşa karşı etki göstermeyen *H. bilgehan-bilgilii* (HB-1) ekstresinin karşılaştırılması, (-)-epikateşin ve luteolin ve naringeninin *E. coli* suşuna karşı görülen etkiden sorumlu olabileceklerini göstermektedir. Öte yandan, *K. pneumoniae* suşuna karşı test edilen ekstreler arasında bu suşa karşı etkili bulunan HA-2 kodlu *H. auriculatum* ekstresi ve HP-8 kodlu *H. perforatum* ekstresinin kimyasal profilleri karşılaştırıldığında ise HP-8 kodlu ekstrede diğerine göre yüksek konsantrasyonda hiperisin, psödohiperisin, hiperforin, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin gallat, (+)-kateşin, hiperozit, mirisetin, 4-hidroksibenzoik asit, ellajik asit, öpatilin, orientin, kersetin ve rutin bulunurken; HA-2 kodlu ekstrede ise hiperforin TRV A ve TRV B, ellajik asit, (-)-epigallokateşin, mirisetin ve ramnositrin içerikleri HP-8'e göre yüksek konsantrasyondadır. HCA analinize HA-2 ekstresine en yakın örnek olan HB-1 ekstresinin (benzerlik oranı = %95,64) kimyasal profilleri karşılaştırıldığında; HA-2 ekstresinin hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin, (+)-

kateşin, ellajik asit, mirisetin, ramnositrin yönünden baskın olduğu görülmektedir. HP-8 ve HP-9 örneklerinin (benzerlik oranı = %95,93) kimyasal profillerinin karşılaştırılması ise HP-8 ekstresinin rosmarinik asit, (-)-epikateşin gallat, ellajik asit, öpatilin ve rutin yönünden HP-9'e göre daha zengin olduğunu göstermektedir.

Ekstrelerin test edilen mayalara karşı antifungal etkileri değerlendirildiğinde ise HP-1 kodlu *H. perforatum* ekstresi, 312,5 mg/L MİK değeri ile *C. tropicalis* suşuna karşı etkili bulunmuş; ancak bu örneğe HCA analizinde en yakın örnek (benzerlik = %95,16) olan HP-2 kodlu *H. perforatum* ekstresinin ise bu suşa karşı etkisiz olduğu görülmüştür. HP-1 ve HP-2 örneklerinin kimyasal içerikleri karşılaştırıldığında ise, HP-1 ekstresinin kempferol, kafeik asit ve ferulik asit içerikleri bakımından HP-2 kodlu ekstreden üstün olduğu; HP-2 ekstresinin ise kersitrin, apigenin 7-glukozit, ellajik asit ve rutini HP-1 'e göre daha yüksek konsantrasyonda içerdiği görülmektedir. Benzer şekilde, 312,5 mg/L MİK değeri ile etkili bulunan HP-11 kodlu *H. perforatum* ekstresi ile bu suşa karşı etkisiz bulunan ancak HCA analizinde benzer kimyasal profile sahip (benzerlik = %89,31) HP-5 kodlu *H. perforatum* ekstresinin kimyasal profilleri karşılaştırıldığında da HP-11 kodlu ekstrede (-)-epikateşin, (+)-kateşin, rutin konsantrasyonlarının HP-5'a göre fazla olduğu ancak kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin gallat, öpatilin, ferulik asit, hiperozit, mirisetin ve kersetin içeriklerinin HP-5'a göre düşük olduğu görülmektedir. Öte yandan, 625 mg/L MİK değeriyle etkili bulunan HP-12 kodlu *H. perforatum* ekstresi ile benzer kimyasal profile sahip (benzerlik oranı = %93,68) ancak *C. tropicalis* suşuna karşı etkisiz bulunan HP-10 kodlu *H. perforatum* ekstresinin kimyasal profillerinin karşılatırılması da yine kersitrin, hiperisin, psödohiperisin, (-)-epikateşin, 4-hidroksibenzoik asit ve kersetini ön plana çıkarmaktadır. Ayrıca, benzerlik oranı %99,5 olan iki *H. ternatum* ekstresinden (HT-1 ve HT-2) HT-1'in 625 mg/L MİK değeri ile *C. tropicalis* suşuna etki ettiği görülürken, HT-2'in etki etmediği görülmüş; öte yandan, benzerlik oranları %89,1 olan iki *H. auriculatum* örneklerinden (HA-1 ve HA-2) de HA-2'nin 312,5 mg/L MİK değeri ile etkili olduğu, ancak HA-1'in etkisiz olduğu görülmektedir. Ekstrelerin *C. parapsilolis* suşuna karşı etkileri değerlendirildiğinde de *H. auriculatum* örneklerindeki (HA-1 ve HA-2) benzer durum dikkat çekmektedir. Ayrıca, 312,5 mg/L MİK değeri ile etkili bulunan HA-2 kodlu *H. auriculatum* ekstresi ile HCA analizinde bu ekstreye en yakın örnek olan (benzerlik oranı %95,64) HB-1 kodlu *H. bilgehan-bilgilii* ekstresinin bu suşa karşı etksiz olduğu ve iki ekstre arasındaki kimyasal profil farklılığının HA-2 kodlu ekstrede diğerine göre yüksek konsantrasyonda bulunan

hiperisin, psödohiperisin, (-)-epigallokateşin, (+)-kateşin, ellajik asit, mirisetin ve ramnositrin bileşikleri ile düşük konsantrasyonda bulunan kempferol, (-)-epikateşin, (+)-trans-taksifolin, apigenin 7-glukozit, hiperozit ve rutinden kaynaklandığı görülmektedir. Benzerlik oranları %95,93 olan HP-8 ve HP-9 kodlu iki *H. perforatum* ekstresinin de sırasıyla 625 ve 312,5 mg/L MİK değerleri ile *C. parapsilosis* suşuna etkili olduğu görülmektedir. Antifungal etkileri de birbirine yakın bu iki ekstrenin kimyasal profilleri karşılaştırıldığında ise, HP-8 kodlu ekstrede diğerine göre yüksek konsantrasyonda bulunan rosmarinik asit, (-)-epikateşin gallat, ellajik asit, öpatilin ve rutin dikkat çekmektedir.

Tüm bu değerlendirmeler göz önünde bulundurulduğunda, Özellikle Gram (-) bakteri suşları ve mayalara karşı görülen antimikrobiyal etkilerin, çalışma kapsamında analizi yapılan bileşiklerin haricinde başka bir bileşik ve/veya bileşik grubuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

5.8. Genel Değerlendirme

Bu tez çalışması ile ülkemizde endemik olarak yetişen *H. auriculatum, H. ternatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* türleri ile *H. perforatum* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstreleri ile yapılan HPLC ve LC-MS/MS analizi sonuçları; tür içinde ve türler arasında olmak üzere birbirleriye karşılaştırılmış ve ekstrelerin kimyasal içerik profilleri arasındaki farklar değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, aynı türe ait olmalarına rağmen yetişme şartlarına bağlı olarak bitkilerin kimyasal içeriklerinin değişime uğramasıyla bitkilerin biyoaktivitelerinin farklılaşabileceğine vurgu yapılmıştır.

Çalışma kapsamında; farklı lokasyonlardan toplanmış iki *H. auriculatum,* iki *H. ternatum* ve on üç *H. perforatum* ekstresi ile yapılan çalışmada, en yüksek fenolik içeriğe sahip ekstrenin HB-1 (*H. bilgehan-bilgilii*), en yüksek flavonoit içeriğine sahip ekstrenin ise HA-2 (*H. auriculatum*) olduğu görülürken, diantron türevleri yönünden HP-7 kodlu ekstrenin (*H. perforatum*), hiperforin yönünden ise HP-13 kodlu ekstrenin (*H. perforatum*) zengin kimyasal içeriğe sahip olduğu görülmüştür.

Biyoaktivite çalışmalarında ise, DPPH serbest radikali giderim aktivitesi en yüksek olan ekstrenin HP-5 (*H. perforatum*), ABTS katyounu giderim aktivitesi en yüksek ekstre ise HP-9 (*H. perforatum*) olduğu görülürken HA-1 kodlu ekstrenin (*H. auriculatum*) ise CUPRAC testinde en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir.

Enzim inhibisyon çalışmalarında ise, asetilkolinesteraz enzimine karşı HA-2 kodlu ekstre (*H. auriculatum*); butirilkolinesteraz enzimine karşı ise HT-1 kodlu ekstre (*H. ternatum*) en yüksek aktiviteyi gösteren ekstreler olarak belirlenirken; HP-6 (*H. perforatum*) tirozinaz enzimine karşı, HP-8 (*H. perforatum*) ise alfa-glukozidaz enzimine karşı en yüksek aktiviteyi sergilediği görülmüştür.

Yapılan *in vitro* çalışmalar bu ekstrelerin; farklı yolaklar üzerinden, geriatrik popülasyonda görülme sıklığı her geçen gün artan Alzheimer Hastalığı ve Parkinson Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve bu hastalıklara ek olarak bu hastalıkların gelişmesi ve ilerlemesinde önemli role sahip olduğu düşünülen yüksek oksidatif stres ve diyabete karşı tedavide kullanılabilme potansiyeli taşıdığı görülmektedir.

Tez çalışması kapsamında, test edilen on sekiz ekstrenin de değişen MİK değerleri ile, test edilen diğer suşlara oranla Gram (+) bakteri suşlarına karşı yüksek antimikrobiyal etkiye sahip oldukları görülmüştür. Yüksek antimikobiyal etkiye sahip ekstrelerden HT-1 ve HT-2 ekstreleri (*H. ternatum*), özellikle *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına karşı en yüksek aktiviteyi göstermiş ve bu sebeple ileri antimikrobiyal aktivite çalışmaları için seçilmiştir.

Klinik açıdan önemli olan metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. ve VRE izolatlarına karşı HT-1 ve HT-2 ekstrelerinin antibiyofilm ve bakterisidal özelliklerini değerlendirildiği çalışmalarda elde edilen veriler; test edilen klinik suşlara karşı HT-1 ve HT-2 ekstrelerinin orta seviyede etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, zaman-öldürme eğrisi çalışmaları bulgularına göre, HT-2 ekstresinin, metisiline dirençli *Staphylococcus* spp. izolatına karşı MİK dozlarına eşit miktarlarda kullanıldığında 24 saat içerisinde LVX ile sinerjistik bir aktivite sergilediği görülmüştür. HT-2'in umut veren etkisi, klinik açıdan dirençli *Staphylococcus* sp. suşlarının neden olduğu enfeksiyonlara karşı kombine tedavi araştırmalarında bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Antimikrobiyal direnç nedeniyle, yüzeylerden biyofilmi yok etmenin zorlayıcı olması sebebi ile, araştırma bu ekstrelerin biyofilm hücre yapısına karşı kullanımına dair önemli veriler sağlamıştır. Bu sonuçlar, *H. ternatum* ekstrelerinin yeni antibakteriyel tedavi stratejilerinde kullanılmak üzere geliştirilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Antimikrobiyal etkileri bakımından değerlendirilen ekstreler arasında *H. auriculatum*, *H. ternatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin ekstrelerinde hiperforin

türevi olduğu düşünülen floroglusinol yapısında farklı bileşikler (hiperforin TRV A ve Hiperforin TRV B) içerdiği HPLC analizi ile gözlemlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak bu bileşiklerin antimikrobiyal etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu bileşiklerin kromatografik yöntemlerle saflaştırılarak yapılarının aydınlatılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Bu tez çalışması sonucunda, *H. auriculatum* ve *H. bilgehan-bilgilii* türlerinin kimyasal içerikleri ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili veriler literatüre kazandırılmıştır. Bu iki endemik tür ve bir diğer endemik tür olan *H. ternatum*'un içeriğinde bulunan hiperforin TRV A ve hiperforin TRV B maddeleri ile ilgili ileri çalışmaların gerekliliği sonucuna varılmıştır. Ayrıca farklı lokasyonlardan toplanan on üç *H. perforatum* türü de incelenerek birbirleriyle ve endemik türlerle karşılaştırılmıştır. Bu tez çalışması ile *Hypericum* türlerinin farklı biyolojik aktivite potansiyelleri olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alamgir ANM. Origin, Definition, Scope and Area, Subject Matter, Importance, and History of Development of Pharmacognosy. *Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts: Volume 1*. 2017:19-60:chap Chapter 2. *Progress in Drug Research*.
2. Elufioye TO, Badal S. Background to Pharmacognosy. *Pharmacognosy*. 2017:3-13.
3. Mimica-Dukić N. The Healing Power of Herbs and Phytotherapy Today In: Karanović; Z, Jokić J, eds. *Plants and Herbs In Traditional Serbian Culture: Handbook of folk botany*. University of Novi Sad, Faculty of Philosophy; 2014:119.
4. Baytop T. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
5. Baytop T. *Türk Eczacılık Tarihi*. (No Title). 1985.
6. Kurhekar JV. Ancient and modern practices in phytomedicine. *Preparation of Phytopharmaceuticals for the Management of Disorders*. Elsevier; 2021:55-75.
7. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*. Jan 2012;6(11):1-5. doi:10.4103/0973-7847.95849
8. Sendker J, Sheridan H. History and Current Status of Herbal Medicines. *Toxicology of Herbal Products*. 2017:11-27:chap Chapter 2.
9. Mat A. Bitkiden İlaca, Hepsinin Bir Öyküsü Var. 2010;
10. Kinghorn AD. Pharmacognosy in the 21st century. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;53(2):135-148. doi:10.1211/0022357011775334
11. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J Ethnopharmacol*. Mar 22 2017;200:136-146. doi:10.1016/j.jep.2017.02.016
12. Baytop T. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. vol 578. Turk Dil Kurumu; 1994.
13. Ersoy E, Eroğlu Özkan E. Hypericum perforatum (St John's Wort) for Depression Treatment from Past to Present-What Do We Know? *Journal of Literature Pharmacy Sciences*. 2020;9(2):137-148. doi:10.5336/pharmsci.2019-72764
14. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour AH, Tafazoli Moghadam A, Emami SA. Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci*. Sep 2022;25(9):1045-1058. doi:10.22038/IJBMS.2022.65112.14338
15. Xiao C-Y, Mu Q, Gibbons S. The phytochemistry and pharmacology of Hypericum. *Progress in the chemistry of organic natural products 112*. 2020:85-182.
16. Ersoy E, Özkan EE. Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2019;2(2):71-79.
17. Reports V. Global St. John's Wort Plant Extracts Sales Market Report 2023. Accessed 24/09/2024, 2024. https://reports.valuates.com/market-reports/QYRE-Auto-Q244/global-st-john-s-wort-plant-extracts-sales
18. ŞENKAL BC, USKUTOGLU T. Hypericum taxa of Turkey's flora and intra-population variation of morpho-agronomic traits in H. heterophyllum Vent., an endemic species. *Journal of the Institute of Science and Technology*. 2021;11(1):743-752.
19. Tanaka N, Kashiwada Y. Characteristic metabolites of Hypericum plants: their chemical structures and biological activities. *J Nat Med*. Jun 2021;75(3):423-433. doi:10.1007/s11418-021-01489-y
20. Robson N. Hypericum botany. *Hypericum–The genus Hypericum London, New York: Taylor and Francis*. 2003:1-22.
21. Nurk NM, Madrinan S, Carine MA, Chase MW, Blattner FR. Molecular phylogenetics and morphological evolution of St. John's wort (Hypericum;

Hypericaceae). *Mol Phylogenet Evol*. Jan 2013;66(1):1-16. doi:10.1016/j.ympev.2012.08.022
22. Lee M. Saint John's Wort (Hypericum perforatum). A Balm for Hurt Minds? *Proceedings-Royal College Of Physicians Of Edinburgh*. 1999;29:253-257.
23. Reeds K. 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: Essays in Honor of John M Riddle*. 2012:265-305.
24. Walker L, Sirvent T, Gibson D, Vance N. Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among Hypericum perforatum plants in the northwestern United States. *Canadian Journal of Botany*. 2001;79(10):1248-1255.
25. Dell'Aica I, Garbisa S, Caniato R. The renaissance of Hypericum perforatum: bio-medical research catches up with folk medicine. *Current Bioactive Compounds*. 2007;3(2):109-119.
26. Mullaicharam A, Halligudi N. St John's wort (Hypericum perforatum L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical properties. *International Journal of Research In Phytochemical And Pharmacological Sciences*. 2018;1(1):5-11. doi:10.33974/ijrpps.v1i1.7
27. Müller WE. Introduction and historical overview. *St John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety*. Springer; 2005:1-4.
28. Marrelli M, Statti G, Conforti F. Hypericum spp.: An update on the biological activities and metabolic profiles. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2020;20(1):66-87.
29. Silva AR, Taofiq O, Ferreira IC, Barros L. Hypericum genus cosmeceutical application–A decade comprehensive review on its multifunctional biological properties. *Industrial Crops and Products*. 2021;159:113053.
30. Organization WH. *WHO monographs on selected medicinal plants*. vol 2. World Health Organization; 1999.
31. EMEA. Draft Assessment Report Hypericum Perforatum L., Herba European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMEA). Accessed 24/09/2024, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba-first-version_en.pdf
32. EMEA. Final assessment report on Hypericum perforatum L., herba - Revision 1. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMEA). Accessed 24/09/2024, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1_en.pdf
33. EMEA. Superseded community herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (well-established medicinal use). European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMEA). Accessed 24/10/2024, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/superseded-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf
34. Robson NKB. Hypericum. In: Davis PH, ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburg University Press; 1966:chap 305- 401.
35. Stevens PF. Hypericaceae. In: Kubitzki K, ed. *Flowering Plants · Eudicots: Berberidopsidales, Buxales, Crossosomatales, Fabales pp, Geraniales, Gunnerales, Myrtales pp, Proteales, Saxifragales, Vitales, Zygophyllales, Clusiaceae Alliance, Passifloraceae Alliance, Dilleniaceae, Huaceae, Picramniaceae, Sabiaceae*. Springer Berlin Heidelberg; 2007:194-201.

36. Meseguer AS, Aldasoro JJ, Sanmartin I. Bayesian inference of phylogeny, morphology and range evolution reveals a complex evolutionary history in St. John's wort (Hypericum). *Mol Phylogenet Evol*. May 2013;67(2):379-403. doi:10.1016/j.ympev.2013.02.007
37. Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus Hypericum. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*. Jan 2011;5(Special Issue 1):1-13.
38. Dauncey EA, Irving JTW, Allkin R. A review of issues of nomenclature and taxonomy of Hypericum perforatum L. and Kew's Medicinal Plant Names Services. *J Pharm Pharmacol*. Jan 2019;71(1):4-14. doi:10.1111/jphp.12831
39. Xi-Wen L, Jie L, Robson NK, Stevens PF. Clusiaceae (guttiferae). *Flora of China*. 2009;13:1-47.
40. Robson N. And then came molecular phylogenetics—Reactions to a monographic study of Hypericum (Hypericaceae). phytotaxa 255 (3): 181–198. 2016.
41. Robson NKB. Hypericum. In: Davis PH, ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburg University Press; 1988:96- 103.
42. Güner A, Aslan S. *Türkiye Bitkileri Listesi:(Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları; 2012.
43. Robson NK. Studies in the genus Hypericum L.(Hypericaceae) 5 (1). Sections 10. Olympia to 15/16. Crossophyllum. *Phytotaxa*. 2010;4(1):5–126-5–126.
44. Robson NK. Studies in the genus Hypericum L.(Guttiferae) 6. sections 20. Myriandra to 28. Elodes. *Bulletin of the Natural History Museum Botany series*. 1996;
45. Başköse İ, Savran A. A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series-Çürük Mountain) in Turkey: Hypericum bilgehan-bilgilii (Hypericaceae). *Phytotaxa*. 2018;374(2):110-118.
46. Kwiecień I, Nicosia N, Ekiert H. Cultivation of Hypericum Perforatum (St. John's Wort) and Biotechnological Approaches for Improvement of Plant Raw Material Quality. In: Halina Maria Ekiert KGR, Jaya Arora, ed. *Medicinal Plants: Domestication, Biotechnology and Regional Importance*. Springer Cham; 2021:253-291:chap Chapter 8. *Sustainable Development and Biodiversity*.
47. Kapoor S, Chandel R, Kaur R, ve ark. The flower of Hypericum perforatum L.: A traditional source of bioactives for new food and pharmaceutical applications. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2023;110:104702.
48. Mir MY, Hamid S, Kamili AN, Hassan QP. Sneak peek of Hypericum perforatum L.: phytochemistry, phytochemical efficacy and biotechnological interventions. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*. 2019;28:357-373.
49. Farasati Far B, Gouranmohit G, Naimi-Jamal MR, ve ark. The potential role of Hypericum perforatum in wound healing: A literature review on the phytochemicals, pharmacological approaches, and mechanistic perspectives. *Phytother Res*. Jul 2024;38(7):3271-3295. doi:10.1002/ptr.8204
50. EMEA. Assessment Report on Hypericum perforatum L., herba. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMEA). Accessed 24/09/2024, 2024.
51. Zhang J, Gao L, Hu J, ve ark. Hypericin: source, determination, separation, and properties. *Separation & Purification Reviews*. 2022;51(1):1-10.
52. Al-Khayri JM, Narasimha SW, Vennapusa AR, Nagella P, Shehata WF, Al-Mssallem MQ. Biotechnological approaches for the production of hypericin and other important metabolites from the genus Hypericum. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*. 2024;156(3):100.

53. Müller WE. *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety*. Springer Science & Business Media; 2005.
54. Ahsan Waqar M, Riaz T, Zaman M, ve ark. Origin, Synthesis and Various Mechanisms of Hypericin as Antidepressant, Photosensitizer and Antiviral. *Pakistan Journal of Health Sciences*. 2022;3(6):07-12. doi:10.54393/pjhs.v3i06.321
55. Karioti A, Bilia AR. Hypericins as potential leads for new therapeutics. *International journal of molecular sciences*. 2010;11(2):562-594.
56. Cirak C, Radusiene J. Factors affecting the variation of bioactive compounds in Hypericum species. *Biol Futur*. Sep 2019;70(3):198-209. doi:10.1556/019.70.2019.25
57. Wirz A, Simmen U, Heilmann J, Çalis I, Meier B, Sticher O. Bisanthraquinone glycosides of Hypericum perforatum with binding inhibition to CRH-1 receptors. *Phytochem*. 2000/12/01/ 2000;55(8):941-947. doi:https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00305-8
58. Don MJ, Huang YJ, Huang RL, Lin YL. New phenolic principles from Hypericum sampsonii. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. Jul 2004;52(7):866-9. doi:10.1248/cpb.52.866
59. Wu JJ, Zhang J, Xia CY, ve ark. Hypericin: A natural anthraquinone as promising therapeutic agent. *Phytomedicine*. Mar 2023;111:154654. doi:10.1016/j.phymed.2023.154654
60. Çirak C, Ayan AK, Kevseroglu K, Özen T. Variation of hypericin in St. John's Wort (Hypericum perforatum) from wild populations of Northern Turkey. *Acta Botanica Hungarica*. 01 Mar. 2006 2006;48(1-2):55-64. doi:10.1556/ABot.48.2006.1-2.8
61. Huang L-F, Wang Z-H, Chen S-L. Hypericin: chemical synthesis and biosynthesis. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2014/02/01/ 2014;12(2):81-88. doi:https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60014-5
62. Henzelyová J, Antalová M, Nigutová K, ve ark. Isolation, Characterization and Targeted Metabolic Evaluation of Endophytic Fungi Harbored in 14 Seed-Derived Hypericum Species. *Planta Med*. 2020/04/15 2020;86(13/14):997-1008. doi:10.1055/a-1130-4703
63. Xu F, Wang S, Li Y, ve ark. Yield enhancement strategies of rare pharmaceutical metabolites from endophytes. *Biotechnology Letters*. 2018;40(5):797-807. doi:10.1007/s10529-018-2531-6
64. Tavakoli F, Rafieiolhossaini M, Ravash R, Ebrahimi M. Subject: UV-B radiation and low temperature promoted hypericin biosynthesis in adventitious root culture of Hypericum perforatum. *Plant Signaling & Behavior*. 2020/07/02 2020;15(7):1764184. doi:10.1080/15592324.2020.1764184
65. Arrospide T, Sousa L, Diniz M, Menezes F, Araújo R. Prenylated and Geranylated Derivatives of Non-Oxidized Monomeric Acylphloroglucinols of Natural Origin: Occurrence, Biological Properties and Spectroscopic Data. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2024;35(7):1-41. doi:10.21577/0103-5053.20240021
66. Biessy A, Filion M. Phloroglucinol Derivatives in Plant-Beneficial Pseudomonas spp.: Biosynthesis, Regulation, and Functions. *Metabolites*. Mar 20 2021;11(3)doi:10.3390/metabo11030182
67. Bridi H, Meirelles GC, von Poser GL. Structural diversity and biological activities of phloroglucinol derivatives from Hypericum species. *Phytochemistry*. Nov 2018;155:203-232. doi:10.1016/j.phytochem.2018.08.002
68. Brahmachari G. Biosynthetic and Total Synthetic Approaches for (+)-Hyperforin: A Potent Antidepressant Agent From Hypericum perforatum Linn.(St. John's Wort). *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products*. Elsevier; 2018:435-456.

69. Gurevich A, Dobrynin V, Kolosov M, Popravko S, Riabova I. Antibiotic hyperforin from Hypericum perforatum L. *Antibiotiki*. 1971;16(6):510-513.
70. Phang Y, Wang X, Lu Y, Fu W, Zheng C, Xu H. Bicyclic polyprenylated acylphloroglucinols and their derivatives: structural modification, structure-activity relationship, biological activity and mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;205doi:10.1016/j.ejmech.2020.112646
71. Liu S, Yu B, Dai J, Chen R. Targeting the biological activity and biosynthesis of hyperforin: a mini-review. *Chin J Nat Med*. Oct 2022;20(10):721-728. doi:10.1016/S1875-5364(22)60189-4
72. Zhao J, Liu W, Wang JC. Recent advances regarding constituents and bioactivities of plants from the genus Hypericum. *Chem Biodivers*. Mar 2015;12(3):309-49. doi:10.1002/cbdv.201300304
73. Verotta L. Are acylphloroglucinols lead structures for the treatment of degenerative diseases? *Phytochemistry Reviews*. 2002;1(3):389-407. doi:10.1023/a:1026069624278
74. Li XX, Yan Y, Zhang J, ve ark. Hyperforin: A natural lead compound with multiple pharmacological activities. *Phytochemistry*. Feb 2023;206:113526. doi:10.1016/j.phytochem.2022.113526
75. Maisenbacher P, Kovar KA. Adhyperforin: A Homologue of Hyperforin from Hypericum perforatum. *Planta Med*. Jun 1992;58(3):291-3. doi:10.1055/s-2006-961463
76. Verotta L, Appendino G, Belloro E, Jakupovic J, Bombardelli E. Furohyperforin, a Prenylated Phloroglucinol from St. John's Wort (Hypericum p erforatum). *Journal of natural products*. 1999;62(5):770-772.
77. Verotta L, Appendino G, Jakupovic J, Bombardelli E. Hyperforin analogues from St. John's wort (Hypericum perforatum). *J Nat Prod*. 2000;63(3):412-415.
78. Shan MD, Hu LH, Chen ZL. Three new hyperforin analogues from Hypericum perforatum. *J Nat Prod*. Jan 2001;64(1):127-30. doi:10.1021/np000362k
79. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John’s wort drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(3):225-233. doi:10.1007/s00228-006-0096-0
80. Lee JY, Duke RK, Tran VH, Hook JM, Duke CC. Hyperforin and its analogues inhibit CYP3A4 enzyme activity. *Phytochemistry*. Dec 2006;67(23):2550-60. doi:10.1016/j.phytochem.2006.09.018
81. Hashida C, Tanaka N, Kashiwada Y, Ogawa M, Takaishi Y. Prenylated Phloroglucinol Derivatives from Hypericum perforatum var. angustifolium. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. Aug 2008;56(8):1164-7. doi:10.1248/cpb.56.1164
82. Matsuhisa M, Shikishima Y, Takaishi Y, ve ark. Benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum scabrum. *J Nat Prod*. Mar 2002;65(3):290-4. doi:10.1021/np010310a
83. Ma J, Ji T-F, Yang J-B, Wang A-G, Su Y-L. Three new phloroglucinol derivatives from Hypericum scabrum. *Journal of Asian natural products research*. 2012;14(5):508-514.
84. Liu R-D, Ma J, Yang J-B, Wang A-G, Su Y-L. Two new polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum scabrum. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2014;16(7):717-723. doi:10.1080/10286020.2014.917083
85. Yang JB, Liu RD, Ren J, Wei Q, Wang AG, Su YL. Two new prenylated phloroglucinol derivatives from Hypericum scabrum. *J Asian Nat Prod Res*. May 2016;18(5):436-42. doi:10.1080/10286020.2015.1123693

86. Gao W, Hu J-W, Hou W-Z, ve ark. Four new prenylated phloroglucinol derivatives from Hypericum scabrum. *Tetrahedron Letters*. 2016/05/25/ 2016;57(21):2244-2248. doi:https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.026
87. Gao W, Hou W-Z, Zhao J, ve ark. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners from Hypericum scabrum. *Journal of Natural Products*. 2016/06/24 2016;79(6):1538-1547. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b01063
88. Gao W, Hu J-W, Xu F, ve ark. Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum scabrum. *Fitoterapia*. 2016/12/01/ 2016;115:128-134. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.10.003
89. Ma J, Zang YD, Zhang JJ, ve ark. Nine prenylated acylphloroglucinols with potential anti-depressive and hepatoprotective activities from Hypericum scabrum. *Bioorg Chem*. Feb 2021;107:104529. doi:10.1016/j.bioorg.2020.104529
90. Ma J, Xia G, Zang Y, ve ark. Three new decarbonyl prenylphloroglucinols bearing unusual spirost subunits from Hypericum scabrum and their neuronal activities. *Chinese Chemical Letters*. 2021/03/01/ 2021;32(3):1173-1176. doi:10.1016/j.cclet.2020.07.037
91. Hu L-H, Sim K-Y. Sampsoniones A–M, a Unique Family of Caged Polyprenylated Benzoylphloroglucinol Derivatives, from Hypericum sampsonii. *Tetrahedron*. 2000/03/03/ 2000;56(10):1379-1386. doi:https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00010-7
92. Xiao ZY, Mu Q, Shiu WKP, Zeng YH, Gibbons S. Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *Journal of natural products*. 2007;70(11):1779-1782.
93. Lin Y-L, Wu Y-S. Polyprenylated Phloroglucinol Derivatives from Hypericum sampsonii. *Helvetica Chimica Acta*. 2003;86(6):2156-2163. doi:https://doi.org/10.1002/hlca.200390173
94. Zeng Y, Mu Q, Xiao Z, Xu Y, Rahman M, Gibbons S. Four geranyl-bearing polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *Chemistry Letters - CHEM LETT*. 05/05 2009;38:440-441. doi:10.1246/cl.2009.440
95. Chen JJ, Chen HJ, Lin YL. Novel polyprenylated phloroglucinols from Hypericum sampsonii. *Molecules*. Nov 28 2014;19(12):19836-44. doi:10.3390/molecules191219836
96. Tian W-J, Qiu Y-Q, Jin X-J, ve ark. Novel polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum sampsonii. *Tetrahedron*. 10/28 2014;70:7912–7916. doi:10.1016/j.tet.2014.08.062
97. Tian W-J, Qiu Y-Q, Jin X-J, ve ark. Hypersampsones S–W, new polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum sampsonii. 10.1039/C5RA26332H. *RSC Advances*. 2016;6(56):50887-50894. doi:10.1039/C5RA26332H
98. Tian WJ, Qiu YQ, Yao XJ, ve ark. Dioxasampsones A and B, two polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols with unusual epoxy-ring-fused skeleton from Hypericum sampsonii. *Org Lett*. Dec 19 2014;16(24):6346-9. doi:10.1021/ol503122m
99. Zhu H, Chen C, Tong Q, ve ark. Hyperisampsins H-M, Cytotoxic Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from Hypericum sampsonii. *Sci Rep*. Oct 6 2015;5:14772. doi:10.1038/srep14772
100. Zhou Z-B, Zhang Y-M, Luo J-G, Kong L-Y. Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol derivatives and xanthones from Hypericum attenuatum. *Phytochemistry Letters*. 2016;15:215-219.
101. Li D, Xue Y, Zhu H, ve ark. Hyperattenins A–I, Bioactive Polyprenylated Acylphloroglucinols from Hypericum attenuatum Choisy. *RSC Advances*. 01/01 2015;5:5277-5287. doi:10.1039/C4RA11675E

102. Winkelmann K, Heilmann J, Zerbe O, Rali T, Sticher O. New prenylated bi- and tricyclic phloroglucinol derivatives from Hypericum papuanum. *J Nat Prod*. Jun 2001;64(6):701-6. doi:10.1021/np0006364
103. Hu JW, Shi MJ, Wang JJ, Li L, Jiang JD, Ji TF. Methylated Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Derivatives from Hypericum ascyron. *J Nat Prod*. Nov 26 2018;81(11):2348-2356. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00176
104. Bridi H, Ccana-Ccapatinta GV, Stolz ED, ve ark. Dimeric acylphloroglucinols from Hypericum austrobrasiliense exhibiting antinociceptive activity in mice. *Phytochemistry*. Feb 2016;122:178-183. doi:10.1016/j.phytochem.2015.12.012
105. Wu S-B, Long C, Kennelly EJ. Structural diversity and bioactivities of natural benzophenones. *Nat Prod Rep*. 2014;31(9):1158-1174. doi:10.1039/c4np00027g
106. Hu L-H, Sim K-Y. Complex caged polyisoprenylated benzophenone derivatives, sampsoniones A and B, from Hypericum sampsonii. *Tetrahedron letters*. 1998;39(43):7999-8002.
107. Lin YL, Wu YS. Polyprenylated phloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *Helvetica chimica acta*. 2003;86(6):2156-2163.
108. Zeng Y-H, Osman K, Xiao Z-Y, Gibbons S, Mu Q. Four geranyl-bearing polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *Phytochemistry Letters*. 2012;5(1):200-205.
109. Tian W-J, Qiu Y-Q, Jin X-J, ve ark. Novel polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum sampsonii. *Tetrahedron*. 2014;70(43):7912-7916.
110. Zhu H-C, Chen C-M, Zhang J-W, ve ark. Hyperisampsins N and O, two new benzoylated phloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *Chinese Chemical Letters*. 2017;28(5):986-990.
111. Zhu H, Chen C, Yang J, ve ark. Bioactive acylphloroglucinols with adamantyl skeleton from Hypericum sampsonii. *Organic letters*. 2014;16(24):6322-6325.
112. Wu J, Cheng X-F, Harrison LJ, Goh S-H, Sim K-Y. A phloroglucinol derivative with a new carbon skeleton from Hypericum perforatum (Guttiferae). *Tetrahedron letters*. 2004;45(52):9657-9659.
113. Yang X-W, Li M-M, Liu X, ve ark. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners Possessing Diverse Structures from Hypericum henryi. *Journal of Natural Products*. 2015/04/24 2015;78(4):885-895. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00057
114. Ishida Y, Shirota O, Sekita S, ve ark. Polyprenylated benzoylphloroglucinol-type derivatives including novel cage compounds from Hypericum erectum. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2010;58(3):336-343.
115. Li D, Xue Y, Zhu H, ve ark. Hyperattenins A–I, bioactive polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum attenuatum Choisy. *RSC Advances*. 2015;5(7):5277-5287.
116. Li D, Du G, Gong X, ve ark. Hyperattenins L and M, two new polyprenylated acylphloroglucinols with adamantyl and homoadamantyl core structures from Hypericum attenuatum. *Fitoterapia*. 2018;125:130-134.
117. Liao Y, Liu X, Yang J, ve ark. Hypersubones A and B, new polycyclic acylphloroglucinols with intriguing adamantane type cores from Hypericum subsessile. *Organic letters*. 2015;17(5):1172-1175.
118. Cao TW, Liu X, Yan S, ve ark. Anti-adipogenicadamantane type polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum subsessile. *Fitoterapia*. Nov 2020;147:104755. doi:10.1016/j.fitote.2020.104755

119. Henry GE, Jacobs H, Carrington CS, McLean S, Reynolds WF. Prenylated benzophenone derivatives from Caribbean Clusia species (Guttiferae). Plukenetiones BG and xerophenone A. *Tetrahedron*. 1999;55(6):1581-1596.
120. Liu X, Yang X-W, Chen C-Q, ve ark. Hypercohones A–C, acylphloroglucinol derivatives with homo-adamantane cores from Hypericum cohaerens. *Natural Products and Bioprospecting*. 2013;3(5):233-237. doi:10.1007/s13659-013-0032-9
121. Zhang JJ, Yang XW, Liu X, Ma JZ, Liao Y, Xu G. 1,9-seco-Bicyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from Hypericum uralum. *J Nat Prod*. Dec 24 2015;78(12):3075-9. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00830
122. Ye Y, Yang X-W, Xu G. Unusual adamantane type polyprenylated acylphloroglucinols with an oxirane unit and their structural transformation from Hypericum hookerianum. *Tetrahedron*. 04/01 2016;72doi:10.1016/j.tet.2016.04.025
123. Ye Y, Yang X-W, Zhou Y, Xu G. homo-Adamantane type polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum hookerianum. *Fitoterapia*. 2019/03/01/ 2019;133:43-50. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.12.014
124. Tanaka N, Takaishi Y, Shikishima Y, ve ark. Prenylated benzophenones and xanthones from Hypericum scabrum. *J Nat Prod*. Nov 2004;67(11):1870-5. doi:10.1021/np040024+
125. Wang K, Wang Y-Y, Gao X, ve ark. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols and Cytotoxic Constituents of Hypericum androsaemum. *Chemistry & Biodiversity*. 2012;9(6):1213-1220. doi:https://doi.org/10.1002/cbdv.201100154
126. Wang X, Shi M, Wang J, ve ark. Hyperacmosins E-G, three new homoadamantane-type polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum acmosepalum. *Fitoterapia*. 2020/04/01/ 2020;142:104535. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104535
127. Jiang NN, Ye YS, Liu X, Wang YL, Xu G. Rearranged Homoadamantane-Type Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from Hypericum pseudohenryi. *Org Lett*. Dec 22 2023;25(50):8965-8969. doi:10.1021/acs.orglett.3c03143
128. Yang X-W, Wang H, Ma W-G, Xia F, Xu G. homo-adamantane type polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum pseudohenryi. *Tetrahedron*. 2017/02/02/ 2017;73(5):566-570. doi:https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.12.042
129. Tao B, Li Y, Shi Z, ve ark. Discovery of bioactive polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols with adamantine/homoadamantane skeletons from Hypericum wilsonii. *Phytochemistry*. Feb 2024;218:113953. doi:10.1016/j.phytochem.2023.113953
130. Xie S, Qi C, Duan Y, ve ark. Wilsonglucinols A–C, homoadamantane-type polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols with unusual fused epoxy ring skeletons from Hypericum wilsonii. *Organic Chemistry Frontiers*. 2020;7(3):464-471. doi:10.1039/c9qo01158g
131. Xie S, Tan X, Liu Y, ve ark. Hypersonins A-D, Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols with a 1,2-seco-Homoadamantane Architecture from Hypericum wilsonii. *J Nat Prod*. Jun 26 2020;83(6):1804-1809. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01187
132. Ccana-Ccapatinta GV, de Barros FMC, Bridi H, von Poser GL. Dimeric acylphloroglucinols in Hypericum species from sections Brathys and Trigynobrathys. *Phytochemistry Reviews*. 2013;14(1):25-50. doi:10.1007/s11101-013-9332-2
133. Barros FM, Ccana-Ccapatinta GV, Meirelles GC, ve ark. Determination of phenolic compounds in flowers of Hypericum species native to South Brazil and Peruvian Páramos. *Plant systematics and evolution*. 2013;299:1865-1872.

134. Parker WL, Flynn J, Boer F. The structure determination of antibiotic compounds from Hypericum uliginosum. II. The molecular and crystal structure of bromouliginosin B. *Journal of the American Chemical Society*. 1968;90(17):4723-4729.
135. Gu G, Feng S, Wang X. The isolation and structure of japonicine A, B, C, D. *Acta Chimica Sinica*. 1988;46(3):246.
136. Ishiguro K, Yamaki M, Kashihara M, Takagi S. Sarothralen A and B, new antibiotic compounds from Hypericum japonicum. *Planta medica*. 1986;52(04):288-290.
137. Ishiguro K, Yamaki M, Kashihara M, Takagi S. Saroaspidin A, B, and C: additional antibiotic compounds from Hypericum japonicum. *Planta medica*. 1987;53(05):415-417.
138. Li YP, Hu K, Yang XW, Xu G. Antibacterial Dimeric Acylphloroglucinols from Hypericum japonicum. *J Nat Prod*. Apr 27 2018;81(4):1098-1102. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00017
139. Jayasuriya H, Clark AM, McChesney JD. New antimicrobial filicinic acid derivatives from Hypericum drummondii. *J Nat Prod*. Sep-Oct 1991;54(5):1314-20. doi:10.1021/np50077a013
140. Jayasuriya H, McChesney JD, Swanson SM, Pezzuto JM. Antimicrobial and cytotoxic activity of rottlerin-type compounds from Hypericum drummondii. *J Nat Prod*. Mar-Apr 1989;52(2):325-31. doi:10.1021/np50062a018
141. Jayasuriya H, Dhammika Nanayakkara N, Mcchesney JD. A utilization of the selective INEPT experiment for the structure elucidation of oxygenated chromenes. *Natural Product Letters*. 1994;5(2):77-84.
142. Ccana-Ccapatinta GV, Stolz ED, da Costa PF, Rates SM, von Poser GL. Acylphloroglucinol derivatives from Hypericum andinum: antidepressant-like activity of andinin A. *J Nat Prod*. Oct 24 2014;77(10):2321-5. doi:10.1021/np500426m
143. Rocha L, Marston A, Potterat O, Kaplan MAC, Hostettmann K. More phloroglucinols from Hypericum brasiliense. *Phytochemistry*. 1996/05/01/ 1996;42(1):185-188. doi:https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00848-9
144. Ccana-Ccapatinta GV, von Poser GL. Acylphloroglucinol derivatives from Hypericum laricifolium Juss. *Phytochemistry Letters*. 06/30 2015;12:63-68. doi:10.1016/j.phytol.2015.02.014
145. Zhu H, Chen C, Liu J, ve ark. Hyperascyrones A–H, polyprenylated spirocyclic acylphloroglucinol derivatives from Hypericum ascyron Linn. *Phytochemistry*. 2015;115:222-230.
146. Hashida W, Tanaka N, Kashiwada Y, Sekiya M, Ikeshiro Y, Takaishi Y. Tomoeones A–H, cytotoxic phloroglucinol derivatives from Hypericum ascyron. *Phytochemistry*. 2008/08/01/ 2008;69(11):2225-2230. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.04.026
147. Zhu H, Chen C, Liu J, ve ark. Hyperascyrones A-H, polyprenylated spirocyclic acylphloroglucinol derivatives from Hypericum ascyron Linn. *Phytochemistry*. Jul 2015;115:222-30. doi:10.1016/j.phytochem.2015.02.009
148. Hu YL, Yue GG, Li XR, Xu G, Lau CB. Structurally diverse spirocyclic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum ascyron Linn. and their anti-tumor activity. *Phytochemistry*. Aug 2023;212:113727. doi:10.1016/j.phytochem.2023.113727
149. Tanaka N, Kashiwada Y, Kim SY, ve ark. Acylphloroglucinol, biyouyanagiol, biyouyanagin B, and related spiro-lactones from Hypericum chinense. *Journal of natural products*. 2009;72(8):1447-1452.

150. Abe S, Tanaka N, Kobayashi J. Prenylated acylphloroglucinols, chipericumins A-D, from Hypericum chinense. *J Nat Prod*. Mar 23 2012;75(3):484-8. doi:10.1021/np200741x
151. Tala MF, Talontsi FM, Zeng G-Z, ve ark. Antimicrobial and cytotoxic constituents from native Cameroonian medicinal plant Hypericum riparium. *Fitoterapia*. 2015;102:149-155.
152. Duan Y-T, Zhang J, Lao Y-Z, ve ark. Spirocyclic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from the ethyl acetate fraction of Hypericum henryi. *Tetrahedron Letters*. 10/01 2018;59(46):4067-4072. doi:10.1016/j.tetlet.2018.09.071
153. Guo Y, Tong Q, Zhang N, ve ark. Highly functionalized cyclohexanone-monocyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum perforatum induce leukemia cell apoptosis. *Organic Chemistry Frontiers*. 2019;6(6):817-824.
154. Ishiguro K, Nagareya N, Fukumoto H. A phloroglucinol derivative from cell suspension cultures of Hypericum patulum. *Phytochemistry*. 1998/03/01/ 1998;47(6):1041-1043. doi:https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80068-X
155. Tian WJ, Yu Y, Yao XJ, ve ark. Norsampsones A-D, four new decarbonyl polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from Hypericum sampsonii. *Org Lett*. Jul 3 2014;16(13):3448-51. doi:10.1021/ol501333k
156. Zhu H, Chen C, Tan D, ve ark. Sampbenzophenones A–G, prenylated benzoylphloroglucinol derivatives from Hypericum sampsonii. *RSC advances*. 2016;6(89):86710-86716.
157. Tian W-J, Qiu Y-Q, Chen H-F, ve ark. Chiral separation and absolute configurations of two pairs of racemic polyprenylated benzophenones from Hypericum sampsonii. *Fitoterapia*. 2017;116:39-44.
158. Huang C-Y, Chang T-C, Wu Y-J, Chen Y, Chen J-J. Benzophenone and Benzoylphloroglucinol Derivatives from Hypericum sampsonii with Anti-Inflammatory Mechanism of Otogirinin A. *Molecules*. 2020;25(19):4463. doi:10.3390/molecules25194463
159. Liu Y-Y, Ao Z, Xu Q-Q, ve ark. Hyperpatulols A–I, spirocyclic acylphloroglucinol derivatives with anti-migration activities from the flowers of Hypericum patulum. *Bioorganic Chemistry*. 2019/06/01/ 2019;87:409-416. doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.025
160. Kitanov GM, Nedialkov PT. Benzophenone O-glucoside, a biogenic precursor of 1,3,7-trioxygenated xanthones in Hypericum annulatum. *Phytochemistry*. Aug 2001;57(8):1237-43. doi:10.1016/s0031-9422(01)00194-7
161. Tanaka N, Kubota T, Kashiwada Y, Takaishi Y, Kobayashi J. Petiolins F-I, benzophenone rhamnosides from Hypericum pseudopetiolatum var. kiusianum. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. Oct 2009;57(10):1171-3. doi:10.1248/cpb.57.1171
162. Chen XQ, Li Y, Li KZ, ve ark. Spirocyclic acylphloroglucinol derivatives from Hypericum beanii. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2011;59(10):1250-3. doi:10.1248/cpb.59.1250
163. Yang D-s, Li Z-l, Yang Y-p, Li X-l, Xiao W-l. Chemical Constituents from Hypericum beanii. *Chinese Herbal Medicines*. 2015/11/01/ 2015;7(4):375-379. doi:https://doi.org/10.1016/S1674-6384(15)60067-3
164. Hu YL, Hu K, Kong LM, Xia F, Yang XW, Xu G. Norascyronones A and B, 2,3,4- nor-Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from Hypericum ascyron. *Org Lett*. Feb 15 2019;21(4):1007-1010. doi:10.1021/acs.orglett.8b04022

165. Zhang XW, Fan SQ, Xia F, ve ark. Prenylated Acylphloroglucinols from Hypericum faberi. *J Nat Prod*. May 24 2019;82(5):1367-1371. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b01006
166. Tanaka N, Kashiwada Y, Nakano T, ve ark. Chromone and chromanone glucosides from Hypericum sikokumontanum and their anti-Helicobacter pylori activities. *Phytochemistry*. 2009/01/01/ 2009;70(1):141-146. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.11.006
167. Wang XW, Mao Y, Wang N-L, Yao XS. A new phloroglucinol diglycoside derivative from Hypericum japonicum Thunb. *Molecules*. 2008;13(11):2796-2803.
168. Lu S, Tanaka N, Tatano Y, Kashiwada Y. Erecricins A–E, prenylated acylphloroglucinols from the roots of Hypericum erectum. *Fitoterapia*. 2016/10/01/ 2016;114:188-193. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.08.014
169. Tanaka N, Kubota T, Ishiyama H, ve ark. Petiolins A–C, phloroglucinol derivatives from Hypericum pseudopetiolatum var. kiusianum. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008;16(10):5619-5623.
170. Tanaka N, Kubota T, Ishiyama H, ve ark. Petiolins D and E, phloroglucinol derivatives from Hypericum pseudopetiolatum var. kiusianum. *Heterocycles*. 2009;79(C):917-924.
171. Crockett S, Baur R, Kunert O, Belaj F, Sigel E. A new chromanone derivative isolated from Hypericum lissophloeus (Hypericaceae) potentiates GABAA receptor currents in a subunit specific fashion. *Bioorg Med Chem*. Feb 15 2016;24(4):681-5. doi:10.1016/j.bmc.2015.12.037
172. Cargnin ST, Vieira Pde B, Cibulski S, ve ark. Anti-Trichomonas vaginalis activity of Hypericum polyanthemum extract obtained by supercritical fluid extraction and isolated compounds. *Parasitol Int*. Apr 2013;62(2):112-7. doi:10.1016/j.parint.2012.10.006
173. Hu L, Zhang Y, Zhu H, ve ark. Filicinic acid based meroterpenoids with anti-Epstein–Barr virus activities from Hypericum japonicum. *Organic letters*. 2016;18(9):2272-2275.
174. Yang XW, Li YP, Su J, Ma WG, Xu G. Hyperjapones A-E, Terpenoid Polymethylated Acylphloroglucinols from Hypericum japonicum. *Org Lett*. Apr 15 2016;18(8):1876-9. doi:10.1021/acs.orglett.6b00650
175. Li Y-P, Yang X-W, Xia F, Yan H, Ma W-G, Xu G. Hyperjapones F–I, terpenoid polymethylated acylphloroglucinols from Hypericum japonicum. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(52):5868-5871.
176. Fobofou SAT, Franke K, Porzel A, Brandt W, Wessjohann LA. Tricyclic Acylphloroglucinols from Hypericum lanceolatum and Regioselective Synthesis of Selancins A and B. *Journal of Natural Products*. 2016/04/22 2016;79(4):743-753. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00673
177. Shiu WK, Rahman MM, Curry J, ve ark. Antibacterial acylphloroglucinols from Hypericum olympicum. *J Nat Prod*. Mar 23 2012;75(3):336-43. doi:10.1021/np2003319
178. Wei Q, Zhang Y-H. Flavonoids with Anti-Angiogenesis Function in Cancer. *Molecules*. 2024;29(7):1570. doi:10.3390/molecules29071570
179. Gupta J, Gupta A, Gupta A. Flavonoids: Its working mechanism and various protective roles. *International Journal of Chemical Studies*. 2016;4:190-198.
180. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*. Dec 1995;33(12):1061-80. doi:10.1016/0278-6915(95)00077-1

181. Rana AC, Gulliya B. Chemistry and pharmacology of flavonoids-A review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education & Research*. 2019;53(1)
182. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013;2013(1):1-16. doi:10.1155/2013/162750
183. Hostettmann K, Wolfender J-L. Phytochemistry. In: Müller E, ed. *St John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety*. Birkhäuser-Verlag; 2005:5-20.
184. Berghofer R, Holzl J. Biflavonoids in Hypericum perforatum1; Part 1. Isolation of I3, II8-Biapigenin. *Planta Med*. Apr 1987;53(2):216-7. doi:10.1055/s-2006-962676
185. Valentová K, Vrba J, Bancířová M, Ulrichová J, Křen V. Isoquercitrin: Pharmacology, toxicology, and metabolism. *Food and Chemical Toxicology*. 2014/06/01/ 2014;68:267-282. doi:https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.018
186. di Camillo Orfali G, Duarte AC, Bonadio V, ve ark. Review of anticancer mechanisms of isoquercitin. *World journal of clinical oncology*. 2016;7(2):189.
187. Sinkar SR, Kombe SV, Samarth VD, ve ark. Chemistry And Biological Activities of Quercetin : A Bioactive Flavonoid. *International E- Research Journal* 2022;297(D):4-16.
188. Li Q, Song F, Zhu M, ve ark. Hyperoside: a review of pharmacological effects. *F1000Research*. 2022;11:635. doi:10.12688/f1000research.122341.1
189. Xu S, Chen S, Xia W, Sui H, Fu X. Hyperoside: A Review of Its Structure, Synthesis, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicity. *Molecules*. May 7 2022;27(9):3009. doi:10.3390/molecules27093009
190. Raza A, Xu X, Sun H, Tang J, Ouyang Z. Pharmacological activities and pharmacokinetic study of hyperoside: A short review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(2):483. doi:10.4314/tjpr.v16i2.30
191. Wu Q-L, Wang S-P, Du L-J, Zhang S-M, Yang J-S, Xiao P-G. Chromone glycosides and flavonoids from Hypericum japonicum. *Phytochemistry*. 1998;49(5):1417-1420.
192. Zeng YR, Wang LP, Hu ZX, ve ark. Chromanopyrones and a flavone from Hypericum monogynum. *Fitoterapia*. Mar 2018;125:59-64. doi:10.1016/j.fitote.2017.12.013
193. Li XM, Luo XG, Li K, ve ark. Difference in protective effects of three structurally similar flavonoid glycosides from Hypericum ascyron against H2O2-induced injury in H9c2 cardiomyoblasts. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(4):5423-5428.
194. Taofiq O, González-Paramás A, Barreiro M, Ferreira I. Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review. *Molecules*. 2017;22(2):281. doi:10.3390/molecules22020281
195. Neelam, Khatkar A, Sharma KK. Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2655-2675. doi:10.1080/10408398.2019.1653822
196. Kladar N, Srđenović B, Grujić N, ve ark. Ecologically and ontogenetically induced variations in phenolic compounds and biological activities of Hypericum maculatum subsp. maculatum, Hypericaceae. *Brazilian Journal of Botany*. 2015;38(4):703-715. doi:10.1007/s40415-015-0177-3
197. Celep E, İnan Y, Akyüz S, Yesilada E. The bioaccessible phenolic profile and antioxidant potential of Hypericum perfoliatum L. after simulated human digestion. *Industrial Crops and Products*. 2017;109:717-723.
198. Mahomoodally MF, Zengin G, Zheleva-Dimitrova D, ve ark. Metabolomics profiling, bio-pharmaceutical properties of Hypericum lanuginosum extracts by in vitro

and in silico approaches. *Industrial Crops and Products*. 2019/07/01/ 2019;133:373-382. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.03.033
199. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, ve ark. The water extract of tutsan (Hypericum androsaemum L.) red berries exerts antidepressive-like effects and in vivo antioxidant activity in a mouse model of post-stroke depression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018/03/01/ 2018;99:290-298. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.073
200. Melo LFM, Aquino-Martins VGQ, Silva APD, Oliveira Rocha HA, Scortecci KC. Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. *Food Chem*. Jul 15 2023;414:135645. doi:10.1016/j.foodchem.2023.135645
201. GÜNeŞ Bayir A, Aksoy AN, KoÇYİĞİT A. The Importance of Polyphenols as Functional Food in Health. *Bezmialem Science*. 2019;7(2):157-163. doi:10.14235/bas.galenos.2018.2486
202. Tong Z, He W, Fan X, Guo A. Biological Function of Plant Tannin and Its Application in Animal Health. *Front Vet Sci*. 2021;8:803657. doi:10.3389/fvets.2021.803657
203. Ploss O, Petereit F, Nahrstedt A. Procyanidins from the herb of Hypericum perforatum. *Pharmazie*. Jun 2001;56(6):509-11.
204. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*. Sep 1997;30 Suppl 2:129-34. doi:10.1055/s-2007-979533
205. Badiali C, Petruccelli V, Brasili E, Pasqua G. Xanthones: Biosynthesis and Trafficking in Plants, Fungi and Lichens. *Plants (Basel)*. Feb 4 2023;12(4):694. doi:10.3390/plants12040694
206. Remali J, Sahidin I, Aizat WM. Xanthone Biosynthetic Pathway in Plants: A Review. *Front Plant Sci*. 2022;13:809497. doi:10.3389/fpls.2022.809497
207. Wezeman T, Bräse S, Masters K-S. Xanthone dimers: a compound family which is both common and privileged. *Natural Product Reports*. 2015;32(1):6-28. doi:10.1039/c4np00050a
208. Demirkiran O. Xanthones in Hypericum: synthesis and biological activities. *Bioactive Heterocycles III*. 2007:139-178.
209. Zhao Jie ZJ, Liu Wei LW, Wang JinCai WJ. Recent advances regarding constituents and bioactivities of plants from the genus Hypericum. 2015;
210. Avato P. A survey on the Hypericum genus: secondary metabolites and bioactivity. *Studies in natural products chemistry*. 2005;30:603-634.
211. Grafakou ME, Barda C, Karikas GA, Skaltsa H. Hypericum Essential Oils-Composition and Bioactivities: An Update (2012-2022). Review. *Molecules*. Aug 17 2022;27(16):5246. 5246. doi:10.3390/molecules27165246
212. Crockett SL. Essential oil and volatile components of the genus Hypericum (Hypericaceae). *Nat Prod Commun*. Sep 2010;5(9):1493-506. doi:10.1177/1934578x1000500926
213. Grafakou M-E, Diamanti A, Simirioti E, ve ark. Wound Healing Effects from 3 Hypericum spp. Essential
Oils. *Planta Medica International Open*. 2021;8(02):e69-e77. doi:10.1055/a-1492-3634
214. Bertoli A, Cirak C, Silva Jd. Hypericum species as sources of valuable essential oils. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*. 2011;5(1):29-47.
215. Guedes AP, Franklin G, Fernandes-Ferreira M. Hypericum sp.: essential oil composition and biological activities. *Phytochemistry reviews*. 2012;11:127-152.

216. Zhou X, Xu W, Li Y, ve ark. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Anti-Nonalcoholic Steatohepatitis Acylphloroglucinol Meroterpenoids from Hypericum bellum Flowers. *J Agric Food Chem*. Jan 20 2021;69(2):646-654. doi:10.1021/acs.jafc.0c05417
217. Deng X, Xia J, Hu B, Hou XC, Pu XD, Wu L. Hyjapones A-D, trimethylated acyphloroglucinol meroterpenoids from Hypericum japonicum thunb. With anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*. Oct 2022;202:113308. doi:10.1016/j.phytochem.2022.113308
218. Wu R, Le Z, Wang Z, ve ark. Hyperjaponol H, A New Bioactive Filicinic Acid-Based Meroterpenoid from Hypericum japonicum Thunb. ex Murray. *Molecules*. 2018;23(3):683. doi:10.3390/molecules23030683
219. Hu L, Liu Y, Wang Y, ve ark. Discovery of acylphloroglucinol-based meroterpenoid enantiomers as KSHV inhibitors from Hypericum japonicum. *RSC Advances*. 2018;8(43):24101-24109. doi:10.1039/c8ra04073g
220. Li Q-J, Tang P-F, Zhou X, ve ark. Dimethylated acylphloroglucinol meroterpenoids with anti-oral-bacterial and anti-inflammatory activities from Hypericum elodeoides. *Bioorganic Chemistry*. 2020/11/01/ 2020;104:104275. doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104275
221. Li Q-J, Tang P-F, Zhou X, ve ark. Elodeoidins A–H, acylphloroglucinol meroterpenoids possessing diverse rearranged skeletons from Hypericum elodeoides. *Organic Chemistry Frontiers*. 2021;8(7):1409-1414. doi:10.1039/d0qo01118e
222. Zong JF, Zhang MM, Zhou YB, Li J, Hou AJ, Lei C. Polyprenylated acylphloroglucinol meroterpenoids with PTP1B inhibition from Hypericum forrestii. *Fitoterapia*. Sep 2021;153:104959. doi:10.1016/j.fitote.2021.104959
223. Mamemura T, Tanaka N, Shibazaki A, Gonoi T, Kobayashi Ji. Yojironins A−D, meroterpenoids and prenylated acylphloroglucinols from Hypericum yojiroanum. *Tetrahedron Letters*. 2011/07/13/ 2011;52(28):3575-3578. doi:https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.04.106
224. Tanaka N, Tsuji E, Kashiwada Y, Kobayashi JI. Yezo'otogirins D–H, Acylphloroglucinols and Meroterpenes from Hypericum yezoense</i&gt. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. 2016;64(7):991-995. doi:10.1248/cpb.c16-00243
225. Zhang R, Ji Y, Zhang X, Kennelly EJ, Long C. Ethnopharmacology of Hypericum species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020/05/23/ 2020;254:112686. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112686
226. Long C-l, Li R. Ethnobotanical studies on medicinal plants used by the Red-headed Yao People in Jinping, Yunnan Province, China. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004/02/01/ 2004;90(2):389-395. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.10.021
227. Xaba VM, Adeniran AL, Lamula SQN, Buwa-Komoreng LV. In Vitro Bioactivities of Plants Used against Skin Diseases in the Eastern Free State, South Africa. *International Journal of Plant Biology*. 2023;15(1):13-31. doi:10.3390/ijpb15010002
228. Ndhlovu PT, Omotayo AO, Otang-Mbeng W, Aremu AO. Ethnobotanical review of plants used for the management and treatment of childhood diseases and well-being in South Africa. *South African Journal of Botany*. 2021/03/01/ 2021;137:197-215. doi:10.1016/j.sajb.2020.10.012
229. Hamel T, Zaafour M, Boumendjel M. Ethnomedical Knowledge and Traditional Uses of Aromatic and Medicinal Plants of the Wetlands Complex of the Guerbes-Sanhadja Plain (Wilaya of Skikda in Northeastern Algeria). *Herbal Medicine: Open Access*. 2018;04(01)doi:10.21767/2472-0151.100035

230. Aydın A, Yeşil Y. İkizce Ordu-Türkiye ilçesinde etnobotanik bir ön çalışma. An ethnobotanical preliminary study in İkizce Ordu-Turkey district. *Bağbahçe Bilim Dergisi*. September 2018;5(3):25-43. doi:10.30796/ANGV.2018.11
231. Akbulut S, Özkan ZC. Traditional Usage of Some Wild Plants in Trabzon Region (Turkey). Trabzon İlinde Bazı Doğal Bitkilerin Geleneksel Kullanımları. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*. March 2014;14(1):135-145.
232. Novais MH, Santos I, Mendes S, Pinto-Gomes C. Studies on pharmaceutical ethnobotany in Arrabida Natural Park (Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*. 2004/08/01/ 2004;93(2):183-195. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.015
233. Mazzei R, Leonti M, Spadafora S, Patitucci A, Tagarelli G. A review of the antimicrobial potential of herbal drugs used in popular Italian medicine (1850s–1950s) to treat bacterial skin diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020/03/25/ 2020;250:112443. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112443
234. Gürbüz İ, Gençler Özkan AM, Akaydin G, ve ark. Folk medicine in Düzce Province (Turkey). *Turkish Journal of Botany*. 2019;43(6):769-784. doi:10.3906/bot-1905-13
235. Calvo MI, Cavero RY. Medicinal plants used for neurological and mental disorders in Navarra and their validation from official sources. *J Ethnopharmacol*. Jul 1 2015;169:263-8. doi:10.1016/j.jep.2015.04.035
236. Hishe M, Asfaw Z. Review paper review on ethnobotanical studies on traditional medicinal plants used to treat livestock and human ailments in tigray region, Ethiopia. *AJBSR*. 2014;3:8-36.
237. Kidane L, Gebremedhin G, Beyene T. Ethnobotanical study of medicinal plants in Ganta Afeshum District, Eastern Zone of Tigray, Northern Ethiopia. *J Ethnobiol Ethnomed*. Nov 3 2018;14(1):64. doi:10.1186/s13002-018-0266-z
238. Karakaya S, KimiŞOĞLu Z, Aksakal Ö, SÜMbÜLlÜ YZ, İNcekara Ü, Polat A. Plants Used in Digestive System Diseases in Traditional Medicine (Ardahan, Iğdır and Kars): Cross-Sectional Study. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*. 2023;6(2):96-104. doi:10.5336/jtracom.2023-95342
239. Mehrnia M, Akaberi M, Amiri MS, Nadaf M, Emami SA. Ethnopharmacological studies of medicinal plants in central Zagros, Lorestan Province, Iran. *J Ethnopharmacol*. Nov 15 2021;280:114080. doi:10.1016/j.jep.2021.114080
240. Amin HI, Ibrahim MF, Hussain FH, Sardar A, Vidari G. Phytochemistry and Ethnopharmacology of Some Medicinal Plants Used in the Kurdistan Region of Iraq. *Nat Prod Commun*. Mar 2016;11(3):291-6. doi:10.1177/1934578x1601100306
241. Gogoi P, Sen S. Ethnobotanical Study of Medicinal Plants Used Traditionally for Managing Cuts and Wounds by the Rural People of Kailashpur, Assam, India. *Ind J Pharm Edu Res*. 2023;57(3s):s678-s689.
242. Kargıoğlu M, Cenkci S, Serteser A, Konuk M, Vural G. Traditional Uses of Wild Plants in the Middle Aegean Region of Turkey. *Human Ecology*. 2010;38(3):429-450. doi:10.1007/s10745-010-9318-2
243. Li H, Li Z, Zhang X, ve ark. Ethnobiological study on traditional medicinal plants and fungi recorded in the Naxi Dongba sutras. *J Ethnobiol Ethnomed*. Apr 29 2021;17(1):32. doi:10.1186/s13002-021-00459-8
244. Ünsal Ç, Vural H, Sariyar G, Özbek B, Ötük G. TRADITIONAL MEDICINE IN BİLECİK PROVINCE (TURKEY) AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SELECTED SPECIES. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;7(2)
245. Diker NY. *Yalvaç (Isparta) İlçesinin Halk İlacı Yönünden Araştırılması*. Hacettepe Üniversitesi; 2016.

246. Fakir H, Korkmaz M, Güller B. Medicinal Plant Diversity of Western Mediterrenean Region in Turkey. Medicinal Plant Diversity of Western Mediterrenean Region in Turkey. *Journal of Applied Biological Sciences*. July 2009;3(2):33-43.
247. Carrio E, Valles J. Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). *J Ethnopharmacol*. Jun 14 2012;141(3):1021-40. doi:10.1016/j.jep.2012.03.049
248. Ozturk M, Uysal I, Gucel S, Altundag E, Dogan Y, Baslar S. Medicinal Uses of Natural Dye-Yielding Plants in Turkey. *Research Journal of Textile and Apparel*. 2013;17(2):69-80. doi:10.1108/rjta-17-02-2013-b010
249. Darias V, Bravo L, Barquin E, Martin Herrera D, Fraile C. Contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands. *J Ethnopharmacol*. Feb 1986;15(2):169-93. doi:10.1016/0378-8741(86)90154-6
250. Abdel-Massih RM, El Beyrouthy M. Plants used in Lebanon and the Middle East as Antimicrobials. In: Chassagne F, ed. *Medicinal Plants as Anti-Infectives*. Academic Press; 2022:59-101.
251. Aslan S, Akan H, Pekmez H. Yaslıca beldesi ve Arıkök mahallesi (Şanlıurfa)'nin etnobotanik açıdan araştırılması. *Biological Diversity and Conservation*. 2020;13(1):44-61.
252. Kizilarslan Ç, Özhatay N. Wild plants used as medicinal purpose in the south part of İzmit (northwest Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;9(2):199-218.
253. Fakir H, Korkmaz M, Icel B. Medicinal Plants Traditionally Used for Pain Alleviation in Antalya Province, Turkey. *Studies on Ethno-Medicine*. 2017;10(3):314-324. doi:10.1080/09735070.2016.11905503
254. Güneş S, Savran A, Paksoy MY, Koşar M, Çakılcıoğlu U. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Karaisalı and its surrounding (Adana-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*. 2017/06/01/ 2017;8:68-75. doi:https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.04.002
255. Mart S, Türkmen N. A survey on wild plants with ethnobotanical use in the Bahçe and Hasanbeyli districts of Osmaniye, Turkey. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2018;5(3):028-035. doi:10.30574/gscbps.2018.5.3.0133
256. Manandhar NP. Medico Botany of Gorkha District, Nepal -An Elucidation of Medicinal Plants. *International Journal of Crude Drug Research*. 2008;28(1):17-25. doi:10.3109/13880209009082768
257. Poudel M, Singh NB. Medical ethnobiology and indigenous knowledge system found in Darai ethnic group of Chitwan, Nepal. *Journal of Institute of Science and Technology*. 2016;21(1):103-111.
258. Joshi AR, Edington JM. The use of medicinal plants by two village communities in the central development region of Nepal. *Economic Botany*. 1990;44(1):71-83. doi:10.1007/bf02861069
259. Jerves-Andrade L, León-Tamariz F, Peñaherrera E, ve ark. Medicinal plants used in South Ecuador for gastrointestinal problems: An evaluation of their antibacterial potential. *J Med Plants Res*. 2014;8(45):1310-20.
260. Malla B, Gauchan DP, Chhetri RB. An ethnobotanical study of medicinal plants used by ethnic people in Parbat district of western Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/05/13/ 2015;165:103-117. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.057
261. Korkmaz M, Karakurt E. An ethnobotanical ınvestigation to determine plants used as folk medicine in Kelkit Gümüşhane/Turkey district. Kelkit Gümüşhane ilçesinde halk

ilacı olarak kullanlan bitkilerin belirlenmesi üzerine etnobotanik bir çalışma. *Biological Diversity and Conservation*. December 2015;8(3):290-303.
262. Ugurlu E, Secmen O. Medicinal plants popularly used in the villages of Yunt Mountain(Manisa-Turkey). *Fitoterapia*. 2008/02/01/ 2008;79(2):126-131. doi:https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.07.016
263. Pattanaik C, Reddy C, Reddy K. Ethno-medicinal survey of threatened plants in Eastern Ghats, India. *Our Nature*. 2009;7(1):122-128.
264. Panda SK, Padhi L, Leyssen P, Liu M, Neyts J, Luyten W. Antimicrobial, Anthelmintic, and Antiviral Activity of Plants Traditionally Used for Treating Infectious Disease in the Similipal Biosphere Reserve, Odisha, India. Original Research. *Frontiers in Pharmacology*. 2017-October-23 2017;8doi:10.3389/fphar.2017.00658
265. Gurbuz I, Ozatkan G, Akaydin G, Gunbatan T. Ethnopharmacobotanical Findings of Medicinal Plants in the Kizilcahamam District of Ankara, Turkey/Ankara'nin Kizilcahamam Ilcesi (Turkiye) Tibbi Bitkilerinin Etnofarmakobotanik Bulgulari. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;18(6):667-683.
266. Korkmaz M, Karakuş S. Traditional uses of medicinal plants of Üzümlü district, Erzincan, Turkey. *Pak J Bot*. 2015;47(1):125-134.
267. Pieroni A, Quave CL, Santoro RF. Folk pharmaceutical knowledge in the territory of the Dolomiti Lucane, inland southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004/12/01/ 2004;95(2):373-384. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.012
268. Tuttolomondo T, Licata M, Leto C, Letizia Gargano M, Venturella G, La Bella S. Plant genetic resources and traditional knowledge on medicinal use of wild shrub and herbaceous plant species in the Etna Regional Park (Eastern Sicily, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. 2014/09/11/ 2014;155(2):1362-1381. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.043
269. Pieroni A, Quave CL. Traditional pharmacopoeias and medicines among Albanians and Italians in southern Italy: A comparison. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005/10/03/ 2005;101(1):258-270. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.028
270. Lee S, Xiao C, Pei S. Ethnobotanical survey of medicinal plants at periodic markets of Honghe Prefecture in Yunnan Province, SW China. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008/05/08/ 2008;117(2):362-377. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.02.001
271. Li D-l, Zheng X-l, Duan L, ve ark. Ethnobotanical survey of herbal tea plants from the traditional markets in Chaoshan, China. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017/06/09/ 2017;205:195-206. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.040
272. Zheng X-l, Xing F-w. Ethnobotanical study on medicinal plants around Mt.Yinggeling, Hainan Island, China. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009/07/15/ 2009;124(2):197-210. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.042
273. Long T, Hu R, Cheng Z, ve ark. Ethnobotanical study on herbal tea drinks in Guangxi, China. *J Ethnobiol Ethnomed*. Mar 31 2023;19(1):10. doi:10.1186/s13002-023-00579-3
274. Jin B, Liu Y, Xie J, Luo B, Long C. Ethnobotanical survey of plant species for herbal tea in a Yao autonomous county (Jianghua, China): results of a 2-year study of traditional medicinal markets on the Dragon Boat Festival. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2018;14(1)doi:10.1186/s13002-018-0257-0
275. Ngari EW, Chiuri L, Kariuki S, Huckett S. Ethnomedicine of Ogiek of River Njoro Watershed, Nakuru-Kenya. 2010;

276. Focho DA, Ndam WT, Fonge BA. Medicinal plants of Aguambu – Bamumbu in the Lebialem highlands, southwest province of Cameroon. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;3(1)
277. Tacham W, Fonge B, Fonkou T. Traditional medicine and ethnobotanical use of wild plants by the Mundani people of Wabane, South West Region, Cameroon. *J Ethnobiol Tradit Med Photon*. 2015;125:1060-1080.
278. Baydoun S, Chalak L, Dalleh H, Arnold N. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon. *J Ethnopharmacol*. Sep 15 2015;173:139-56. doi:10.1016/j.jep.2015.06.052
279. Altundag E, Ozturk M. Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2011/01/01/ 2011;19:756-777. doi:10.1016/j.sbspro.2011.05.195
280. Culu A. *Erdemli (Mersin) Yöresinin Geleneksel Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkileri*. Marmara Üniversitesi; 2021.
281. Doğan A. *Pertek (Tunceli) Yöresinde Etnobotanik Araştırmalar*. Marmara Üniversitesi; 2014.
282. Yeşil Y, Akalın E. Folk medicinal plants in Kürecik area (Akçadağ/Malatya Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;6(3):207-220.
283. Senkardes I, Tuzlaci E. Some Ethnobotanical Notes from Gundogmus District (Antalya/Turkey). *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2014;doi:10.5455/musbed.20140303070652
284. Kılıç M, Yıldız K, Kılıç FM. Traditional uses of wild plants in Mardin central district and attached villages (Turkey). *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2021;20(3)doi:10.56042/ijtk.v20i3.31160
285. Abdullah FO, Hussain FHS, Sardar AS, Vita-Finzi P, Vidari G. Phytochemistry and Ethnopharmacology of Medicinal Plants Used on Safeen Mountain in the Kurdistan Region of Iraq. *Nat Prod Commun*. Dec 2016;11(12):1923-1927. doi:10.1177/1934578x1601101236
286. Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, ve ark. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine—An unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/10/07/ 2013;149(3):750-771. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.007
287. Menković N, Šavikin K, Tasić S, ve ark. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains (Montenegro). *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(1):97-107. doi:10.1016/j.jep.2010.09.008
288. Dalar A, Mukemre M, Unal M, Ozgokce F. Traditional medicinal plants of Agri Province, Turkey. *J Ethnopharmacol*. Nov 15 2018;226:56-72. doi:10.1016/j.jep.2018.08.004
289. Rao RR, Jamir NS. Ethnobotanical studies in nagaland. I. medicinal plants. *Economic Botany*. 1982;36(2):176-181. doi:10.1007/bf02858714
290. Gu W, Hao X, Wang Z, Zhang J, Huang L, Pei S. Ethnobotanical study on medicinal plants from the Dragon Boat Festival herbal markets of Qianxinan, southwestern Guizhou, China. *Plant Diversity*. 2020/12/01/ 2020;42(6):427-433. doi:https://doi.org/10.1016/j.pld.2020.12.010
291. Bozkurt E, Özkan C, Saraç U. The floristic structure of the Artvin-Soğanlı Village (Turkey) and the traditional usage of these plant taxa in this region. *Biological Diversity and Conservation*. 2019;12(2):109-118.
292. Šarić-Kundalić B, Dobeš C, Klatte-Asselmeyer V, Saukel J. Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and

Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010/08/19/ 2010;131(1):33-55. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.061
293. Özdemir Nath E, Külrür Ş. An Ethnobotanical Study Of Medicinal Plants In Savaştepe (Balıkesir-Turkey). *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2022;12(4):954-980. doi:10.33808/clinexphealthsci.1026438
294. Polat R, Satıl F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir – Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2012/01/31/ 2012;139(2):626-641. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.004
295. Bulut G. Folk medicinal plants of Silivri (ústanbul, Turkey). Folk medicinal plants of Silivri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. March 2014;15(1):25-29. doi:10.12991/mpj.60346
296. Gürdal B, Kültür Ş. An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/03/07/ 2013;146(1):113-126. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.012
297. Senkardes I, Dogan A, Emre G. An Ethnobotanical study of medicinal plants in Taskopru (Kastamonu-Turkey). *Front Pharmacol*. 2022;13:984065. doi:10.3389/fphar.2022.984065
298. Kumar S, Chand G, Sankhyan P, ve ark. Herbal folk remedies for curing various ailments in Lug Valley of district Kullu, Himachal Pradesh (NW Himalaya). *International Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*. 2013;3(5):1308-1314.
299. Iqbal MS, Dar UM, Akbar M, ve ark. Quantitative Analysis of Ethnobotany and Common Remedies Associated with the Threatened Flora of Gujranwala Region, Punjab, Pakistan. *Applied Ecology and Environmental Research*. 2020;18(6):7953-7979. doi:10.15666/aeer/1806_79537979
300. Kumar M, Radha, Devi H, ve ark. Ethnomedicinal Plants Used in the Health Care System: Survey of the Mid Hills of Solan District, Himachal Pradesh, India. *Plants (Basel)*. Sep 5 2021;10(9):1842. doi:10.3390/plants10091842
301. Devi K, Samant S, Puri S, Paul S, Dutt S. Diversity, distribution pattern and indigenous uses of medicinal plants in Kanawar Wildlife Sanctuary of Himachal Pradesh, North Western Himalaya, India. *Journal of Conservation Biology*. 2019;117:172-219.
302. Rani S, Rana JC, Rana PK. Ethnomedicinal plants of Chamba district, Himachal Pradesh, India. 2013;doi:10.5897/JMPR2013.5249
303. Kapkoti B, Lodhiyal N, Lodhiyal L. Ethno-Medicinal plants and their uses by Van Panchayat people in Nainital of Kumaun Region, Uttarakhand. *Biolife Journal of biology and life science*. 2014;2(2):526-32.
304. Hussain S, Hamid A, Ahmad KS, Mehmood A, Nawaz F, Ahmed H. Quantitative ethnopharmacological profiling of medicinal shrubs used by indigenous communities of Rawalakot, District Poonch, Azad Jammu and Kashmir, Pakistan. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2019;29(5):665-676. doi:10.1016/j.bjp.2019.06.008
305. Singh H, Husain T, Agnihotri P, Pande PC, Khatoon S. An ethnobotanical study of medicinal plants used in sacred groves of Kumaon Himalaya, Uttarakhand, India. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014/05/28/ 2014;154(1):98-108. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.03.026
306. Tewari D, Sah AN, Bawari S, Bussmann RW. Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine by native people of Kumaun Himalayan Region of India. *Ethnobotany Research and Applications*. 2020;20doi:10.32859/era.20.16.1-35
307. Radha1* SP, Kamna Chandel1, Ashok Pundir2*, Mohindra Singh Thakur2, Bhawna Chauhan3, Kajal Simer3, Nidhi Dhiman3, Shivani3, Yaswant Singh Thakur4, Sanjeev Kumar5. Diversity of ethnomedicinal plants in Churdhar Wildlife Sanctuary of

district Sirmour of Himachal Pradesh, India. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2019;9(11):48-53. doi:10.7324/japs.2019.91106
308. Ali A, Badshah L, Hussain F. Ethnobotanical Appraisal and Conservation Status of Medicinal Plants in Hindukush Range, District Swat, Pakistan. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2018;24(4):332-355. doi:10.1080/10496475.2018.1510456
309. Ahmad Jan H, Wali S, Ahmad L, Jan S, Ahmad N, Ullah N. Ethnomedicinal survey of medicinal plants of Chinglai valley, Buner district, Pakistan. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017/08/01/ 2017;13:64-74. doi:10.1016/j.eujim.2017.06.007
310. Özdemir E, Alpınar K. An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde – Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/05/26/ 2015;166:53-65. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.052
311. Ezer N, Arisan ÖM. Folk medicines in merzifon (amasya, Turkey). *Turkish Journal of Botany*. 2006;30(3):223-230.
312. Ergül Bozkurt A. Folk medicinal plants used for the treatment of gynecological disorders by the rural population of Zorlu village (Turkey). *Ethnobotany Research and Applications*. 2021;22doi:10.32859/era.22.04.1-17
313. Addi YW, Ren ZX, Rutherford S, ve ark. Ethnobotanical study on medicinal plants used by the Yi people in Xiaoliangshan, Yunnan Province, SW China. *J Ethnopharmacol*. Apr 6 2024;323:117683. doi:10.1016/j.jep.2023.117683
314. Maryo M, Nemomissa S, Bekele T. An ethnobotanical study of medicinal plants of the Kembatta ethnic group in Enset-based agricultural landscape of Kembatta Tembaro (KT) Zone, Southern Ethiopia. *Asian J Plant Sci Res*. 2015;5(7):42-61.
315. Paksoy MY, Selvi S, Savran A. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Ulukışla (Niğde-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*. 2016/03/01/ 2016;6(1):42-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.hermed.2015.04.003
316. Lentini F. The role of ethnobotanics in scientific research. State of ethnobotanical knowledge in Sicily. *Fitoterapia*. 2000/08/01/ 2000;71:S83-S88. doi:https://doi.org/10.1016/S0367-326X(00)00179-9
317. Tuttolomondo T, Licata M, Leto C, ve ark. Ethnobotanical investigation on wild medicinal plants in the Monti Sicani Regional Park (Sicily, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. 2014/05/14/ 2014;153(3):568-586. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.02.032
318. DemİR Ü, DemİR İ. Traditional Plants Used for Medicinal Purposes in Güroymak (Bitlis/Turkey) District. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. June 2022;12(2):609-621. doi:10.21597/jist.1060040
319. De Feo V, Aquino R, Menghini A, Ramundo E, Senatore F. Traditional phytotherapy in the Peninsula Sorrentina, Campania, southern Italy. *J Ethnopharmacol*. Apr 1992;36(2):113-25. doi:10.1016/0378-8741(92)90010-o
320. Bulut G, Tuzlaci E. An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey). *J Ethnopharmacol*. Oct 7 2013;149(3):633-47. doi:10.1016/j.jep.2013.07.016
321. Eminağaoğlu Ö, Göktürk T, Akyıldırım Beğen H. Traditional uses of medicinal plants and animals of Hatila Valley National Park, Artvin. 2017;
322. Saraç DU, Özkan ZC, Akbulut S. Rize İlinin Etnobotanik Özellikleri. Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. *Biological Diversity and Conservation*. December 2013;6(3):57-66.
323. Rigat M, Bonet MÀ, Garcia S, Garnatje T, Vallès J. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the high river Ter valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). *Journal*

of Ethnopharmacology. 2007/09/05/ 2007;113(2):267-277. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.004
324. KadioĞLu S, KadioĞLu B, KaragÖZ K. Ethnobotanical properties of natural plant in Kop Pass (Bayburt / Turkey). Kop geçidi doğal bitkilerinin etnobotanik özellikleri (Bayburt/ Turkey). *Biological Diversity and Conservation*. August 2021;14(2):264-276. doi:10.46309/biodicon.2021.925769
325. Kocabaş YZ, Gedik O. Kahramanmaraş İl Merkezi Semt Pazarlarında Satılan Bitkiler
Hakkında Etnobotanik Araştırmalar. Kahramanmaraş İl Merkezi Semt Pazarlarında Satılan Bitkiler Hakkında Etnobotanik Araştırmalar. *Journal of the Institute of Science and Technology*. December 2016;6(4):41-50.
326. Ahmet Sargin S. Ethnobotanical survey of medicinal plants in Bozyazi district of Mersin, Turkey. *J Ethnopharmacol*. Sep 15 2015;173:105-26. doi:10.1016/j.jep.2015.07.009
327. Sargin SA, Selvi S, López V. Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/08/02/ 2015;171:64-84. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.031
328. Sargın SA, Akçicek E, Selvi S. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/12/12/ 2013;150(3):860-874. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.040
329. Çakılcıoğlu U, Türkoğlu İ, Kürşat M. HARPUT (ELAZIĞ) VE ÇEVRESİNİN ETNOBOTANİK ÖZELLİKLERİ. *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*. March 2007;5(2):22-28.
330. Babacan EY, Polat R, Güler O, Moyan A, Paksoy MY, Cakilcioglu U. An ethno-veterinary study on plants used for the treatment of livestock diseases in Genç (Bingöl-Turkey). *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*. 2022;21(1):81-88.
331. Khatib C, Nattouf A, Agha MIH. Ethnobotanical Survey of Medicinal Herbs in the Western Region in Syria (Latakia and Tartus)
. 2021;doi:10.21203/rs.3.rs-355008/v1
332. Mustafa B, Hajdari A, Pieroni A, Pulaj B, Koro X, Quave CL. A cross-cultural comparison of folk plant uses among Albanians, Bosniaks, Gorani and Turks living in south Kosovo. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2015;11(1)doi:10.1186/s13002-015-0023-5
333. Zlatković BK, Bogosavljević SS, Radivojević AR, Pavlović MA. Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;151(1):704-713. doi:10.1016/j.jep.2013.11.037
334. Şenkardeş İ. *Ürgüp (Nevşehir) Yöresinin Geleneksel Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkileri*. Marmara Üniversitesi; 2010.
335. Güneş F, Özhatay N. An ethnobotanical study from Kars Eastern Turkey. Türkiye'nin doğusu Kars'dan bir etnobotanik çalışma. *Biological Diversity and Conservation*. April 2011;4(1):30-41.
336. Bulut G, Tuzlacı E. An Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in BayramİÇ. *Marmara Pharmaceutcal Journal*. 2015;19(3)doi:10.12991/mpj.201519392830
337. Genç GE, Özhatay N. An ethnobotanical study in Çatalca (European part of Istanbul) II. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;3(2):73-89.
338. Akbulut S, Bayramoglu MM. Reflections of Socio-economic and Demographic Structure of Urban and Rural on the Use of Medicinal and Aromatic Plants: The Sample

of Trabzon Province. *Studies on Ethno-Medicine*. 04/25 2017;8(1):89-100. doi:10.1080/09735070.2014.11886477
339. Tuzlacı E, İşbilen DA, Bulut G. Turkish folk medicinal plants, VIII: Lalapaşa (Edirne). *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2010;14(1):47-52.
340. Sargin SA, Selvi S, Büyükcengiz M. Ethnomedicinal plants of Aydıncık district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;174:200-216.
341. Uysal I, Gucel S, Tütenocakli T, Ozturk M. Studies on the medicinal plants of Ayvacik-Çanakkale in Turkey. *Pakistan Journal of Botany*. 03/01 2012;44
342. Abbaszadeh S, Teimouri H, Farzan B. An Ethnobotanical Study of Medicinal Plants With Antianxiety and Antidepressant Effects in Shahrekord. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*. 2019;50(1):81-87. doi:10.21608/ejvs.2019.12612.1077
343. Benitez G, Gonzalez-Tejero MR, Molero-Mesa J. Pharmaceutical ethnobotany in the western part of Granada province (southern Spain): ethnopharmacological synthesis. *J Ethnopharmacol*. May 4 2010;129(1):87-105. doi:10.1016/j.jep.2010.02.016
344. Camejo-Rodrigues J, Ascensao L, Bonet MA, Valles J. An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of "Serra de Sao Mamede" (Portugal). *J Ethnopharmacol*. Dec 2003;89(2-3):199-209. doi:10.1016/s0378-8741(03)00270-8
345. Šavikin K, Zdunić G, Menković N, ve ark. Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/04/19/ 2013;146(3):803-810. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.006
346. Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti MG. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). *J Ethnopharmacol*. Aug 17 2009;125(1):16-30. doi:10.1016/j.jep.2009.06.021
347. Neves JM, Matos C, Moutinho C, Queiroz G, Gomes LR. Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;124(2):270-283.
348. González JA, García-Barriuso M, Amich F. Ethnobotanical study of medicinal plants traditionally used in the Arribes del Duero, western Spain. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010/09/15/ 2010;131(2):343-355. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.022
349. Sarı A, Göç F, Erel E. Plants used in Traditional Treatment for Boils in Turkey. *International Journal of Traditional and Complementary Medicine Research*. April 2021;2(1):49-61.
350. Alachkar A, Jaddouh A, Elsheikh MS, Bilia AR, Vincieri FF. Traditional medicine in Syria: folk medicine in Aleppo governorate. *Nat Prod Commun*. Jan 2011;6(1):79-84. doi:10.1177/1934578x1100600119
351. Chekole G. Ethnobotanical study of medicinal plants used against human ailments in Gubalafto District, Northern Ethiopia. *J Ethnobiol Ethnomed*. Oct 4 2017;13(1):55. doi:10.1186/s13002-017-0182-7
352. Haile AA. Ethnobotanical study of medicinal plants used by local people of Mojana Wadera Woreda, North Shewa Zone, Amhara Region, Ethiopia. *Asian Journal of Ethnobiology*. 2022;5(1)doi:10.13057/asianjethnobiol/y050104
353. Kaya ÖF, Dağlı M, Çelik HT. An ethnobotanical research in Şanlıurfa central district and attached Villages (Turkey). 2020;
354. BALOS MM, Haşan A. Zeytinbahçe-Akarçay (Birecik, Şanlıurfa) arasında kalan bölgenin etnobotanik özellikleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*. 2007;2(29):155-171.

355. Saya Ö, Yapıcı İü, Hoşgören H. Kurtalan (Siirt) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Ethnobotanical Features of Kurtalan (Siirt) District. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*. June 2009;(12):191-196.
356. Korkut MM. *Arat Dağı (Şanlıurfa) Florası ve Etnobotanik Özellikleri*. Harran Üniversitesi; 2006.
357. Oymak E. *Bozova (Şanlıurfa) Halkının Kullandığı Doğal Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri*. Harran Üniversitesi; 2018.
358. Kamau LN, Mbaabu PM, Mbaria JM, Gathumbi PK, Kiama SG. Ethnobotanical survey and threats to medicinal plants traditionally used for the management of human diseases in Nyeri County, Kenya. *TANG [HUMANITAS MEDICINE]*. 2016;6(3):21.1-21.15. doi:10.5667/tang.2016.0007
359. Garedew B, Abebe D. Ethnobotanical Study of Medicinal Plants Used for Treatment of Liver Diseases in Tepi Town, Southwest Ethiopia. *Asian Journal of Biological Sciences*. 2019;12(4):648-655. doi:10.3923/ajbs.2019.648.655
360. Abdela G, Girma Z, Awas T. Ethnobotanical study of medicinal plant species in Nensebo District, south-eastern Ethiopia. *Ethnobotany Research and Applications*. 2022;24:1-25. doi:10.32859/era.24.28.1-25
361. Yineger H, Kelbessa E, Bekele T, Lulekal E. Plants used in traditional management of human ailments at Bale Mountains National Park, Southeastern Ethiopia. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2008;2(6):132-153.
362. Wubetu M, Abula T, Dejenu G. Ethnopharmacologic survey of medicinal plants used to treat human diseases by traditional medical practitioners in Dega Damot district, Amhara, Northwestern Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2017;10(1)doi:10.1186/s13104-017-2482-3
363. Tabuti JR, Kukunda CB, Waako PJ. Medicinal plants used by traditional medicine practitioners in the treatment of tuberculosis and related ailments in Uganda. *J Ethnopharmacol*. Jan 8 2010;127(1):130-6. doi:10.1016/j.jep.2009.09.035
364. Bussmann RW, Swartzinsky P, Worede A, Evangelista P. Plant use in Odo-Bulu and Demaro, Bale region, Ethiopia. *J Ethnobiol Ethnomed*. Sep 24 2011;7(1):28. doi:10.1186/1746-4269-7-28
365. Kadıoğlu S, Kadıoğlu B, Karagöz K. Usage Shrub and Tree-Form Plants in Traditional Folk Medicine. Geleneksel halk hekimliğinde çalı ve ağaç formlu bitkilerin kullanımı. *Muş Alparslan University Journal of Agriculture and Nature*. March 2024;4(1):9-22. doi:10.59359/maujan.1335934
366. Ghasemi P, Momeni M, Bahmani M. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abdanan districts, Ilam province, Iran. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2013;10(2)doi:10.4314/ajtcam.v10i2.24
367. Mohammadi H-a, Sajjadi S-E, Noroozi M, Mirhoseini M. Collection and assessment of traditional medicinal plants used by the indigenous people of Dastena in Iran. *Journal of Herbmed Pharmacology*. 2016;5(2):54-60.
368. Amiri MS, Jabbarzadeh P, Akhondi M. An ethnobotanical survey of medicinal plants used by indigenous people in Zangelanlo district, Northeast Iran. *J Med Plants Res*. 2012;6(5):749-753.
369. DemİR İ. An Ethnobotanical Study of Medicinal Plants Used in Hizan District (Bitlis-Turkey). *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*. 2020;30(4):732-741. doi:10.29133/yyutbd.730202

370. Görhan KÖ, Öztürk F. Ethnopharmacological survey of medicinal and foods plants in Derecik (Hakkari-Turkey). *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*. 2021;20(2):416-425.
371. Nadaf M, Joharchi M, Amiri MS. Ethnomedicinal uses of plants for the treatment of nervous disorders at the herbal markets of Bojnord, North Khorasan Province, Iran. *Avicenna J Phytomed*. Mar-Apr 2019;9(2):153-163.
372. Amiri MS, Joharchi MR. Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran. *Avicenna J Phytomed*. Summer 2013;3(3):254-71.
373. Basati G, Abbaszadeh S, Zebardast A, Teimouri H. Analgesic Medicinal Plants in Shahrekord, Southwest of Iran: An Ethnobotanical Study. *Galen Med J*. 2019;8:e1593. doi:10.31661/gmj.v8i0.1593
374. Baykan S, Ozturk B, Sahin B, Senol SG. Ethnobotanical study of medicinal plants in Nemrut Mountain, Adiyaman-Türkiye. *Journal of Research in Pharmacy*. 2023;27(6):2250-2269. doi:10.29228/jrp.514
375. Bulut G, Biçer M, Tuzlacı E. **The folk medicinal plants of Yüksekova (Hakkari-Turkey)**. The folk medicinal plants of Yüksekova (Hakkari-Turkey). *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*. December 2016;46(2):115-124.
376. Hayta S, Polat R, Selvi S. Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2014/07/03/ 2014;154(3):613-623. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.026
377. Kheirollahi AR, Mahmoodnia L, Khodadustan E, Kazemeini H, Hasanvand A, Hatamikia M. Medicinal plants for kidney pain: An ethnobotanical study on Shahrekord city, West of Iran. *Plant Science Today*. 2019;6(3):328-332. doi:10.14719/pst.2019.6.3.592
378. Mükemre M, Behçet L, Çakılcıoğlu U. Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak (Van-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/05/26/ 2015;166:361-374. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.040
379. Tetik F, Civelek S, Cakilcioglu U. Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/03/07/ 2013;146(1):331-346. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.054
380. Pirbalouti AG, Malekpoor F, Hamedi B. Ethnobotany and antimicrobial activity of medicinal plants of Bakhtiari Zagross mountains, Iran. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6(5):675-679.
381. Güzel Y, Güzelşemme M, Miski M. Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: A multicultural district in Hatay Province of Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/11/04/ 2015;174:118-152. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.042
382. Atahan O. *Hatay Yöresi Halk Hekimliği*. Hatay Müstafa Kemal Üniversitesi; 2019.
383. Yesil Y, Inal I. Ethnomedicinal Plants of Hasankeyf (Batman-Turkey). *Front Pharmacol*. 2020;11:624710. doi:10.3389/fphar.2020.624710
384. Kılıç M, Yıldız K, Kılıç FM. Traditional Uses of Medicinal Plants in Artuklu, Turkey. *Human Ecology*. 2020;48(5):619-632. doi:10.1007/s10745-020-00180-2
385. Akbulut S, Yilmaz D. Ethnobotanical Knowledge on the Plants Used by People on the DatÇa Peninsula (MuĞla, Turkey). *Applied Ecology and Environmental Research*. 2022;20(2):1887-1910. doi:10.15666/aeer/2002_18871910

386. Perouli M, Bareka P. Ethnobotanical survey on medicinal plants from Milos island (Kiklades Islands, Greece). *Mediterranean Botany*. 2022;43:e75357. doi:10.5209/mbot.75357
387. Lepcha S, Das A. Ethno-medico-botanical exploration along the international borders to Tibet Autonomous Region of China and the kingdom of Bhutan with special reference to the Pangolakha Wildlife Sanctuary, East Sikkim. *East Sikkim: Recent studies in biodiversity and traditional knowledge in India*. 2011;257:270.
388. Thakur S, Sidhu M. Medicinal plant remedies for dermatological problems. *Current Botany*. 2017;8:23-33.
389. Amtul Z, Atta ur R. Nutraceuticals Neuroprotect Naturally. In: Atta ur R, ed. *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier; 2016:373-397. *Studies in Natural Products Chemistry*.
390. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;234(6):8496-8508. doi:10.1002/jcp.27781
391. Kholghi G, Arjmandi-Rad S, Zarrindast MR, Vaseghi S. St. John's wort (Hypericum perforatum) and depression: what happens to the neurotransmitter systems? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Jun 2022;395(6):629-642. doi:10.1007/s00210-022-02229-z
392. Organization WH. Mental health action plan 2013-2020. Geneve: World Health Organization [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 24].
393. Defar S, Abraham Y, Reta Y, ve ark. Health related quality of life among people with mental illness: The role of socio-clinical characteristics and level of functional disability. *Front Public Health*. 2023;11:1134032. doi:10.3389/fpubh.2023.1134032
394. Vaingankar JA, Chong SA, Abdin E, ve ark. Understanding the relationships between mental disorders, self-reported health outcomes and positive mental health: findings from a national survey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18(1)doi:10.1186/s12955-020-01308-0
395. Cai H, Yuan Z, Gao Y, ve ark. A multi-modal open dataset for mental-disorder analysis. *Sci Data*. Apr 19 2022;9(1):178. doi:10.1038/s41597-022-01211-x
396. Organisation WH. Depressive Disorder (Depression). World Health Organisation (WHO). Accessed 24/09/2024, 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression
397. Xie Y, Wu Z, Sun L, ve ark. The Effects and Mechanisms of Exercise on the Treatment of Depression. *Front Psychiatry*. 2021;12:705559. doi:10.3389/fpsyt.2021.705559
398. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
399. Martins J, S B. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018/08/01/ 2018;104:343-365. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.044
400. Cui L, Li S, Wang S, ve ark. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. Feb 9 2024;9(1):30. doi:10.1038/s41392-024-01738-y
401. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312. doi:10.1016/s0140-6736(18)31948-2

402. Jiang Y, Zou D, Li Y, ve ark. Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. Sep 28 2022;15(10)doi:10.3390/ph15101203
403. Karabin T, Biala G, Kruk-Slomka M. The monoamine theory of depression as a target to effective pharmacotherapy. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2023;36(2):108-113. doi:10.2478/cipms-2023-0019
404. Bhatt S, Devadoss T, Manjula SN, Rajangam J. 5-HT(3) receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1545-1559. doi:10.2174/1570159X18666201015155816
405. Papp M, Cubala WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*. Sep 2022;179(17):4181-4200. doi:10.1111/bph.15596
406. Wang S-M, Han C, Bahk W-M, ve ark. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Medical Journal*. 2018;54(2):101. doi:10.4068/cmj.2018.54.2.101
407. 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*. Apr 2000;22(4):411-9. doi:10.1016/S0149-2918(00)89010-4
408. Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Hypericum Perforatum: A ???Modern??? Herbal Antidepressant. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006;45(5):449-468. doi:10.2165/00003088-200645050-00002
409. Jenike, MA. Hypericum: A novel antidepressant. *Journal Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1994;7(Suppl 1):1-68.
410. Müller WE. Introduction and historical overview. Birkhäuser-Verlag; 2004:1-4.
411. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression : what is known? *CNS Drugs*. 2003;17(8):539-62. doi:10.2165/00023210-200317080-00001
412. Osamu S, Yoshinao K, Masakazu O, ve ark. Inhibition of monoamine oxidase by isogentisin and its 3-0-glucoside. *Biochemical pharmacology*. 1978;27(16):2075-2078.
413. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, ve ark. Inhibition of type A and type B monoamine oxidases by naturally occurring xanthones. *Planta medica*. 1981;42(05):17-21.
414. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Med*. Jun 1984;50(3):272-4. doi:10.1055/s-2007-969700
415. Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Oct 1994;7 Suppl 1(1):S57-9. doi:10.1177/089198879400700115
416. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Oct 1994;7 Suppl 1:S54-6. doi:10.1177/089198879400700114
417. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by Hypericum perforatum extract. *Pharmacopsychiatry*. Sep 1997;30 Suppl 2(S 2):108-12. doi:10.1055/s-2007-979529
418. Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*. Sep 1997;30 Suppl 2:102-7. doi:10.1055/s-2007-979528
419. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci*. 1998;63(6):499-510. doi:10.1016/s0024-3205(98)00299-9

420. Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry*. Jun 1998;31 Suppl 1:16-21. doi:10.1055/s-2007-979341
421. Gobbi M, Dalla Valle F, Ciapparelli C, ve ark. Hypericum perforatum L. extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999;360(3):262-269. doi:10.1007/s002109900073
422. Neary JT, Whittemore SR, Bu Y, Mehta H, Shi YF. Biochemical mechanisms of action of Hypericum LI 160 in glial and neuronal cells: inhibition of neurotransmitter uptake and stimulation of extracellular signal regulated protein kinase. *Pharmacopsychiatry*. Jul 2001;34 Suppl 1:S103-7. doi:10.1055/s-2001-15513
423. Jensen AG, Hansen SH, Nielsen EO. Adhyperforin as a contributor to the effect of Hypericum perforatum L. in biochemical models of antidepressant activity. *Life Sci*. Feb 23 2001;68(14):1593-605. doi:10.1016/s0024-3205(01)00946-8
424. Wonnemann M, Singer A, Siebert B, Müller WE. Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John's wort. *Pharmacopsychiatry*. Jul 2001;34 Suppl 1:S148-51. doi:10.1055/s-2001-15465
425. Singer A, Wonnemann M, Müller WE. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na+1. *J Pharmacol Exp Ther*. Sep 1999;290(3):1363-8.
426. Fisunov A, Lozovaya N, Tsintsadze T, Chatterjee S, Nöldner M, Krishtal O. Hyperforin modulates gating of P-type Ca2+ current in cerebellar Purkinje neurons. *Pflugers Arch*. Jul 2000;440(3):427-34. doi:10.1007/s004240000306
427. Krishtal O, Lozovaya N, Fisunov A, ve ark. Modulation of ion channels in rat neurons by the constituents of Hypericum perforatum. *Pharmacopsychiatry*. Jul 2001;34 Suppl 1:S74-82. doi:10.1055/s-2001-15510
428. Ejigu A, Engidawork E. Screening of the Antidepressant-like Activity of Two Hypericum Species Found in Ethiopia. *Ethiopian Pharmaceutical Journal*. 2014;30(1)doi:10.4314/epj.v30i1.3
429. Demissie S, Shibeshi W, Engidawork E. Evaluation of the antidepressant-like activity of solvent fractions of the aerial parts of Hypericum revolutum (Hypericaceae) in rodent models. *Ethiopian Pharmaceutical Journal*. 2017;33(2):95-106.
430. Sánchez-Mateo CC, Prado B, Rabanal RM. Antidepressant effects of the methanol extract of several Hypericum species from the Canary Islands. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002/02/01/ 2002;79(1):119-127. doi:https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00393-2
431. Prado B, Rabanal RM, Sánchez-Mateo CC. Evaluation of the central properties of several Hypericum species from the Canary Islands. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2002;16(8):740-744.
432. Sanchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Prado B, Rabanal RM. Antidepressant properties of some Hypericum canariense L. and Hypericum glandulosum Ait. extracts in the forced swimming test in mice. *J Ethnopharmacol*. Mar 21 2005;97(3):541-7. doi:10.1016/j.jep.2004.12.019
433. Sánchez-Mateo C, Bonkanka C, Prado B, Rabanal R. Effects of some Hypericum reflexum L. fil. extracts in the forced swimming test in mice. *Planta Medica*. 2006;72(11)doi:10.1055/s-2006-950025
434. Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Prado B, Rabanal RM. Antidepressant activity of some Hypericum reflexum L. fil. extracts in the forced swimming test in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;112(1):115-121. doi:10.1016/j.jep.2007.02.019

435. Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Rabanal RM. Hypericum grandifolium Choisy: A species native to Macaronesian Region with antidepressant effect. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009/01/21/ 2009;121(2):297-303. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.10.031
436. Bonkanka CX, Smelcerovic A, Zuehlke S, Rabanal RM, Spiteller M, Sanchez-Mateo Cdel C. HPLC-MS analysis and anti-oedematogenic activity of Hypericum grandifolium Choisy (Hypericaceae). *Planta Med*. Jun 2008;74(7):719-25. doi:10.1055/s-2008-1074526
437. Marín-Loaiza J, Mejía-Agudelo L, Rojas M, Guerrero-Pabón M, Ramos F, Castellanos L. Antidepressant-like effects of methanol extract and fractions of Hypericum juniperinum kunth in the forced swimming test. *Pharmacognosy Magazine*. 2019;15(61):226. doi:10.4103/pm.pm_341_18
438. Wang D, Bai J, Sun F, Yang D. Chemical constituents and antidepressant activity of the new species Hypericum enshiense occurring in China. *Phytomedicine*. 2010/05/01/ 2010;17(6):410-413. doi:https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.07.015
439. Can OD, Ismail IB, Ozturk Y, ve ark. New antidepressant drug candidate: Hypericum montbretti extract. *Nat Prod Res*. Sep 2011;25(15):1469-72. doi:10.1080/14786419.2011.557800
440. Ccana-Ccapatinta GV, Serrano Flores C, Urrunaga Soria EJ, ve ark. Assessing the phytochemical profiles and antidepressant-like activity of four Peruvian Hypericum species using the murine forced swimming test. *Phytochemistry Letters*. 2014/12/01/ 2014;10:107-112. doi:10.1016/j.phytol.2014.08.007
441. Ramalhete N, Filipe HM, Gomes ET, Silva O. Antidepressant activity and toxicity of Hypericum foliosum aerial part. *Planta Med*. 2008/08/04 2008;74(09):PA198. doi:10.1055/s-0028-1084196
442. Ramalhete N, Machado A, Serrano R, Gomes ET, Mota-Filipe H, Silva O. Comparative study on the in vivo antidepressant activities of the Portuguese Hypericum foliosum, Hypericum androsaemum and Hypericum perforatum medicinal plants. *Industrial Crops and Products*. 2016/04/01/ 2016;82:29-36. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.014
443. Perazzo F, Lima L, Rocha L, Franca H, Carvalho JC. Antidepressant activity evaluation of Hypericum brasiliense standardized extract. *Pharmacognosy Magazine*. 2008;4(15):155.
444. Daudt R, von Poser GL, Neves G, Rates SM. Screening for the antidepressant activity of some species of Hypericum from South Brazil. *Phytother Res*. Aug 2000;14(5):344-6. doi:10.1002/1099-1573(200008)14:5<344::aid-ptr586>3.0.co;2-3
445. Viana A, do Rego J-C, von Poser G, ve ark. The antidepressant-like effect of Hypericum caprifoliatum Cham & Schlecht (Guttiferae) on forced swimming test results from an inhibition of neuronal monoamine uptake. *Neuropharmacology*. 2005/12/01/ 2005;49(7):1042-1052. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.06.002
446. Viana A, Rates S, Naudin B, Janin F, Costentin J, do Rego JC. Effects of acute or 3-day treatments of Hypericum caprifoliatum Cham. & Schltdt. (Guttiferae) extract or of two established antidepressants on basal and stress-induced increase in serum and brain corticosterone levels. *J Psychopharmacol*. Aug 2008;22(6):681-90. doi:10.1177/0269881107082898
447. Centuriao FB, Braga A, Machado FR, ve ark. Study of antidepressant-like activity of an enriched phloroglucinol fraction obtained from Hypericum caprifoliatum. *Pharm Biol*. Jan 2014;52(1):105-10. doi:10.3109/13880209.2013.816970

448. Stein AC, Viana AF, Müller LG, ve ark. Uliginosin B, a phloroglucinol derivative from Hypericum polyanthemum: A promising new molecular pattern for the development of antidepressant drugs. *Behavioural Brain Research*. 2012/03/01/ 2012;228(1):66-73. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.11.031
449. Stolz ED, Viana AF, Hasse DR, von Poser GL, do Rego JC, Rates SM. Uliginosin B presents antinociceptive effect mediated by dopaminergic and opioid systems in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Oct 1 2012;39(1):80-7. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.012
450. Stein AC, Müller LG, Ferreira AGK, ve ark. Uliginosin B, a natural phloroglucinol derivative with antidepressant-like activity, increases Na+,K+-ATPase activity in mice cerebral cortex. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2016;26(5):611-618. doi:10.1016/j.bjp.2016.04.005
451. Marangon CG, Rojas CS, Michelsen MZ, ve ark. Uliginosin B, a Natural Phloroglucinol, Increases Hippocampal GSH, MCP-1 and IL-10 Levels in Mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2023;33(6):1274-1286. doi:10.1007/s43450-023-00459-7
452. do Rego JC, Benkiki N, Chosson E, Kabouche Z, Seguin E, Costentin J. Antidepressant-like effect of hyperfoliatin, a polyisoprenylated phloroglucinol derivative from Hypericum perfoliatum (Clusiaceae) is associated with an inhibition of neuronal monoamines uptake. *Eur J Pharmacol*. Aug 27 2007;569(3):197-203. doi:10.1016/j.ejphar.2007.05.008
453. Tzankova V, Nedialkov P, Danchev GKN. Inhibition of 5-HT uptake by some constituents of Hypericum annulatum in rat brain in vitro. Pharmacologyonline; 2010.
454. Dimitrov M, Nikolova I, Benbasat N, Kitanov G, Danchev N. Acute Toxicity, Antidepressive and Mao Inhibitory Activity of Mangiferin Isolated fromHypericum Aucheri. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014;25(4):2668-2671. doi:10.5504/bbeq.2011.0099
455. Haas JS, Stolz ED, Betti AH, ve ark. The anti-immobility effect of hyperoside on the forced swimming test in rats is mediated by the D2-like receptors activation. *Planta Med*. Mar 2011;77(4):334-9. doi:10.1055/s-0030-1250386
456. Scheggi S, Marandino A, Del Monte D, ve ark. The protective effect of Hypericum connatum on stress-induced escape deficit in rat is related to its flavonoid content. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(9):1782-1792. doi:10.3109/13880209.2015.1127979
457. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Apr 2 2018;10(4):a033118. doi:10.1101/cshperspect.a033118
458. Gao H-M, Hong J-S. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in Immunology*. 2008;29(8):357-365. doi:10.1016/j.it.2008.05.002
459. Farooq U, Sahibzada MUK, Khan T, ve ark. Folecitin Isolated from Hypericum oblongifolium Exerts Neuroprotection against Lipopolysaccharide-Induced Neuronal Synapse and Memory Dysfunction via p-AKT/Nrf-2/HO-1 Signalling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:9419918. doi:10.1155/2022/9419918
460. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. Jun 2021;27(6):954-963. doi:10.1038/s41591-021-01382-x
461. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*. May 11 2024;XXdoi:10.1093/procel/pwae026
462. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. Jun 12 2021;397(10291):2284-2303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X

463. Özçelik AB, Akdağ M, Ergün M, Uysal M. Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2019;12(2):1149-1159. doi:10.18185/erzifbed.591088
464. Şen A, Azizoğlu F, Erkal İlhan S. Parkinson Hastalarında Yaşam Kalitesi Hemşire ve Bakım Vericilerin Rolleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023;49(3):417-424. doi:10.32708/uutfd.1324662
465. Fão L, Mota SI, Rego AC. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ageing Research Reviews*. 2019/09/01/ 2019;54:100942. doi:https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100942
466. Suryawanshi MV, Gujarathi PP, Mulla T, Bagban I. Hypericum perforatum: a comprehensive review on pharmacognosy, preclinical studies, putative molecular mechanism, and clinical studies in neurodegenerative diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Jun 2024;397(6):3803-3818. doi:10.1007/s00210-023-02915-6
467. Hofrichter J, Krohn M, Schumacher T, ve ark. Reduced Alzheimer's disease pathology by St. John's Wort treatment is independent of hyperforin and facilitated by ABCC1 and microglia activation in mice. *Curr Alzheimer Res*. Dec 2013;10(10):1057-69. doi:10.2174/15672050113106660171
468. Brenn A, Grube M, Jedlitschky G, ve ark. St. John's Wort reduces beta-amyloid accumulation in a double transgenic Alzheimer's disease mouse model-role of P-glycoprotein. *Brain Pathol*. Jan 2014;24(1):18-24. doi:10.1111/bpa.12069
469. Cao Z, Wang F, Xiu C, Zhang J, Li Y. Hypericum perforatum extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in Aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rats. *Biomed Pharmacother*. Jul 2017;91:931-937. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.022
470. Gómez del Rio MA, Sánchez-Reus MI, Iglesias I, ve ark. Neuroprotective Properties of Standardized Extracts of Hypericum perforatum on Rotenone Model of Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. Aug 2013;12(5):665-79. doi:10.2174/1871527311312050013
471. Vecchia DD, Schamne MG, Ferro MM, ve ark. Effects of Hypericum perforatum on turning behavior in an animal model of Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;51(1):111-115.
472. Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Hypericum Perforatum Hydroalcoholic Extract Mitigates Motor Dysfunction and is Neuroprotective in Intrastriatal 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. May 2016;36(4):521-30. doi:10.1007/s10571-015-0230-6
473. Althobaiti NA, Menaa F, Dalzell JJ, ve ark. Ethnomedicinal Plants with Protective Effects against Beta-Amyloid Peptide (Abeta)1-42 Indicate Therapeutic Potential in a New In Vivo Model of Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)*. Sep 21 2022;11(10):1865. doi:10.3390/antiox11101865
474. Zou YP, Lu YH, Wei DZ. Protective effects of a flavonoid-rich extract of Hypericum perforatum L. against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *Phytotherapy research*. 2010;24(S1):S6-S10.
475. Silva B, Oliveira PJ, Dias A, Malva JO. Quercetin, kaempferol and biapigenin from Hypericum perforatum are neuroprotective against excitotoxic insults. *Neurotoxicity research*. 2008;13:265-279.
476. Silva BA, Dias AC, Ferreres F, Malva JO, Oliveira CR. Neuroprotective effect of H. perforatum extracts on β-amyloid-induced neurotoxicity. *Neurotoxicity research*. 2004;6:119-130.

477. Benedí González JM, Arroyo R, Romero C, Martín-Aragón Álvarez S, Villar Del Fresno Á. Antioxidant properties and protective effects of a standardized extract of Hypericum perforatum on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. 2004;
478. Roman I, Puica C, Cristescu M. EFFECTS OF HYPERICUM PERFORATUM AND HYPERICUM MACULATUM EXTRACTS ON THE RATS'BRAIN INTOXICATED WITH ALCOHOL. *Studia Universitatis" Vasile Goldis" Arad Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)*. 2013;23(2):189.
479. Bozin B, Kladar N, Grujic N, ve ark. Impact of origin and biological source on chemical composition, anticholinesterase and antioxidant properties of some St. John's wort species (Hypericum spp., Hypericaceae) from the Central Balkans. *Molecules*. Sep 25 2013;18(10):11733-50. doi:10.3390/molecules181011733
480. Arruda M, Rainha N, Barreto M, Lima E, Baptista J. Acetylcholinesterase inhibition properties of Hypericum foliosum Aiton. *Planta Medica*. 2010/08/24 2010;76(12):P073. doi:10.1055/s-0030-1264371
481. Öztürk N, Tuba Kıyan H. 233 - Evaluation of Biological Activities of Hypericum Perforatum L. and Hypericum Calycinum L. Extracts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016/11/01/ 2016;100:S107. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.274
482. Boga M, Ersoy E, Eroglu Ozkan E, ve ark. Volatile and phenolic profiling of a traditional medicinal plant, Hypericum empetrifolium with in vitro biological activities. *J Ethnopharmacol*. May 23 2021;272:113933. doi:10.1016/j.jep.2021.113933
483. Eroglu Ozkan E, Yilmaz Ozden T, Ozsoy N, Mat A. Evaluation of chemical composition, antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of Hypericum neurocalycinum and Hypericum malatyanum. *South African Journal of Botany*. 2018/01/01/ 2018;114:104-110. doi:10.1016/j.sajb.2017.10.022
484. Ersoy E, Eroglu Ozkan E, Boga M, Mat A. Evaluation of in vitro biological activities of three Hypericum species (H. calycinum, H. confertum, and H. perforatum) from Turkey. *South African Journal of Botany*. 2020/05/01/ 2020;130:141-147. doi:https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.12.017
485. Hernandez MF, Falé PLV, Araújo MEM, Serralheiro MLM. Acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of the water extracts of several Hypericum species. *Food Chemistry*. 2010/06/15/ 2010;120(4):1076-1082. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.055
486. López V, Les F, Iannarelli R, Caprioli G, Maggi F. Methanolic extract from red berry-like fruits of Hypericum androsaemum: Chemical characterization and inhibitory potential of central nervous system enzymes. *Industrial Crops and Products*. 2016/12/30/ 2016;94:363-367. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.09.007
487. Calva J, Ludena C, Bec N, ve ark. Constituents and Selective BuChE Inhibitory Activity of the Essential Oil from Hypericum aciculare Kunth. *Plants (Basel)*. Jul 12 2023;12(14):2621. doi:10.3390/plants12142621
488. Gnerre C, von Poser GL, Ferraz A, Viana A, Testa B, Rates SMK. Monoamine oxidase inhibitory activity of some Hypericum species native to South Brazil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;53(9):1273-1279. doi:10.1211/0022357011776568
489. Larit F, Elokely KM, Chaurasiya ND, ve ark. Inhibition of human monoamine oxidase A and B by flavonoids isolated from two Algerian medicinal plants. *Phytomedicine*. Feb 1 2018;40:27-36. doi:10.1016/j.phymed.2017.12.032
490. Chimenti F, Cottiglia F, Bonsignore L, ve ark. Quercetin as the active principle of Hypericum hircinum exerts a selective inhibitory activity against MAO-A: extraction,

biological analysis, and computational study. *J Nat Prod*. Jun 2006;69(6):945-9. doi:10.1021/np060015w
491. Sur TM, Akbaba E, Bagci E. Memory-Enhancing Properties of Hypericum Scabrum Essential Oil in a Rat Model of Dementia: Effects of Hypericum scabrum essential oil on memory. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019:95-106.
492. Zerrouki K, Djebli N, Gadouche L, Ozkan EE, Mat A. The Moderating Effect of Hypericum thymbrifolium against Memory Loss and Alzheimer's Disease (Experimental Study in Mice). *Jordan Journal of Biological Sciences*. 2021;14(2):303-307.
493. Douichene S, Hammadi K, Djebli N. Neuroprotective effect of Hypericum thymopsis against chronic exposure to aluminum chloride and Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;3(3):20-28.
494. Farooq U, Khan T, Shah SA, ve ark. Isolation, Characterization and Neuroprotective Activity of Folecitin: An In Vivo Study. *Life (Basel)*. Aug 12 2021;11(8):825. doi:10.3390/life11080825
495. Farooq U, Shah SA, Khan T, ve ark. Neuroprotective efficacy of folecitin from Hypericum oblongifolium against LPS-induced oxidative stress, neurodegeneration, and memory dysfunction. 2021;
496. Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proenca da Cunha A. Comparative evaluation of Melissa officinalis L., Tilia europaea L., Passiflora edulis Sims. and Hypericum perforatum L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*. Jul 2001;34 Suppl 1:S20-1. doi:10.1055/s-2001-15460
497. Flausino 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*. Jan-Feb 2002;71(1-2):251-7. doi:10.1016/s0091-3057(01)00665-7
498. Kumar A, Singh A. Protective effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) extract on 72-hour sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and oxidative damage in mice. *Planta Med*. Oct 2007;73(13):1358-64. doi:10.1055/s-2007-990234
499. Sevastre-Berghian A, Toma V, Sevastre B, ve ark. Characterization and biological effects of Hypericum extracts on experimentally-induced-anxiety, oxidative stress and inflammation in rats. *Journal of Physiology & Pharmacology*. 2018;69(5)
500. Sevastre-Berghian AC, Toma VA, Sevastre B, ve ark. Hypericum sp. extracts improve anxiety-like behaviour and influence cerebral hmox1 expression in a rat model of fg-7142-induced anxiety. *Farmacia*. 2021;69(6):1080-1088.
501. Yasar SN, Can OD, Ozturk N, ve ark. Central nervous system activities of Hypericum origanifolium extract via GABAergic and opioidergic mechanisms. *Phytother Res*. Jun 2013;27(6):877-84. doi:10.1002/ptr.4801
502. Ganji A, Salehi I, Sarihi A, Shahidi S, Komaki A. Effects of Hypericum Scabrum extract on anxiety and oxidative stress biomarkers in rats fed a long-term high-fat diet. *Metabolic Brain Disease*. 2017;32(2):503-511. doi:10.1007/s11011-016-9940-9
503. Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Nabavi S, Ahangar N. Anticonvulsant activity of Hypericum scabrum L.; possible mechanism involved. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(16):2141-4.
504. Ipek Kirmizi Sonmez N, Guler E, Cam ME, ve ark. Investigation of antioxidant and anticonvulsant activity of Hypericum triquetrifolium Turra. *Journal of Research in Pharmacy*. 2022;26(6):1877-1883. doi:10.29228/jrp.277
505. Pongiya UD. Protective effect of Hypericum hookerianum in reversing haloperidol induced schizophrenia-like behaviors in Swiss albino mice. *Asian Journal of*

Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2014;4(33):14-23. doi:10.15272/ajbps.v4i33.502
506. Pongiya UD, Kandanath BM, Rao YR, Khan M, Subakanmani S. Efficacy of hypericum hookerianum in reversing the symptoms of haloperidol induced tardive dyskenesia, catatonia and catalepsy in swiss albino mice-behavioural analysis report. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2014;3:1682-1705.
507. Wölfle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (Hypericum perforatum). *Planta Med*. Feb 2014;80(2-3):109-20. doi:10.1055/s-0033-1351019
508. Güner D, Özgencil G. Kronik Yara ve Ağrı. In: Uncu H, ed. *Yara*. Türkiye Klinikleri; 2021:257-263.
509. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. Jan 1 2019;99(1):665-706. doi:10.1152/physrev.00067.2017
510. Parlar Köprülü RE, Mutlu G, İpekcİ E, Okur ME. Wound Physiology and Experimental Wound Models: Traditional Review. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*. 2022;11(2):94-103. doi:10.5336/pharmsci.2022-88482
511. Moghadam SE, Moridi Farimani M, Soroury S, Ebrahimi SN, Jabbarzadeh E. Hypermongone C Accelerates Wound Healing through the Modulation of Inflammatory Factors and Promotion of Fibroblast Migration. *Molecules*. May 27 2019;24(10)doi:10.3390/molecules24102022
512. Elangwe CN, Morozkina SN, Olekhnovich RO, Krasichkov A, Polyakova VO, Uspenskaya MV. A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. *Polymers (Basel)*. Nov 27 2022;14(23):5163. doi:10.3390/polym14235163
513. Schönborn K, Willenborg S, Schulz JN, ve ark. Role of collagen XII in skin homeostasis and repair. *Matrix Biol*. Dec 2020;94:57-76. doi:10.1016/j.matbio.2020.08.002
514. Diller RB, Tabor AJ. The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics (Basel)*. Jul 1 2022;7(3)doi:10.3390/biomimetics7030087
515. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Curr Dermatol Rep*. 2018;7(4):350-358. doi:10.1007/s13671-018-0234-9
516. Pereira RF, Sousa A, Barrias CC, Bayat A, Granja PL, Bártolo PJ. Advances in bioprinted cell-laden hydrogels for skin tissue engineering. *Biomanufacturing Reviews*. 2017;2(1)doi:10.1007/s40898-017-0003-8
517. Tavakoli S, Klar AS. Advanced Hydrogels as Wound Dressings. *Biomolecules*. Aug 11 2020;10(8)doi:10.3390/biom10081169
518. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. Jun 2020;58(3):298-312. doi:10.1007/s12016-019-08729-w
519. Potekaev NN, Borzykh OB, Medvedev GV, ve ark. The Role of Extracellular Matrix in Skin Wound Healing. *J Clin Med*. Dec 18 2021;10(24)doi:10.3390/jcm10245947
520. Wang Z, Shi C. Cellular senescence is a promising target for chronic wounds: a comprehensive review. *Burns Trauma*. 2020;8:tkaa021. doi:10.1093/burnst/tkaa021
521. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*. Aug 5 2020;12(8)doi:10.3390/pharmaceutics12080735
522. Stan D, Tanase C, Avram M, ve ark. Wound healing applications of creams and "smart" hydrogels. *Exp Dermatol*. Sep 2021;30(9):1218-1232. doi:10.1111/exd.14396

523. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology*. Jul 10 2019;17(1):82. doi:10.1186/s12951-019-0514-y
524. Altıparmak M, Kule M, Öztürk Y, ve ark. Skin wound healing properties of Hypericum perforatum, Liquidambar orientalis, and propolis mixtures. *European Journal of Plastic Surgery*. 2019;42(5):489-494. doi:10.1007/s00238-019-01538-6
525. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11(5):700. doi:10.3390/biom11050700
526. Fan F, Saha S, Hanjaya-Putra D. Biomimetic Hydrogels to Promote Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:718377. doi:10.3389/fbioe.2021.718377
527. Kotsiou A, Seferos N, Hudu GM, Tesseromatis C. Pleiotropic activity of Hypericum perforatum L. *Journal of Medicinal Plants Studies* 2006;4(4):256-258.
528. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010/10/05/ 2010;131(3):511-521. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.034
529. Lardos A. The botanical materia medica of the Iatrosophikon--a collection of prescriptions from a monastery in Cyprus. *J Ethnopharmacol*. Apr 6 2006;104(3):387-406. doi:10.1016/j.jep.2005.12.035
530. Lloyd J, HW F. *King's American Dispensatory 18th ed. Sandy, OR*. Eclectic Medical Publications; 1898.
531. Jarić S, Kostić O, Mataruga Z, ve ark. Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). *Journal of Ethnopharmacology*. 2018/01/30/ 2018;211:311-328. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.018
532. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007/04/20/ 2007;111(1):33-39. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.029
533. Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, ve ark. Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol*. Feb 3 2010;127(2):468-77. doi:10.1016/j.jep.2009.10.011
534. Sayar H, Gergerlioglu N, Seringec N, Ozturk P, Bulbuloglu E, Karabay G. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2014;20:36-46. doi:10.12659/msmbr.890337
535. Seyhan N. Evaluation of the Healing Effects of Hypericum perforatum and Curcumin on Burn Wounds in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-5. doi:10.1155/2020/6462956
536. Han MC, Durmuş AS, Sağliyan A, ve ark. Effects of Nigella sativa and Hypericum perforatum on wound healing. *TURKISH JOURNAL OF VETERINARY AND ANIMAL SCIENCES*. 2017;41:99-105. doi:10.3906/vet-1603-26
537. Kıyan S, Uyanıkgil Y, Altuncı YA, Çavuşoğlu T, Çetin Uyanıkgil E, Karabey F. Investigation of acute effects of Hypericum perforatum (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. Sep 2015;21(5):323-36. doi:10.5505/tjtes.2015.
538. Momeni E, Aroi N, Aroi M, ve ark. The effect of Hypericum perforatum extract and 1% silver sulfadiazine on second degree burn wound healing in male rats. *Armaghane danesh*. 2014;19(7):625-632.

539. Saljic J. Ointment for the treatment of burns. *Ger Offen*. 1975;2(8):406-452.
540. Lomagno P, Lomagno R. Activity of Hypericum perforatum oil in the treatment of the bedsores in old people. *Fitoterapia*. 1979;50:201-205.
541. Yücel A, Kan Y, Yesilada E, Akın O. Effect of St.John's wort (Hypericum perforatum) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017/01/20/ 2017;196:236-241. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.030
542. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR. The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. *J Altern Complement Med*. Jan 2010;16(1):113-7. doi:10.1089/acm.2009.0317
543. Hajhashemi M, Ghanbari Z, Movahedi M, Rafieian M, Keivani A, Haghollahi F. The effect of Achillea millefolium and Hypericum perforatum ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jan 2018;31(1):63-69. doi:10.1080/14767058.2016.1275549
544. Çobanoğlu A, Şendir M. The effect of hypericum perforatum oil on the healing process in the care of episiotomy wounds: A randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020/02/01/ 2020;34:100995. doi:10.1016/j.eujim.2019.100995
545. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco*. 2001/07/01/ 2001;56(5):451-453. doi:https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01060-6
546. Kundaković T, Milenković M, Zlatković S, Nikolić V, Nikolić G, Binić I. Treatment of venous ulcers with the herbal-based ointment Herbadermal®: a prospective non-randomized pilot study. *Forsch Komplementmed*. 2012;19(1):26-30. doi:10.1159/000335786
547. Läuchli S, Hafner J, Wehrmann C, French LE, Hunziker T. Post-surgical scalp wounds with exposed bone treated with a plant-derived wound therapeutic. *J Wound Care*. May 2012;21(5):228, 230, 232-3. doi:10.12968/jowc.2012.21.5.228
548. Dikmen M, Ozturk Y, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, Maggi F. Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of Hypericum perforatum on cultured NIH3T3 fibroblasts. *Phytother Res*. Feb 2011;25(2):208-14. doi:10.1002/ptr.3243
549. Kaptaner İğci B, Aytaç Z. An Investigation on the In Vitro Wound Healing Activity and Phytochemical Composition of Hypericum pseudolaeve N. Robson Growing in Turkey. *Turk J Pharm Sci*. Dec 23 2020;17(6):610-619. doi:10.4274/tjps.galenos.2019.80037
550. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of Hypericum patulum (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *J Ethnopharmacol*. 2000/07/15/ 2000;70(3):315-321. doi:https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00172-5
551. Mukherjee PK, Suresh B. The evaluation of wound-healing potential of Hypericum hookerianum leaf and stem extracts. *J Altern Complement Med*. Feb 2000;6(1):61-9. doi:10.1089/acm.2000.6.61
552. Mukherjee PK, Suresh B. Studies on in-vivo wound healing activity of leaf extract of Hypericum mysorense with different wound model in rats. *Nat Prod Sci*. 2000;6(2):73-78.
553. Ibaokurgil F, Yildirim BA, Yildirim S. Effects of Hypericum scabrum L. essential oil on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cutan Ocul Toxicol*. Jun 2022;41(2):137-144. doi:10.1080/15569527.2022.2052890

554. Vafi F, Bahramsoltani R, Abdollahi M, ve ark. Burn Wound Healing Activity of Lythrum salicaria L. and Hypericum scabrum L. *Wounds*. Sep 29 2016;
555. El-Elimat T, El-Qaderi HS, Hananeh WM, ve ark. Evaluation of the Wound Healing Potential of Hypericum triquetrifolium Turra: An Experimental Animal Study and Histopathological Examination. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(1)doi:10.3390/scipharm91010016
556. Elisabetta G, Chiara C, Gaetano S, Maria R, Maria L, Simona DP. Evaluation of wound healing activity of St. John's Wort (Hypericum perfoliatum) in horses. *Comparative Clinical Pathology*. 2017;26(3):611-615. doi:10.1007/s00580-017-2426-2
557. Kaplan ABU, Yesilyurt F, Guven L, ve ark. Development and in vitro characterization nanoemulsion containing the methanol extract of Hypericum linarioides for wound healing: In vitro scratch assay. *South African Journal of Botany*. 2024/05/01/ 2024;168:316-327. doi:10.1016/j.sajb.2024.03.026
558. Moghadam SE, Moridi Farimani M, Soroury S, Ebrahimi SN, Jabbarzadeh E. Hypermongone C Accelerates Wound Healing through the Modulation of Inflammatory Factors and Promotion of Fibroblast Migration. *Molecules*. 2019;24(10):2022. doi:10.3390/molecules24102022
559. Rittie L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Jan 5 2015;5(1):a015370. doi:10.1101/cshperspect.a015370
560. Park S. Biochemical, structural and physical changes in aging human skin, and their relationship. *Biogerontology*. Jun 2022;23(3):275-288. doi:10.1007/s10522-022-09959-w
561. Luiten KA. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015;21:16-29.
562. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci*. 2020;13(1):22-30. doi:10.2174/1567205016666190809161115
563. Orioli D, Dellambra E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. *Cells*. Dec 12 2018;7(12):268. doi:10.3390/cells7120268
564. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. Jul 1 2012;4(3):308-19. doi:10.4161/derm.22804
565. Landau M. Exogenous factors in skin aging. *Curr Probl Dermatol*. 2007;35:1-13. doi:10.1159/000106405
566. Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and Skin Aging-From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients*. Mar 24 2020;12(3):870. doi:10.3390/nu12030870
567. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol*. Apr 2021;141(4S):1096-1103. doi:10.1016/j.jid.2020.12.011
568. Venkatesh S, Maymone MBC, Vashi NA. Aging in skin of color. *Clin Dermatol*. Jul-Aug 2019;37(4):351-357. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.010
569. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev*. May 2020;59:101036. doi:10.1016/j.arr.2020.101036
570. Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci*. Apr 12 2021;22(8)doi:10.3390/ijms22083974
571. Poljsak B, Dahmane R. Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:135206. doi:10.1155/2012/135206
572. Ersoy E, Eroglu Ozkan E, Boga M, Yilmaz MA, Mat A. Anti-aging potential and anti-tyrosinase activity of three Hypericum species with focus on phytochemical

composition by LC–MS/MS. *Industrial Crops and Products*. 2019/12/01/ 2019;141:111735. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111735
573. Antognoni F, Lianza M, Poli F, ve ark. Polar extracts from the berry-like fruits of Hypericum androsaemum L. as a promising ingredient in skin care formulations. *J Ethnopharmacol*. Jan 4 2017;195:255-265. doi:10.1016/j.jep.2016.11.029
574. Mandrone M, Lorenzi B, Venditti A, ve ark. Antioxidant and anti-collagenase activity of Hypericum hircinum L. *Industrial Crops and Products*. 2015/12/15/ 2015;76:402-408. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.012
575. Boran R. Investigations of anti-aging potential of Hypericum origanifolium Willd. for skincare formulations. *Industrial Crops and Products*. 2018;118:290-295. doi:10.1016/j.indcrop.2018.03.058
576. Boran R, Sarac N, Baygar T, Ugur A. The Role of Hypericum Lydium Boiss. (Hypericaceae) in Soft Tissue Healing and its Capacity to Prevent Infections after Dental Extraction. *Alinteri Journal of Agriculture Sciences*. 2021;36(1):226-233. doi:10.47059/alinteri/V36I1/AJAS21033
577. Quispe Y, Hwang S, Wang Z, Lim S. Screening of Peruvian Medicinal Plants for Tyrosinase Inhibitory Properties: Identification of Tyrosinase Inhibitors in Hypericum laricifolium Juss. *Molecules*. 2017;22(3):402. doi:10.3390/molecules22030402
578. Llorent-Martínez EJ, Zengin G, Lobine D, Molina-García L, Mollica A, Mahomoodally MF. Phytochemical characterization, in vitro and in silico approaches for three Hypericum species. *New Journal of Chemistry*. 2018;42(7):5204-5214.
579. Kurt-Celep İ, Celep E, Akyüz S, ve ark. Hypericum olympicum L. recovers DNA damage and prevents MMP–9 activation induced by UVB in human dermal fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020/01/10/ 2020;246:112202. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112202
580. Huang H-S, Liaw E-T. Extraction Optimization of Flavonoids from Hypericum formosanum and Matrix Metalloproteinase-1 Inhibitory Activity. *Molecules*. 2017;22(12):2172. doi:10.3390/molecules22122172
581. Li ZP, Kim JY, Ban YJ, Park KH. Human neutrophil elastase (HNE) inhibitory polyprenylated acylphloroglucinols from the flowers of Hypericum ascyron. *Bioorganic Chemistry*. 2019/09/01/ 2019;90:103075. doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103075
582. Sharma KV, Davids LM. Depigmentation in melanomas increases the efficacy of hypericin-mediated photodynamic-induced cell death. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2012/06/01/ 2012;9(2):156-163. doi:https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.09.003
583. Kleemann B, Loos B, Scriba TJ, Lang D, Davids LM. St John's Wort (Hypericum perforatum L.) Photomedicine: Hypericin-Photodynamic Therapy Induces Metastatic Melanoma Cell Death. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e103762. doi:10.1371/journal.pone.0103762
584. Lima AM, Pizzol CD, Monteiro FBF, ve ark. Hypericin encapsulated in solid lipid nanoparticles: Phototoxicity and photodynamic efficiency. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2013/08/05/ 2013;125:146-154. doi:https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.05.010
585. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream--a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:31-7. doi:10.1078/1433-187x-00306

586. Najafizadeh P, Hashemian F, Mansouri P, Farshi S, Surmaghi MS, Chalangari R. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (Hypericum perforatum L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol*. May 2012;53(2):131-5. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x
587. Foret MK, Lincoln R, Do Carmo S, Cuello AC, Cosa G. Connecting the "Dots": From Free Radical Lipid Autoxidation to Cell Pathology and Disease. *Chemical Reviews*. 2020/12/09 2020;120(23):12757-12787. doi:10.1021/acs.chemrev.0c00761
588. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019/09/15/ 2019;178:687-704. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010
589. Schieber M, Navdeep. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*. 2014;24(10):R453-R462. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034
590. Sies H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*. 2018/02/01/ 2018;7:122-126. doi:https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.01.002
591. Pandey AK, Kumar S, Pandey AK, Reis F. Editorial: Combating Redox Imbalance-Associated Complications With Natural Products. *Front Pharmacol*. 2021;12:802750. doi:10.3389/fphar.2021.802750
592. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem*. Jan 1 2021;209:112891. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112891
593. Saddiqe Z, Naeem I, Abbas G, Shahzad M. Aerial parts of Hypericum olympicum possess antioxidant, anti-lipid peroxidation and antiglycation activity. *International Journal of Phytomedicine*. 2014;6(2):248.
594. Llauradó Maury G, Méndez Rodríguez D, Hendrix S, ve ark. Antioxidants in Plants: A Valorization Potential Emphasizing the Need for the Conservation of Plant Biodiversity in Cuba. *Antioxidants*. 2020;9(11):1048. doi:10.3390/antiox9111048
595. Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. *Molecules*. 2019;24(22):4132. doi:10.3390/molecules24224132
596. Pammi SSS, Suresh B, Giri A. Antioxidant potential of medicinal plants. *Journal of Crop Science and Biotechnology*. 2022;26(1):13-26. doi:10.1007/s12892-022-00159-z
597. KONYALIOĞLU S, MERAL GE, KILINÇ E. ÜÇ HYPERICUM TÜRÜNÜN NİTRİK OKSİTE MARUZ BIRAKILMIŞ CİVCİV ERİTROSİTİNE AİT ANTİOKSİDAN ENZİM AKTİVİTELERİ ÜZERİNE ETKİSİ. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 2002;20(1):32-36.
598. Kızıl G, Kızıl M, Yavuz M, Emen S, Hakimoğlu F. Antioxidant Activities of Ethanol Extracts of Hypericum triquetrifolium. and Hypericum scabroides. *Pharmaceutical Biology*. 2008/01/01 2008;46(4):231-242. doi:10.1080/13880200701739363
599. Ceylan Ş, Harşıt B, Saral Ö, Özcan M, Demir İ. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of plant extracts Centaury (Hypericum montbretii and Hypericum bupleuroides) and Blackthorn (Paliurus spina-christi Mill) in Artvin, Giresun region of Turkey. 2020;
600. Eruygur N, Ucar E, Akpulat HA, Shahsavari K, Safavi SM, Kahrizi D. In vitro antioxidant assessment, screening of enzyme inhibitory activities of methanol and water extracts and gene expression in Hypericum lydium. *Molecular Biology Reports*. 2019;46(2):2121-2129. doi:10.1007/s11033-019-04664-3

601. Eruygur N, Uçar E, Tüzün B, ve ark. Evaluation of antioxidant, antimicrobial, enzyme inhibition activity, and cell viability capacity of Hypericum heterophyllum vent., an endemic species in Turkey's Flora. *Journal of Molecular Structure*. 2024/07/05/ 2024;1307:137908. doi:10.1016/j.molstruc.2024.137908
602. Yaman C, Erenler R, Atalar MN, Adem Ş, Çalişkan UK. Phytochemical Properties, Antioxidant and in Vitro/in Silico Anti-Acetylcholinesterase Activities of Hypericum heterophyllum Leaf from Türkiye. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2024;67(e24230043):1-14. doi:10.1590/1678-4324-2024230043
603. Gül LB, Özdemir N, Gül O, Çırak C, Çon AH. Some bioactive properties and antimicrobial activity of some Hypericum species growing wild in Black Sea Region of Turkey. *European Food Science and Engineering*. March 2021;2(1):1-6.
604. Boga M, Ertas A, Eroglu-Ozkan E, Kizil M, Ceken B, Topcu G. Phytochemical analysis, antioxidant, antimicrobial, anticholinesterase and DNA protective effects of Hypericum capitatum var. capitatum extracts. *South African Journal of Botany*. 2016/05/01/ 2016;104:249-257. doi:10.1016/j.sajb.2016.02.204
605. Bernardi APM, LÓPez-AlarcÓN C, AspÉE A, ve ark. Antioxidant Activityin Southern Brazil Hypericum Species. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2008;53(4)doi:10.4067/s0717-97072008000400004
606. Kızıl G, Kızıl M, Çeken B, Yavuz M, Demir H. Protective Ability of Ethanol Extracts ofHypericum ScabrumL. andHypericum RetusumAucher Against the Protein Oxidation and DNA Damage. *International Journal of Food Properties*. 2011;14(4):926-940. doi:10.1080/10942910903491181
607. Maltas E, Uysal A, Yildiztugay E, Aladag MO, Yildiz S, Kucukoduk M. Investigation of antioxidant and antibacterial activities of some Hypericum species. *Fresenius Environ Bull*. 2013;22(3):862-869.
608. Kakouri E, Trigas P, Daferera D, Skotti E, Tarantilis PA, Kanakis C. Chemical Characterization and Antioxidant Activity of Nine Hypericum Species from Greece. *Antioxidants (Basel)*. Apr 8 2023;12(4):899. doi:10.3390/antiox12040899
609. Tawaha K, Alali FQ, Gharaibeh M, Mohammad M, El-Elimat T. Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food Chemistry*. 2007/01/01/ 2007;104(4):1372-1378. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.01.064
610. Abbood KW, Ibraheem RM, Ad'hiah AH. Antioxidant Activity of Hypericum triquetrifolium Turra Methanol Extract. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;4(1):405-4013.
611. Almeida IF, Fernandes E, Lima JL, Costa PC, Bahia MF. In vitro protective effect of Hypericum androsaemum extract against oxygen and nitrogen reactive species. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Oct 2009;105(4):222-7. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00458.x
612. Valentão P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos MDL. Antioxidant Activity of Hypericum androsaemum Infusion: Scavenging Activity against Superoxide Radical, Hydroxyl Radical and Hypochlorous Acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2002;25(10):1320-1323. doi:10.1248/bpb.25.1320
613. Toiu A, Vlase L, Dragoi CM, Vodnar D, Oniga I. Phytochemical analysis, antioxidant and antibacterial activities of Hypericum humifusum L. (Hypericaceae). *Farmacia*. 09/01 2016;64:663-667.
614. Huang H-S, Liaw E-T. HPLC-DAD-MS method for Simultaneous quantitation of flavonoids in Hypericum formosanum and antiglycation activity. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2017;6(5):854-858.

615. Rainha N, Lima E, Baptista J. Comparison of the endemic AzoreanHypericum foliosumwith otherHypericumspecies: antioxidant activity and phenolic profile. *Natural Product Research*. 2011;25(2):123-135. doi:10.1080/14786419.2010.512560
616. Rainha N, Lima E, Baptista J, Rodrigues C. Antioxidant properties, total phenolic, total carotenoid and chlorophyll content of anatomical parts of Hypericum foliosum. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(10):1930-1940.
617. Andrea P, Benjamín R, Andrés A-A, Jesus G, Maritza R, Juan Camilo M-L. Antioxidant activity and phenolic acid constituents of two andean Hypericum L. species from Colombia. *Plant Science Today*. 2022;9(4):1036-1044. doi:10.14719/pst.1790
618. Alipour B, Ebrahimzadeh M, Eslami B, Rahmani Z. Antioxidant activities of Hypericum Fursei L. *Latin American applied research*. 2014;44(1):19-23.
619. Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Kitanov G. Radical scavenging and antioxidant activities of methanolic extracts fromHypericumspecies growing in Bulgaria. *Pharmacognosy Magazine*. 2010;6(22):74. doi:10.4103/0973-1296.62889
620. Kanmani S, Murugan S, Umadevi P. In vitro antioxidant potential of ethanolic extract of Hypericum hookerianum and its glycosidic flavonoid enriched extract. *International journal of phytomedicine*. 2014;6(1):122.
621. Raghu Chandrashekhar H, Venkatesh P, Ponnusankar S, Vijayan P. Antioxidant activity ofHypericum hookerianumWight and Arn. *Natural Product Research*. 2009;23(13):1240-1251. doi:10.1080/14786410902885070
622. Hariharapura R, Srinivasan R, Ashok G, Dongre S, Jagani H, Vijayan P. Investigation of the Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Hypericum mysorense. *Antioxidants*. 2014;3(3):526-543. doi:10.3390/antiox3030526
623. Touafek O, Mesbah L, Makhloufi E, ve ark. Components and Antioxidant Activity ofHypericum tomentosumL. (Clusiaceae). *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2012;2(3):158-166. doi:10.1080/22311866.2012.10719123
624. Bouratoua A, Touafek O, Kabouche A, Zerizer S, Kabouche Z. Components and Antioxidant and Immunomodulatory Activities of Hypericum tomentosum subsp. pubescens. *Chemistry of Natural Compounds*. 2016;52(5):893-895. doi:10.1007/s10600-016-1806-1
625. Mohammed FS, Şabik AE, Doğan M, Selamoğlu Z, Sevindik M. Antioxidant Potential of Hypericum spectabile JAUB. ET SPACH. *Bulletin of Biotechnology*. December 2020;1(2):43-45.
626. Checkouri E, Reignier F, Robert-Da Silva C, Meilhac O. Evaluation of Polyphenol Content and Antioxidant Capacity of Aqueous Extracts from Eight Medicinal Plants from Reunion Island: Protection against Oxidative Stress in Red Blood Cells and Preadipocytes. *Antioxidants (Basel)*. Oct 7 2020;9(10)doi:10.3390/antiox9100959
627. Allaw M, Manconi M, Aroffu M, ve ark. Extraction, Characterization and Incorporation of Hypericum scruglii Extract in Ad Hoc Formulated Phospholipid Vesicles Designed for the Treatment of Skin Diseases Connected with Oxidative Stress. *Pharmaceutics*. Oct 23 2020;12(11)doi:10.3390/pharmaceutics12111010
628. Tchakam PD, Lunga PK, Kowa TK, ve ark. Antimicrobial and antioxidant activities of the extracts and compounds from the leaves of Psorospermum aurantiacum Engl. and Hypericum lanceolatum Lam. *BMC Complement Altern Med*. Aug 24 2012;12:136. doi:10.1186/1472-6882-12-136
629. Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Front Microbiol*. 2020;11:631736. doi:10.3389/fmicb.2020.631736

630. Roser M. Our history is a battle against the microbes: we lost terribly before science, public health, and vaccines allowed us to protect ourselves. Accessed 30.10.2023, 2023. https://ourworldindata.org/microbes-battle-science-vaccines
631. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, ve ark. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. Dec 2021;14(12):1750-1766. doi:10.1016/j.jiph.2021.10.020
632. Manandhar S, Luitel S, Dahal RK. In vitro antimicrobial activity of some medicinal plants against human pathogenic bacteria. *Journal of tropical medicine*. 2019;2019
633. Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives. *Microorganisms*. Sep 27 2021;9(10):2041. doi:10.3390/microorganisms9102041
634. Othman L, Sleiman A, Abdel-Massih RM. Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in middle eastern plants. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:911.
635. Bashir A, Farid N, Ali K, Fatima K. Development of Biofilms for Antimicrobial Resistance. *Pathogenic Bacteria*. IntechOpen; 2020:chap Chapter 1.
636. Flores-Vargas G, Bergsveinson J, Lawrence JR, Korber DR. Environmental Biofilms as Reservoirs for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2021;12:766242. doi:10.3389/fmicb.2021.766242
637. TANRIVERDİ ES, DUMAN Y, TEKEREKOĞLU MS. Bir üniversite hastanesi'nde 2018-2019 yıllarında izole edilen Staphylococcus aureus izolatlarının incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2020;25(4):184-188.
638. Clegg J, Soldaini E, McLoughlin RM, Rittenhouse S, Bagnoli F, Phogat S. Staphylococcus aureus Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2021;12:705360. doi:10.3389/fimmu.2021.705360
639. Zhou X, Willems RJL, Friedrich AW, Rossen JWA, Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control*. Aug 10 2020;9(1):130. doi:10.1186/s13756-020-00770-1
640. Horner C, Mushtaq S, Allen M, ve ark. Replacement of Enterococcus faecalis by Enterococcus faecium as the predominant enterococcus in UK bacteraemias. *JAC Antimicrob Resist*. Dec 2021;3(4):dlab185. doi:10.1093/jacamr/dlab185
641. Anderson AC, Jonas D, Huber I, ve ark. Enterococcus faecalis from Food, Clinical Specimens, and Oral Sites: Prevalence of Virulence Factors in Association with Biofilm Formation. *Front Microbiol*. 2015;6:1534. doi:10.3389/fmicb.2015.01534
642. Gow NAR, Johnson C, Berman J, ve ark. The importance of antimicrobial resistance in medical mycology. *Nat Commun*. Sep 12 2022;13(1):5352. doi:10.1038/s41467-022-32249-5
643. Selvan P, Vajravelu LK, Mohanraj H, Ramakrishna MS. Monitoring the Spectrum of Candidemia and its Anti-fungal Resistance in A tertiary Care Centre--An emerging Global Alarm. *Journal of Pure & Applied Microbiology*. 2022;16(4)
644. Kim EJ, Lee E, Kwak YG, ve ark. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:606976. doi:10.3389/fmed.2020.606976
645. Zhong L, Dong Z, Liu F, ve ark. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of patients with mixed Candida/bacterial bloodstream infections: a

retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. Nov 1 2022;21(1):45. doi:10.1186/s12941-022-00538-y
646. Programme UNE. *Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance*. 2023.
647. Suganya T, Packiavathy I, Aseervatham GSB, ve ark. Tackling Multiple-Drug-Resistant Bacteria With Conventional and Complex Phytochemicals. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:883839. doi:10.3389/fcimb.2022.883839
648. Tiring G, Satar S, Özkaya O. Sekonder metabolitler. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2021;35(1):203-215.
649. Singh PA, Desai SD, Singh J. A Review on Plant Antimicrobials of Past Decade. *Curr Top Med Chem*. 2018;18(10):812-833. doi:10.2174/1568026618666180516123229
650. Süntar I, Oyardı O, Akkol EK, Ozçelik B. Antimicrobial effect of the extracts from Hypericum perforatum against oral bacteria and biofilm formation. *Pharmaceutical Biology*. 2015;54(6):1065-1070. doi:10.3109/13880209.2015.1102948
651. Milosevic T, Solujic-Sukdolak S, Sukdolak S. In vitro study of ethanolic extract of Hypericum perforatum L. on growth and sporulation of some bacteria and fungi. *Turkish Journal of Biology*. 2007;31(4):237-241.
652. Yousuf M, Aslam K, Wani B, Dr.Irshad A N, Dar N, Nawchoo IA. In vitro antibacterial activity and phytochemical studies of methanolic extract of leaves of Hypericum perforatum L. growing wild in Kashmir Himalaya. *Asian J Plant Sci Res*. 01/01 2012;2:414-420.
653. Saleh B, Khawajkiah M, Almariri A. Antibacterial activity of Hypericum (Hypericaceae) species against Gram-positive bacterial isolates. *Journal of Agroalimentary Processes & Technologies*. 2023;29(4):295-303
654. EroĞLu ÖZkan E, ÖZbek ÇElİK B, Mat A. Antimicrobial activities of five endemic Hypericum species from Anatolia compared with Hypericum perforatum. *Journal of Research in Pharmacy*. 2018;23(1):114-119. doi:10.12991/jrp.2018.115
655. Unal EL, Mavi A, Kara AA, Cakir A, Şengül M, Yildirim A. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Some Plants Used as Remedies in Turkish Traditional Medicine. *Pharmaceutical Biology*. 2008;46(3):207-224. doi:10.1080/13880200701735577
656. Duman R, Sevimli A. Determination of Antibacterial Activities of H. perforatum L., H. scabrum L. and H. kotschyanum Boiss. Extracts. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*. December 2008;2(31):27-33.
657. Shafaghat A. Antioxidant, Antimicrobial Activities and Fatty Acid Components of Flower, Leaf, Stem and Seed of Hypericum scabrum. *Natural Product Communications*. 2011;6(11):1934578X1100601. doi:10.1177/1934578x1100601142
658. Hoş A, Tunç K. Antibacterial Potential of Hypericum calycinum L. from Turkey. *Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi*. July 2016;9(2):51-54.
659. Nogueira T, Medeiros MA, Marcelo-Curto MJ, García-Pérez BE, Luna-Herrera J, Costa MC. Profile of antimicrobial potential of fifteen Hypericum species from Portugal. *Industrial Crops and Products*. 2013/05/01/ 2013;47:126-131. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.03.005
660. Meral GE, Karabay N. In vitro antibacterial activities of three Hypericum species from West Anatolia. *Turk Electron J Biotechnol*. 2002;19:6-10.
661. M M, S Y, M.B R, Mansourian A, Ghaemi EA. Ethnobotany and Antibacterial Activities of Two Endemic Species of Hypericum in North-East of Iran. *Asian Journal of Plant Sciences*. 02/01 2007;6doi:10.3923/ajps.2007.354.358

662. Kakouri E, Daferera D, Trigas P, ve ark. Comparative Study of the Antibacterial Activity, Total Phenolic and Total Flavonoid Content of Nine Hypericum Species Grown in Greece. *Applied Sciences*. 2023;13(5):3305. doi:10.3390/app13053305
663. Saddiqe Z, Naeem I, Hellio C, Patel AV, Abbas G. Phytochemical profile, antioxidant and antibacterial activity of four Hypericum species from the UK. *South African Journal of Botany*. 2020/09/01/ 2020;133:45-53. doi:https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.05.018
664. Maggi F, Cecchini C, Cresci A, ve ark. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from several Hypericum taxa (Guttiferae) growing in central Italy (Appennino Umbro-Marchigiano). *Chem Biodivers*. Feb 2010;7(2):447-66. doi:10.1002/cbdv.200900091
665. Radulović N, Stankov-Jovanović V, Stojanović G, Šmelcerović A, Spiteller M, Asakawa Y. Screening of in vitro antimicrobial and antioxidant activity of nine Hypericum species from the Balkans. *Food Chemistry*. 2007/01/01/ 2007;103(1):15-21. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.05.062
666. Çepnİ Yüzbaşıoğlu E, Bona M, Şerbetçi T, Gürel F. Evaluation of quorum sensing modulation by plant extracts originating from Turkey. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*. 2018/05/04 2017;152(3):376-385. doi:10.1080/11263504.2017.1303000
667. Dulger G, Dulger B, Aki C. Antibacterial activity of two endemic Hypericum (H. kazdaghensis and H. havvae) against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Asian Journal of Chemistry*. 2010;22(9):7083.
668. Dulger B, Gonuz A. Antibacterial activity of the endemic Hypericum kazdaghensis. *Fitoterapia*. Mar 2005;76(2):237-9. doi:10.1016/j.fitote.2004.12.010
669. Pereira RFA, Andre LSP, Pinheiro FR, ve ark. 'Hypericum brasiliense: bactericidal and antibiofilm activity against Staphylococcus aureus in vitro'. *Nat Prod Res*. May 2022;36(10):2643-2647. doi:10.1080/14786419.2021.1915306
670. Elisha IL, Botha FS, McGaw LJ, Eloff JN. The antibacterial activity of extracts of nine plant species with good activity against Escherichia coli against five other bacteria and cytotoxicity of extracts. *BMC Complement Altern Med*. Feb 28 2017;17(1):133. doi:10.1186/s12906-017-1645-z
671. Plazas G. Phytochemical screening and in vitro antibacterial activity of extracts and fractions from three Colombian species of the genus Hypericum. *Rev Cubana Plant Med*. 2017;22(1):1-14.
672. Fenner R, Sortino M, Kuze Rates SM, ve ark. Antifungal activity of some Brazilian Hypericum species. *Phytomedicine*. 2005/03/22/ 2005;12(3):236-240. doi:https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.004
673. Meirelles GC, Pippi B, Hatwig C, ve ark. Synergistic antifungal activity of the lipophilic fraction of Hypericum carinatum and fluconazole. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2017;27(1):118-123. doi:10.1016/j.bjp.2016.08.001
674. Dulger G, Dulger B. Antifungal Activity of Hypericum havvae Against Some Medical Candida Yeast and Cryptococcus Species. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;13(3):405. doi:10.4314/tjpr.v13i3.14
675. Ozpinar N, Ozpinar H, Eruygur N, Kaya T. Evaluation of Anti-Trichomonase Activities of Methanol Extract of Hypericum Scabrum L. *International Refereed Academic Journal of Sports*. 2020;34(0):0-0. doi:10.17363/sstb.2020.34.2
676. Rao H, Su W, Zhang X, ve ark. Hypericum japonicum extract inhibited porcine epidemic diarrhea virus in vitro and in vivo. *Front Pharmacol*. 2023;14:1112610. doi:10.3389/fphar.2023.1112610

677. Males Z, Brantner A, Sović K, Hazler Pilepic K, Plazibat M. Comparative phytochemical and antimicrobial investigations of Hypericum perforatum L. subsp. perforatum and H. perforatum subsp. angustifolium (DC.) Gaudin. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*. 09/01 2006;56:359-67.
678. Cecchini C, Cresci A, Coman MM, ve ark. Antimicrobial activity of seven hypericum entities from central Italy. *Planta Med*. Jun 2007;73(6):564-6. doi:10.1055/s-2007-967198
679. Dall'Agnol R, Ferraz A, Bernardi AP, ve ark. Antimicrobial activity of some Hypericum species. *Phytomedicine*. 2003/01/01/ 2003;10(6-7):511-6. doi:10.1078/094471103322331476
680. Bejaoui A, Ben Salem I, Rokbeni N, M'Rabet Y, Boussaid M, Boulila A. Bioactive compounds from Hypericum humifusum and Hypericum perfoliatum: inhibition potential of polyphenols with acetylcholinesterase and key enzymes linked to type-2 diabetes. *Pharm Biol*. Dec 2017;55(1):906-911. doi:10.1080/13880209.2016.1270973
681. Önem E, Özaydın AG, Sarısu HC. In vitro antibacterial-antibiofilm effect of Hypericum atomarium Boiss and chemical composition. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;59(e20412)doi:10.1590/s2175-97902023e20412
682. Ortega-Puma C, Fajardo-Carmona S, Ortíz-Ulloa J, ve ark. Evaluation of the variables altitude, soil composition and development of a predictive model of the antibacterial activity for the genus Hypericum by chromatographic fingerprint. *Phytochemistry Letters*. 2019/06/01/ 2019;31:104-113. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.03.007
683. Barros FMC, Pippi B, Dresch RR, ve ark. Antifungal and antichemotactic activities and quantification of phenolic compounds in lipophilic extracts of Hypericum spp. native to South Brazil. *Industrial Crops and Products*. 2013/01/01/ 2013;44:294-299. doi:10.1016/j.indcrop.2012.11.017
684. Tocci N, Perenzoni D, Iamonico D, Fava F, Weil T, Mattivi F. Extracts From Hypericum hircinum subsp. majus Exert Antifungal Activity Against a Panel of Sensitive and Drug-Resistant Clinical Strains. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9doi:10.3389/fphar.2018.00382
685. Tocci N, Weil T, Perenzoni D, ve ark. Phenolic profile, chemical relationship and antifungal activity of Andean Hypericum species. *Industrial Crops and Products*. 2018/02/01/ 2018;112:32-37. doi:https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.10.030
686. Mu Q, Gibbons S, Stavri M, Smith E, Zhou F-S, Hu C-Q. Antibacterial Effects ofHypericum ascyron. andHypericum japonicum. Against Multidrug-ResistantStaphylococcus aureus. *Pharmaceutical Biology*. 2006;44(3):157-159. doi:10.1080/13880200600686079
687. Li X-M, Luo X-G, Wang N, ve ark. The extract of Hypericum ascyron L. induces bacterial cell death through apoptosis pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015/05/26/ 2015;166:205-210. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.034
688. Li X-M, Luo X-G, Si C-L, ve ark. Antibacterial active compounds from Hypericum ascyron L. induce bacterial cell death through apoptosis pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015/05/26/ 2015;96:436-444. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.035
689. Jiang L, Numonov S, Bobakulov K, Qureshi MN, Zhao H, Aisa HA. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of Hypericum scabrum L. *Molecules*. Jun 18 2015;20(6):11257-71. doi:10.3390/molecules200611257

690. Zofou D, Kowa TK, Wabo HK, Ngemenya MN, Tane P, Titanji VP. Hypericum lanceolatum (Hypericaceae) as a potential source of new anti-malarial agents: a bioassay-guided fractionation of the stem bark. *Malar J*. Jun 17 2011;10:167. doi:10.1186/1475-2875-10-167
691. Happi GM, Ahmed SA, Kemayou GPM, ve ark. Bioassay-Guided Isolation of Antiplasmodial Compounds from Hypericum lanceolatum Lam. (Hypericaceae) and Their Cytotoxicity and Molecular Docking. *Biomed Res Int*. 2023;2023:4693765. doi:10.1155/2023/4693765
692. Kowa TK, Tchokouaha LRY, Nyemb JN, ve ark. Antipromastigote and cytotoxic activities of some chemical constituents of Hypericum lanceolatum Lam. (Guttifereae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2020;10(1):26-32. doi:10.7324/japs.2020.101004
693. Shiu WKP, Gibbons S. Dibenzofuran and pyranone metabolites from Hypericum revolutum ssp. revolutum and Hypericum choisianum. *Phytochemistry*. 2009/02/01/ 2009;70(3):403-406. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.12.016
694. Andualem G, Umar S, Getnet F, Tekewe A, Alemayehu H, Kebede N. Antimicrobial and phytochemical screening of methanol extracts of three medicinal plants in Ethiopia. *Advan Biol Res*. 2014;8(3):101-6.
695. Adugna B, Terefe G, Kebede N, Mamo W, Keskes S. Potential In vitro anti-bacterial action of selected medicinal plants against Escherichia coli and three Salmonella species. *International Journal of Microbiology*. 2014;5:85-9.
696. Esposito F, Sanna C, Del Vecchio C, ve ark. Hypericum hircinum L. components as new single-molecule inhibitors of both HIV-1 reverse transcriptase-associated DNA polymerase and ribonuclease H activities. *Pathog Dis*. Aug 2013;68(3):116-24. doi:10.1111/2049-632X.12051
697. Fobofou SAT, Franke K, Brandt W, ve ark. Bichromonol, a dimeric coumarin with anti-HIV activity from the stem bark of Hypericum roeperianum. *Nat Prod Res*. Jun 2023;37(12):1947-1953. doi:10.1080/14786419.2022.2110094
698. Sarkisian SA, Janssen MJ, Matta H, Henry GE, Laplante KL, Rowley DC. Inhibition of Bacterial Growth and Biofilm Production by Constituents from Hypericum spp. *Phytotherapy Research*. 2012;26(7):1012-1016. doi:10.1002/ptr.3675
699. Bridi H, Pustay AP, Bordignon SAL, Picoli SU, von Poser GL, Ferraz ABF. Antimicrobial activity of dimeric acylphloroglucinols isolated from southern Brazilian Hypericum species against to resistant bacterial. *Nat Prod Res*. Dec 2022;36(24):6448-6452. doi:10.1080/14786419.2022.2038596
700. Osman K, Evangelopoulos D, Basavannacharya C, ve ark. An antibacterial from Hypericum acmosepalum inhibits ATP-dependent MurE ligase from Mycobacterium tuberculosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012/02/01/ 2012;39(2):124-129. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.018
701. Po Shiu WK, Gibbons S. Anti-staphylococcal acylphloroglucinols from Hypericum beanii. *Phytochemistry*. 2006/12/01/ 2006;67(23):2568-2572. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.09.037
702. Décostered LA, Hostettmann K, Stoeckli-Evans H, Msonthi JD. New Antifungal Chromenyl Ketones and their Pentacyclic Dimers from Hypericum revolutum VAHL. *Helvetica Chimica Acta*. 2004;70(7):1694-1702. doi:10.1002/hlca.19870700705
703. Sanna C, Scognamiglio M, Fiorentino A, ve ark. Prenylated phloroglucinols from Hypericum scruglii, an endemic species of Sardinia (Italy), as new dual HIV-1 inhibitors

effective on HIV-1 replication. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0195168. doi:10.1371/journal.pone.0195168
704. Taylor RSL, Manandhar NP, Hudson JB, Towers GHN. Antiviral activities of Nepalese medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996/07/05/ 1996;52(3):157-163. doi:https://doi.org/10.1016/0378-8741(96)01409-2
705. Fritz D, Venturi CR, Cargnin S, ve ark. Herpes virus inhibitory substances from Hypericum connatum Lam., a plant used in southern Brazil to treat oral lesions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007/09/25/ 2007;113(3):517-520. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.013
706. Kang W-Y, Song Y-L, Zhang L. α-Glucosidase inhibitory and antioxidant properties and antidiabetic activity of Hypericum ascyron L. *Medicinal Chemistry Research*. 2011;20(7):809-816. doi:10.1007/s00044-010-9391-5
707. Jin D-X, He J-F, Luo X-G, Zhang T-C. Hypoglycemic effect of Hypericum attenuatum Choisy extracts on type 2 diabetes by regulating glucolipid metabolism and modulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods*. 2019/01/01/ 2019;52:479-491. doi:https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.031
708. Lv Y, Hao J, Liu C, ve ark. Anti-diabetic effects of a phenolic-rich extract from Hypericum attenuatum Choisy in KK-Ay mice mediated through AMPK /PI3K/Akt/GSK3β signaling and GLUT4, PPARγ, and PPARα expression. *Journal of Functional Foods*. 2019/10/01/ 2019;61:103506. doi:https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103506
709. Jin DX, He JF, Zhang KQ, Luo XG, Zhang TC. alpha-Glucosidase Inhibition Action of Major Flavonoids Identified from Hypericum Attenuatum Choisy and Their Synergistic Effects. *Chem Biodivers*. Oct 2021;18(10):e2100244. doi:10.1002/cbdv.202100244
710. Ma J-Z, Yang L-X, Shen X-L, ve ark. Effects of Traditional Chinese Medicinal Plants on Anti-insulin Resistance Bioactivity of DXMS-Induced Insulin Resistant HepG2 Cells. *Natural Products and Bioprospecting*. 2014;4(4):197-206. doi:10.1007/s13659-014-0028-0
711. Guillen Quispe Y, Hwang S, Wang Z, Zuo G, Lim S. Screening In Vitro Targets Related to Diabetes in Herbal Extracts from Peru: Identification of Active Compounds in Hypericum laricifolium Juss. by Offline High-Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2512. doi:10.3390/ijms18122512
712. Akyüz S, Kurt-Celep İ, İnan Y, Özdemir OE, Celep E, Yesilada E. In vitro evaluation of the bioactivity and bioaccessibility of Hypericum olympicum L. *South African Journal of Botany*. 2021/11/01/ 2021;142:316-324. doi:10.1016/j.sajb.2021.06.043
713. Faraji N, Ganji A, Heshami N, ve ark. Hypolipidemic effects of Hypericum Scabrum extract on the serum lipid profile and obesity in high-fat diet fed rats. *Hum Antibodies*. 2021;29(1):55-61. doi:10.3233/HAB-200430
714. Zarei MA, (MSc)1 AMAA. The Inhibitory Activity of α-Glucosidase in Methanol Extract of Some Antidiabetic Medicinal Plants in Sulaymaniyah Province. 2023;doi:10.22088/jbums.25.1.288
715. Garcia-de la Cruz L, Galvan-Goiz Y, Caballero-Caballero S, Zamudio S, Alfaro A, Navarrete A. Hypericum silenoides Juss. and Hypericum philonotis Cham. & Schlecht. extracts: in-vivo hypolipidaemic and weight-reducing effects in obese rats. *J Pharm Pharmacol*. Apr 2013;65(4):591-603. doi:10.1111/jphp.12015

716. Zhou H-M, Ye Y-S, Jiang N-N, ve ark. Adipogenesis Inhibitory Activity of Hypersampsone P from Hypericum subsessile. *Natural Products and Bioprospecting*. 2020;10(3):163-170. doi:10.1007/s13659-020-00245-1
717. Wang J, Wang N, Yao X, Ishii R, Kitanaka S. Inhibitory activity of Chinese herbal medicines toward histamine release from mast cells and nitric oxide production by macrophage-like cell line, RAW 264.7. *Journal of Natural Medicines*. 2006;60(1):73-77. doi:10.1007/s11418-005-0010-6
718. Lee YY, Yang WK, Han JE, ve ark. Hypericum ascyron L. extract reduces particulate matter-induced airway inflammation in mice. *Phytother Res*. Mar 2021;35(3):1621-1633. doi:10.1002/ptr.6929
719. Jin D-X, He J-F, Zhang K-Q, Luo X-G, Zhang T-C. EtOAc extract of H. attenuatum Choisy inhibits inflammation by suppressing the NF-κB and MAPK pathways and modulating the gut microbiota. *Phytomedicine*. 2019/04/01/ 2019;57:292-304. doi:https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.037
720. Perazzo FF, Lima LM, Padilha MdM, Rocha LM, Sousa PJC, Carvalho JCT. Anti-inflammatory and analgesic activities of Hypericum brasiliense (Willd) standardized extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008;18(3)doi:10.1590/s0102-695x2008000300002
721. Rabanal RM, Bonkanka CX, Hernandez-Perez M, Sanchez-Mateo CC. Analgesic and topical anti-inflammatory activity of Hypericum canariense L. and Hypericum glandulosum Ait. *J Ethnopharmacol*. Jan 15 2005;96(3):591-6. doi:10.1016/j.jep.2004.10.013
722. Farcas AD, Mot AC, Zagrean-Tuza C, ve ark. Remarkable rutin-rich Hypericum capitatum extract exhibits anti-inflammatory effects on turpentine oil-induced inflammation in rats. *BMC Complement Altern Med*. Oct 29 2019;19(1):289. doi:10.1186/s12906-019-2680-8
723. Crockett SL, Wenzig EM, Kunert O, Bauer R. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from Hypericum empetrifolium. *Phytochem Lett*. Apr 15 2008;1(1):37-43. doi:10.1016/j.phytol.2007.12.003
724. Trovato A, Raneri E, Kouladis M, Tzakou O, Taviano MF, Galati EM. Anti-inflammatory and analgesic activity of Hypericum empetrifolium Willd. (Guttiferae). *Il Farmaco*. 2001/07/01/ 2001;56(5):455-457. doi:https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01061-8
725. Haarberg KMK, Wymore Brand MJ, Ramer-Tait AE, ve ark. Oral administration of an ethanolic extract of Hypericum gentianoides attenuates spontaneous colitis in mdr1a-/- mice. *Functional Foods in Health and Disease*. 2016;6(5):246. doi:10.31989/ffhd.v6i5.253
726. Perinbam K, Mahendrakumar M, Seeni S. Hypericin, an anthraquinone derivative of Hypericum hookerianum wight and Arn. (Hypericaceae) of Palni Hills, South India, exhibits anti-inflammatory property in lipopolysaccharide — stimulated raw 264.7 macrophages. *Pharmacognosy Magazine*. 2018;14(56):378. doi:10.4103/pm.pm_485_17
727. El-Seedi HR, Ringbom T, Torssell K, Bohlin L. Constituents of Hypericum laricifolium and their cyclooxygenase (COX) enzyme activities. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. Dec 2003;51(12):1439-40. doi:10.1248/cpb.51.1439
728. Li YN, Zeng YR, Yang J, ve ark. Chemical constituents from the flowers of Hypericum monogynum L. with COX-2 inhibitory activity. *Phytochemistry*. Jan 2022;193:112970. doi:10.1016/j.phytochem.2021.112970

729. Duan Y, Sun W, Li Y, ve ark. Spirohypertones A and B as potent antipsoriatics: Tumor necrosis factor-alpha inhibitors with unprecedented chemical architectures. *Acta Pharm Sin B*. Jun 2024;14(6):2646-2656. doi:10.1016/j.apsb.2024.02.002
730. Abdel-Salam OM. Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of Hypericum perforatum in rats. *ScientificWorldJournal*. Aug 8 2005;5(1):586-95. doi:10.1100/tsw.2005.78
731. Pabuçcuoğlu A, Konyalıoğlu S, Baş M, Meral GE. The in vitro effects of Hypericum species on human leukocyte myeloperoxidase activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003/07/01/ 2003;87(1):89-92. doi:https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00117-X
732. Huang N, Rizshsky L, Hauck C, Nikolau BJ, Murphy PA, Birt DF. Identification of anti-inflammatory constituents in Hypericum perforatum and Hypericum gentianoides extracts using RAW 264.7 mouse macrophages. *Phytochemistry*. 2011/11/01/ 2011;72(16):2015-2023. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.07.016
733. Stolz ED, Müller LG, Antonio CB, ve ark. Determination of pharmacological interactions of uliginosin B, a natural phloroglucinol derivative, with amitriptyline, clonidine and morphine by isobolographic analysis. *Phytomedicine*. 2014/10/15/ 2014;21(12):1684-1688. doi:https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.08.009
734. Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Hernández-Pérez M, Rabanal RM. Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of Hypericum reflexum L. fil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;107(1):1-6. doi:10.1016/j.jep.2006.01.032
735. Abiye A, Tadesse W, Assefa S, Hailu A. Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of hydro-alcoholic leaf extract of Hypericum revolutum in Mice. *International Journal of Biomedical Research*. 2019;10(03):e5071.
736. M. Vincent O, M. Joseph ON, E. Simon M, A. Gervason M, Onyancha M. Jared Oa. Safety, Analgesic, and Anti-Inflammatory Effects of Aqueous and Methanolic Leaf Extracts of Hypericum revolutum subsp. keniense. *International Journal of Innovative Science and Research Technology (IJISRT)*. 2024;9(3):3005-3015. doi:10.38124/ijisrt/IJISRT24MAR1443
737. Zdunić G, Gođevac D, Milenković M, Šavikin K, Menković N, Petrović S. Anti-inflammatory and Gastroprotective Properties of Hypericum Richeri Oil Extracts. *Natural Product Communications*. 2010;5(8):1934578X1000500. doi:10.1177/1934578x1000500814
738. Li Y, Wang M, Su J, ve ark. Hypersampsonone H attenuates ulcerative colitis via inhibition of PDE4 and regulation of cAMP/PKA/CREB signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. Feb 15 2024;128:111490. doi:10.1016/j.intimp.2024.111490
739. Lin Y, Su J, Wang M, Li Y, Zhao Z, Sun Z. Hypericumsampsonii attenuates inflammation in mice with ulcerative colitis via regulation of PDE4/PKA/CREB signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. Oct 5 2022;296:115447. doi:10.1016/j.jep.2022.115447
740. Wang M, Li Y, Su J, Bai J, Zhao Z, Sun Z. Protective effects of 4-geranyloxy-2,6-dihydroxybenzophenonel on DSS-induced ulcerative colitis in mice via regulation of cAMP/PKA/CREB and NF-kappaB signaling pathways. *Phytother Res*. Apr 2023;37(4):1330-1345. doi:10.1002/ptr.7689
741. Mansour S, Djebli N, Ozkan EE, Mat A. In vivo antiinflammatory activity and chemical composition of Hypericum scabroides. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014/09/01/ 2014;7:S514-S520. doi:https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60283-2

742. Yeşilada E, Sezik E, Fujita T, Tanaka S, Tabata M. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. *Phytotherapy Research*. 2006;7(3):263-265. doi:10.1002/ptr.2650070313
743. El-Hawary S, Ahmed FA, Sheashea M, Ezzat MI. Antiinflammatory and antioxidant activity of Hypericum sinaicum Boiss. growing widely in Egypt. *Nat Prod Res*. Jun 2022;36(11):2913-2916. doi:10.1080/14786419.2021.1931191
744. Ad'hiah AH, Ibraheem RM, Abbood KW. Modulation of cytokine production from cultured mononuclear cells of leukemia patients by Hypericum triquetrifolium Turra methanolic extract. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences*. 2018;25(1):13-19. doi:10.1080/25765299.2018.1449413
745. Ozturk B, Apaydin S, Goldeli E, Ince I, Zeybek U. Hypericum triquetrifolium Turra. extract exhibits antiinflammatory activity in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002/05/01/ 2002;80(2):207-209. doi:https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00044-2
746. Saad B, Abouatta BS, Basha W, ve ark. Hypericum triquetrifolium—Derived Factors Downregulate the Production Levels of LPS-Induced Nitric Oxide and Tumor Necrosis Factor-αin THP-1 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:1-7. doi:10.1093/ecam/nen056
747. B S, Wh E. Hypericum triquetrifolium Extracts Modulate IL-6, IL-10 and TNF-Ã□Â± Protein and mRNA Expression in LPS-Activated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and THP-1-Derived Macrophages. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2016;01(s3)doi:10.4172/2167-0412.S3-004
748. Galati EM, Contartese G, Miceli N, ve ark. Antiinflammatory and antioxidant activity of Hypericum rumeliacum Boiss. subsp. apollinis (Boiss. & Heldr.) Robson & Strid methanol extract. *Phytother Res*. Jun 2008;22(6):766-71. doi:10.1002/ptr.2360
749. Li X-M, Luo X-G, Li K, ve ark. Difference in protective effects of three structurally similar flavonoid glycosides from Hypericum ascyron against H2O2-induced injury in H9c2 cardiomyoblasts. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(4):5423-5428. doi:10.3892/mmr.2015.4080
750. Li CMJ. Study of Hypericum attenuatum Choisy and Salvia miltiorrhiza extracts and compatibility on myocardial ischemia in mice. *Амурский медицинский журнал*. 2013;(4):83-86.
751. Shah S, Mohan M, Kasture S, Ballero M, Maxia A, Sanna C. Protective effect ofHypericum hircinumon doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Natural Product Research*. 2013;27(16):1502-1507. doi:10.1080/14786419.2012.724409
752. Checkouri E, Ramin-Mangata S, Diotel N, ve ark. Protective Effects of Medicinal Plant Decoctions on Macrophages in the Context of Atherosclerosis. *Nutrients*. Jan 19 2021;13(1)doi:10.3390/nu13010280
753. Hakimoğlu F, Kızıl G, Kanay Z, Kızıl M, Isı H. The effect of ethanol extract of Hypericum lysimachioides on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis*. 2007/05/01/ 2007;192(1):113-122. doi:https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.013
754. Abdallah HM, Timraz NZ, Ibrahim SRM, ve ark. Nitric-Oxide-Mediated Vasodilation of Bioactive Compounds Isolated from Hypericum revolutum in Rat Aorta. *Biology (Basel)*. Jun 17 2021;10(6):541. doi:10.3390/biology10060541
755. Timraz NZ, El-Bassossy HM, Ibrahim SRM, ve ark. Vasodilating effect of Hypericum revolutum (Vahl) (Clusiaceae) methanol extract in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2022;20(5):1003-1007. doi:10.4314/tjpr.v20i5.17

756. APAYDIN Ş, GÖLDELİ E, KARAMENDERES C, MERAL G, ZEYBEK U, TUĞLULAR I. *Hypericum triquetrifolium* Turra. Ekstresinin sıçan aorta düz kası kontraksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 2001;19(1):24-30.
757. Mustafa Y, Maulood K. Protective Effect of Hypericum Triquetrifolium Aqueous Extract on Biochemical and Histopathological Parameters in Hyperlipidemic Male Rats. *Kirkuk University Journal-Scientific Studies*. 2019;14(4):63-88. doi:10.32894/kujss.2019.14.4.5
758. Ari F, Aztopal N, Erkisa M, Celikler S, Sahin S, Ulukaya E. Nonapoptotic cell death induced by Hypericum species on cancer cells. *The European Research Journal*. 2017;doi:10.18621/eurj.292460
759. Aztopal N, Erkisa M, Celikler S, Ulukaya E, Ari F. Antigrowth and Apoptosis Inducing Effects of Hypericum Olympicum L
. and Hypericum Adenotrichum
Spach. on Lung Cancer Cells In Vitro
: Involvement of DNA Damage. *Journal of Food Biochemistry*. 2016;40(4):559-566. doi:10.1111/jfbc.12248
760. Biljali S, Momekov G, Nedialkov P, ve ark. In vitro investigation of the antiproliferative and proapoptotic effects of hyperatomarin – a bicyclic prenylated acylphloroglucinol from Hypericum annulatum Moris subsp. annulatum against human tumor and endothelial cells. *journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research*. 2012;1(1)doi:10.7243/2050-120x-1-6
761. Biljali S, Nedialkov P, Zheleva-Dimitrova D, Kitanov G, Momekova D, Momekov G. Cytotoxic Effects and Multidrug Resistance Modulation by Five Benzophenones and a Xanthone Isolated fromHypericum AnnulatumMoris SUBSP.Annulatum. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014;27(1):3561-3568. doi:10.5504/bbeq.2012.0129
762. Ma W, Ren F, Yan X, Wang X, Wu T, Li N. Cytotoxic and anti-inflammatory constituents from roots of Hypericum beanii and the antitumor potential under the view of cancer-related inflammation. *Fitoterapia*. Jan 2024;172:105745. doi:10.1016/j.fitote.2023.105745
763. AydemİR İ, Ozkan O, Savran A. The effects of Hypericum crenulatum polysaccharides on the proliferation of cancer cells. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;3(1):1-6. doi:10.33713/egetbd.647464
764. Qiu D, Zhou M, Lin T, ve ark. Cytotoxic Components from Hypericum elodeoides Targeting RXRalpha and Inducing HeLa Cell Apoptosis through Caspase-8 Activation and PARP Cleavage. *J Nat Prod*. May 24 2019;82(5):1072-1080. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00680
765. Caldeira GI, Zhang G, Gouveia LP, Videira M, Serrano R, Silva O. Hypericum foliosum Quality Botanical and Chemical Markers and In Vitro Antioxidant and Anticancer Activities. *Plants (Basel)*. Mar 1 2023;12(5):1087. doi:10.3390/plants12051087
766. Öcal A, Eroğlu HE. In vitro cytogenetic effects of Hypericum heterophyllum in human peripheral blood lymphocytes. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2012;7(1)doi:10.3329/bjp.v7i1.10119
767. Öcal A, Eroğlu HE. Genotoxic Effects of Hypericum heterophyllum Vent. in Human Lymphocytes Cultures. 2012;

768. Zhuang Q, Li J, Chen Y, ve ark. Ethyl acetate extract of Hypericum japonicum induces apoptosis via the mitochondria-dependent pathway in vivo and in vitro. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(4):4851-4858. doi:10.3892/mmr.2015.4086
769. Zhang H-B, Lu P, Cao W-B, Zhang Z-H, Meng X-L. The effect-enhancing and toxicity-reducing activity of Hypericum japonicum Thunb. extract in murine liver cancer chemotherapy. *Molecular and Clinical Oncology*. 2013;1(2):395-399. doi:10.3892/mco.2012.52
770. Zhang R, Ji Y, Morcol T, ve ark. UPLC-QTof-MS chemical profiling and characterization of antiproliferative and anti-inflammatory compounds from seven Hypericum species in China. *Industrial Crops and Products*. 2021/12/01/ 2021;173:114156. doi:10.1016/j.indcrop.2021.114156
771. Moiselaa MMM, Brelb O, Bourdyb G, ve ark. XANTHONES FROM Hypericum laricifolium Juss., AND THEIR ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY AGAINST HEP3B CELLS. *Rev Soc Quím Perú*. 2018;84:4.
772. Chandrasekhar HR, Raj PV, Rao JV, Udupa N. Anticancer activity of Hypericum mysorense. IEEE; 2009:1-3.
773. G M, N R, C S, K S, P A. Anticancer activity of leaves extract of Hypericum mysorense L. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2020;9(6):172-175. doi:10.22271/phyto.2020.v9.i6c.12877
774. Ali M, Arfan M, Zaman K, ve ark. Antiproliferative activity and chemical constituents of Hypericum oblongifolium. 2011;
775. Balikci N, Sarimahmut M, Ari F, ve ark. Toxicity assessment of Hypericum olympicum subsp. olympicum L. on human lymphocytes and breast cancer cell lines. *J Appl Biomed*. Mar 2020;18(1):18-25. doi:10.32725/jab.2020.002
776. Guefack M-GF, Damen F, Mbaveng AT, ve ark. Cytotoxic Constituents of the Bark ofHypericum roeperianumtowards Multidrug-Resistant Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/4314807
777. Guclu G, Tas A, Tulimat M, Eruygur N, Silig Y. Anticancer Activity of Water and Methanol Extracts of Hypericum scabrum L. on Different Cancer Cell Lines. *Notulae Scientia Biologicae*. 2019;11(4):333-336. doi:10.15835/nsb11410597
778. Guefack MF, Talukdar D, Mukherjee R, ve ark. Hypericum roeperianum bark extract suppresses breast cancer proliferation via induction of apoptosis, downregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling cascade and reversal of EMT. *J Ethnopharmacol*. Jan 30 2024;319(Pt 1):117093. doi:10.1016/j.jep.2023.117093
779. Bender O, Llorent-Martinez EJ, Zengin G, ve ark. Integration of in vitro and in silico perspectives to explain chemical characterization, biological potential and anticancer effects of Hypericum salsugineum: A pharmacologically active source for functional drug formulations. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197815. doi:10.1371/journal.pone.0197815
780. Chen Q, Di L, Zhang Y, Li N. Chemical constituents with cytotoxic and anti-inflammatory activity in Hypericum sampsonii and the antitumor potential under the view of cancer-related inflammation. *J Ethnopharmacol*. Sep 15 2020;259:112948. doi:10.1016/j.jep.2020.112948
781. Zeng J-Z, Sun D-F, Wang L, ve ark. Hypericum sampsonii induces apoptosis and nuclear export of retinoid X receptor-alpha. *Carcinogenesis*. 2006;27(10):1991-2000.
782. Şeker Karatoprak G, Yücel Ç, Kaytan HÇ, İlgün S, Köngül Şafak E, Koşar M. Antioxidant and Cytotoxic Activities of Aerial and Underground Parts of Hypericum

Scabrum L. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*. 2019;43(5):2107-2113. doi:10.1007/s40995-019-00717-1
783. Al-Anee RS, Al-Ani EH, Mousa ZS. Cytotoxic Activity of Hypericum triquetrifolium Turra Methanolic Extract Against Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev*. Oct 1 2023;24(10):3599-3603. doi:10.31557/APJCP.2023.24.10.3599
784. Mahajna S, Kadan S, Tietel Z, ve ark. In Vitro Evaluation of Chemically Analyzed Hypericum Triquetrifolium Extract Efficacy in Apoptosis Induction and Cell Cycle Arrest of the HCT-116 Colon Cancer Cell Line. *Molecules*. Nov 15 2019;24(22)doi:10.3390/molecules24224139
785. Šmelcerović A, Šmelcerović Ž, Tomović K, Kocić G, Đorđević A. Secondary metabolites of Hypericum L. species as xanthine oxidase inhibitors. *Acta facultatis medicae Naissensis*. 2017;34(4):275-281.
786. Sekeroglu N, Karaoglan M, Gezici S, ve ark. Variation in the composition of the essential oils, hypericin and mineral elements in aerial parts, stem and flower of Hypericum capitatum (CHOISY) growing in Turkey with oxidative DNA damage protective activity. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2018:67-77.
787. da Conceicao AO, von Poser GL, Barbeau B, Lafond J. Hypericum caprifoliatum and Hypericum connatum affect human trophoblast-like cells differentiation and Ca(2+) influx. *Asian Pac J Trop Biomed*. May 2014;4(5):367-73. doi:10.12980/APJTB.4.2014C1100
788. Wang N, Li P, Wang Y, ve ark. Hepatoprotective effect of Hypericum japonicum extract and its fractions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008/02/28/ 2008;116(1):1-6. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.031
789. Li X, Liu S, Zhai Y, ve ark. In vitro screening for compounds from Hypericum longistylum with anti-pulmonary fibrosis activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019/11/15/ 2019;29(22):126695. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126695
790. Shi Z, Zhao X, Song F, ve ark. Prenyllongnols A-D, New Prenylated Acylphloroglucinols that Fight Concanavalin A-Induced Autoimmune Hepatitis. *J Agric Food Chem*. Nov 22 2023;71(46):17801-17809. doi:10.1021/acs.jafc.3c05245
791. Senturk H. The protective effect of Hypericum origanifolium in experimental renal ischemia/reperfusion injury in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;7(33):2306-2312. doi:10.5897/ajpp11.581
792. Salem MB, Morsi EA, El-Wakil EA, Lakkany NME, shousha TA, Hady HA. HPLC fingerprinting/GC-MS analysis, and efficacy of Hypericum perforatum against cisplatin-induced hepato-renal toxicity in mice with insights into the TXNIP/NLRP3 pathway. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2023;13(9):37-47. doi:10.7324/japs.2023.6683
793. Kwon J, Oh KS, Cho SY, ve ark. Estrogenic Activity of Hyperforin in MCF-7 Human Breast Cancer Cells Transfected with Estrogen Receptor. *Planta Med*. Nov 2016;82(16):1425-1430. doi:10.1055/s-0042-112594
794. Roman I, Cristescu M, PUICĂ C. EFFECTS OF HYPERICUM PERFORATUM AND HYPERICUM MACULATUM EXTRACTS ADMINISTRATION ON SOME MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RAT LIVER INTOXICATED WITH ALCOHOL. *Studia Universitatis Vasile Goldis Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)*. 2011;21(2)
795. Nabavi SF, Nabavi SM, Moghaddam AH, Mahdavi MR, Ebrahmzadeh MA. Nephroprotective effect of aqueous extract of aerial parts of<i>Hypericum

scabrum</i>L. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2012;94(4):779-785. doi:10.1080/02772248.2012.671329
796. ÇEtİK Yildiz S, KeskİN C, ŞAhİNtÜRk V, Ayhanci A. Investigation of uroprotective effects of seed methanol extracts of Hypericum triquetrifolium Turra. on cyclophosphamide-induced bladder hemorrhagic cystitis and nephrotoxicity in Wistar albino rats. Wistar albino sıçanlarında Hypericum triquetrifolium Turra. tohum metanol ekstraktlarının siklofosfamid-nedenli mesane hemorajik sistiti ve nefrotoksisitesi üzerine üroprotektif etkilerinin incelenmesi. *Cukurova Medical Journal*. December 2020;45(4):1361-1371. doi:10.17826/cumj.730817
797. Yıldız SÇ, Keskin C, Şahintürk V, ve ark. Molecular docking analysis and anti-apoptotic activity of Hypericum triquetrifolium Turra (St. John's-wort) in Cyclophosphamide-induced lung injury. Research Square Platform LLC; 2022.
798. Yıldız SÇ, Keskin C, Şahintürk V, Ayhancı A. The protective and antiapoptotic effects of Hypericum triquetrifolium Turra against cyclophosphamide-induced lung injury in rats: in vitro evaluation. *The European Research Journal*. 2024;10(2):157-165.
799. Yildiz SC, Keskin C, Sahintürk V, Ayhanci A. A Histopathological, Immunohistochemical and Biochemical Investigation on the in vitro Antioxidant, Myeloprotective, Hematoprotective and Hepatoprotective Effects of Hypericum triquetrifolium Seed Extract Against Cyclophosphamide-Induced Toxicity. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2019;62doi:10.1590/1678-4324-2019180345
800. Izgi A, Türkoğlu M, Akyıldırım B, Çelen S, Çelik N. Investigation of the gene expression levels of 5 α-reductase, VEGF and IL-1α in HaCaT cells after the application of a botanical extract. *Am J Dermatol Venereol*. 2014;3:23-9.
801. Ozkan EE. *Drosanthe Ve Taeniocarpium Seksiyonlarina Ait Bazi Endemik Hypericum Türlerinin Kimyasal Bileşimi Ve Biyolojik Aktivite Yönünden İncelenmesi*. Istanbul Üniversitesi; 2011.
802. Council of E, European Directorate for the Quality of M, Healthcare. *European pharmacopoeia 8.0 : published in accordance with the Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia*. 8th ed. European treaty series; no 50. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe; 2014.
803. Cirak C, Seyis F. Phenolic constituents of six Hypericum species from Türkiye and their chemotaxonomic relevance. *South African Journal of Botany*. 2023/08/01/ 2023;159:596-604. doi:10.1016/j.sajb.2023.06.056
804. Kimáková K, Kimáková A, Idkowiak J, ve ark. Phenotyping the genus Hypericum by secondary metabolite profiling: emodin vs. skyrin, two possible key intermediates in hypericin biosynthesis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2018;410(29):7689-7699. doi:10.1007/s00216-018-1384-0
805. Dall'Acqua S, Ak G, Sinan KI, ve ark. Hypericum triquetrifolium and H. neurocalycinum as Sources of Antioxidants and Multi-Target Bioactive Compounds: A Comprehensive Characterization Combining In Vitro Bioassays and Integrated NMR and LC-MS Characterization by Using a Multivariate Approach. *Front Pharmacol*. 2021;12:660735. doi:10.3389/fphar.2021.660735
806. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. *American journal of enology and viticulture*. 1977;28(1):49-55.
807. Moreno MaIN, Isla MaI, Sampietro AR, Vattuone MA. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *J Ethnopharmacol*. 2000;71(1-2):109-114.
808. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*. 1958;181:1199-1200.

809. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*. 1999;26(9-10):1231-1237.
810. Apak R, Guclu K, Ozyurek M, Karademir SE. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *J Agric Food Chem*. Dec 29 2004;52(26):7970-81. doi:10.1021/jf048741x
811. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Jr., Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. Jul 1961;7(2):88-95. doi:10.1016/0006-2952(61)90145-9
812. Hearing VJ, Jiménez M. Mammalian tyrosinase—the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *International Journal of Biochemistry*. 1987;19(12):1141-1147.
813. Schmidt JS, Lauridsen MB, Dragsted LO, Nielsen J, Staerk D. Development of a bioassay-coupled HPLC-SPE-ttNMR platform for identification of α-glucosidase inhibitors in apple peel (Malus × domestica Borkh.). *Food Chemistry*. 2012;135(3):1692-1699. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.075
814. Declercq A. VET04: performance standards for antimicrobial susceptibility testing of bacteria isolated from aquatic animals. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing of bacteria isolated from aquatic animals*. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
815. Galgiani JN. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard*. National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
816. Kara EM, Bayrak N, Yıldırım H, Yıldız M, Celik BO, Tuyun AF. Chlorinated plastoquinone analogs that inhibit Staphylococcus epidermidis and Candida albicans growth. *Folia Microbiologica*. 2020;65:785-795.
817. Balintova M, Brunakova K, Petijova L, Cellarova E. Targeted metabolomic profiling reveals interspecific variation in the genus Hypericum in response to biotic elicitors. *Plant Physiol Biochem*. Feb 2019;135:348-358. doi:10.1016/j.plaphy.2018.12.024
818. Kurt D, Caliskan O, Odabas MS, Radusiene J, Cirak C. Modeling the Altitudinal Variation in Secondary Metabolite Contents of Hypericum orientale from Turkey. Original Article. *International Biological and Biomedical Journal*. 2018;4(4):199-205.
819. Kucharíková A, Kimáková K, Janfelt C, Čellárová E. Interspecific variation in localization of hypericins and phloroglucinols in the genus Hypericum as revealed by desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging. *Physiologia Plantarum*. 2016;157(1):2-12. doi:10.1111/ppl.12422
820. Pirbalouti AG, Rahnama G, Malekpoor F, Broujeni HR. Variation in antibacterial activity and phenolic content of Hypericum scabrum L. populations. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(17):4119-4125.
821. Hosni K, Msaada K, Ben Taârit M, Marzouk B. Phenological variations of secondary metabolites from Hypericum triquetrifolium Turra. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2011/02/01/ 2011;39(1):43-50. doi:https://doi.org/10.1016/j.bse.2011.01.001
822. Ayan AK, ÇAmaŞ N, Ivanauskas L, Janulis V, Radusiene J, ÇIrak C. Phenolic constituents of Hypericum triquetrifolium Turra (Guttiferae) growing in Turkey: variation among populations and plant parts. *Turkish Journal of Biology*. 2011;doi:10.3906/biy-1002-36

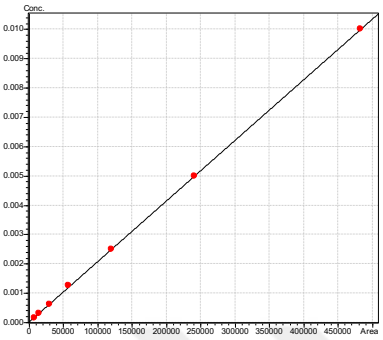
823. Maggi F, Tirillini B, Vittori S, Sagratini G, Papa F. Chemical Composition and Seasonal Variation ofHypericum hircinumL. subsp.majus(Aiton) N. Robson Essential Oil. *Journal of Essential Oil Research*. 2010;22(5):434-443. doi:10.1080/10412905.2010.9700366
824. AI-Rifaee M, Aburjai T, HaddadJ N. Hypericin from Hypericum triquetrifoliu11l in wild and under cultivation: variation revealed by genetic distance. 2010;
825. Toker Z. Variation of total hypericin, phenolic and flavonoid compounds inHypericum triquetrifoliumduring its phenological cycle. *Pharmaceutical Biology*. 2009;47(4):285-288. doi:10.1080/13880200802578983
826. Bagdonaite E, Janulis V, Ivanauskas L, Labokas J. Variation in contents of hypericin and flavonoids inHypericum maculatum(Hypericaceae) from Lithuania. *Acta Botanica Hungarica*. 2009;51(3-4):237-244. doi:10.1556/ABot.51.2009.3-4.1
827. Cirak C, Radusiene J, Arslan B. Variation of bioactive substances in Hypericum montbretii during plant growth. *Nat Prod Res*. Feb 15 2008;22(3):246-52. doi:10.1080/14786410701642623
828. Mártonfi P, Repčák M, Zanvit P. Secondary metabolites variation in Hypericum maculatum and its relatives. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2006;34(1):56-59. doi:10.1016/j.bse.2005.07.008
829. Ersoy E. *Uludağ'da Yetişen Üç Hypericum Türünün Kimyasal Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Araştırmalar*. İstanbul Üniversitesi; 2019.
830. Çırak C, Radušienė J, Janulis V, Ivanauskas L. Secondary Metabolites of Hypericum confertum and their Possible Chemotaxonomic Significance. *Natural Product Communications*. 2010;5(6):1934578X1000500. doi:10.1177/1934578x1000500615
831. Smelcerovic A, Spiteller M, Ligon AP, Smelcerovic Z, Raabe N. Essential oil composition of Hypericum L. species from Southeastern Serbia and their chemotaxonomy. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2007/02/01/ 2007;35(2):99-113. doi:https://doi.org/10.1016/j.bse.2006.09.012
832. Fitzgerald PJ, Hale PJ, Ghimire A, Watson BO. Repurposing Cholinesterase Inhibitors as Antidepressants? Dose and Stress-Sensitivity May Be Critical to Opening Possibilities. *Front Behav Neurosci*. 2020;14:620119. doi:10.3389/fnbeh.2020.620119
833. Baber MA, Crist CM, Devolve NL, Patrone JD. Tyrosinase Inhibitors: A Perspective. *Molecules*. Jul 30 2023;28(15):5762. doi:10.3390/molecules28155762
834. Fernandes MS, Kerkar S. Microorganisms as a source of tyrosinase inhibitors: a review. *Annals of Microbiology*. 2017;67(4):343-358. doi:10.1007/s13213-017-1261-7
835. Chang TS. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int J Mol Sci*. May 26 2009;10(6):2440-2475. doi:10.3390/ijms10062440
836. Zolghadri S, Bahrami A, Hassan Khan MT, ve ark. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):279-309. doi:10.1080/14756366.2018.1545767
837. Westman EC. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Front Nutr*. 2021;8:707371. doi:10.3389/fnut.2021.707371
838. Mei J, Li Y, Niu L, ve ark. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Transl Neurodegener*. Aug 9 2024;13(1):41. doi:10.1186/s40035-024-00431-y
839. Dirir AM, Daou M, Yousef AF, Yousef LF. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. *Phytochem Rev*. 2022;21(4):1049-1079. doi:10.1007/s11101-021-09773-1

840. Orita T, Chogahara S, Okuda M, Sakao K, Miyata T, Hou DX. Extraction Efficiency and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activities of Green Tea Catechins by Different Infusion Methods. *Foods*. Jul 6 2023;12(13):2611. doi:10.3390/foods12132611
841. Dholakia N, Rolston KV, Ho DH, LeBlanc B, Bodey GP. Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 1994;38(4):848-52. doi:10.1128/AAC.38.4.848
842. Mataraci Kara E, Ozbek Celik B. Investigation of the effects of various antibiotics against Klebsiella pneumoniae biofilms on in vitro catheter model. *Journal of Chemotherapy*. 2018;30(2):82-88.
843. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8:1-10.
844. Lappin-Scott HM, Costerton JW. *Microbial Biofilms*. Cambridge University Press; 2003.
845. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. Sep 2002;8(9):881-90. doi:10.3201/eid0809.020063

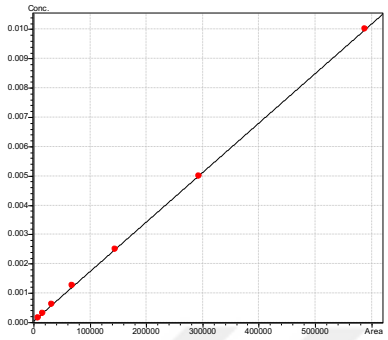
HAM VERİLER

HPLC Analizine Ait Ham Veriler

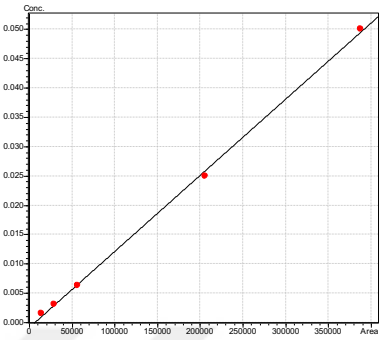
Standart Maddelerin Kalibrasyon Eğrileri



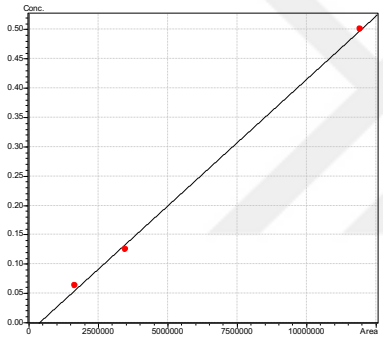
Hiperisin



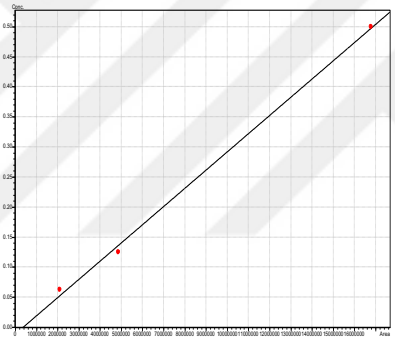
Psödohiperisin



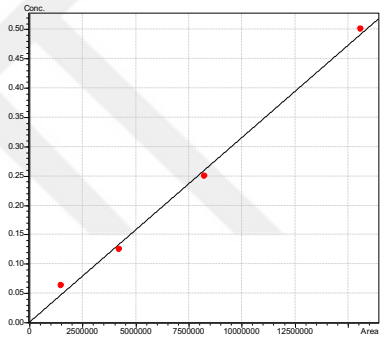
Hiperforin



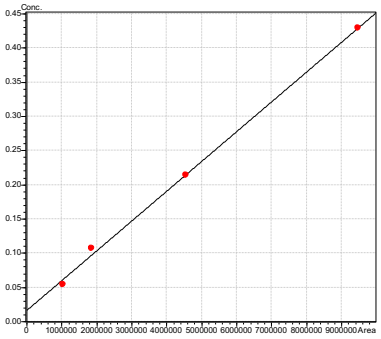
Amentoflavon



Kempferol



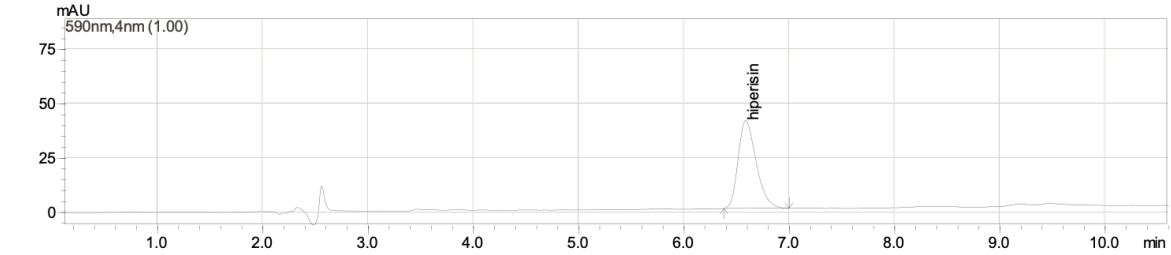
Rosmarinik Asit



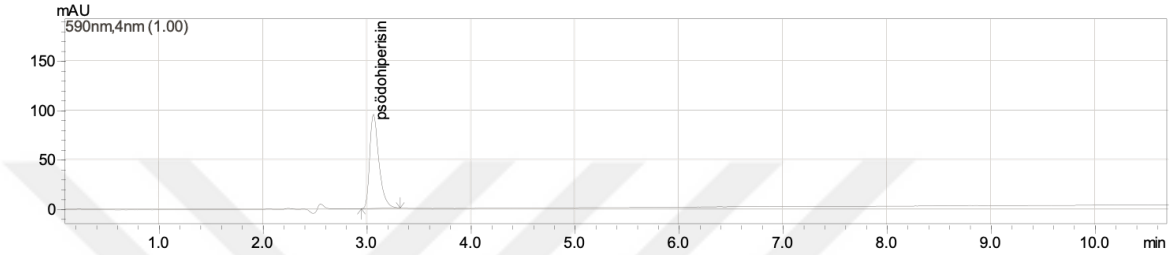
Kersitrin

Ekstrelerin ve Şahit Maddelerin HPLC Analizine İlişkin Kromatogramları

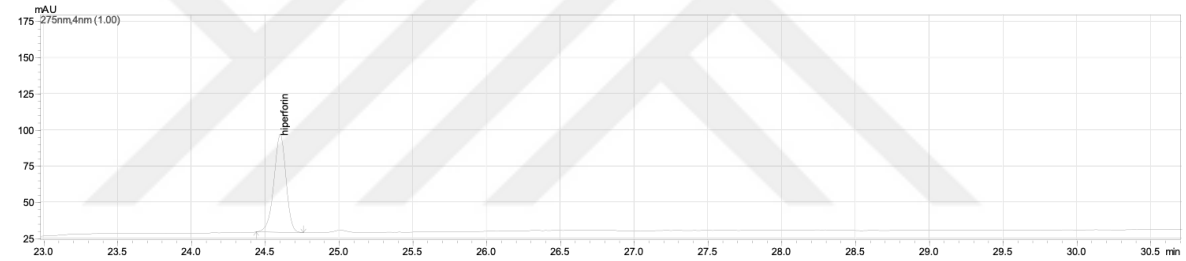
Hiperisin



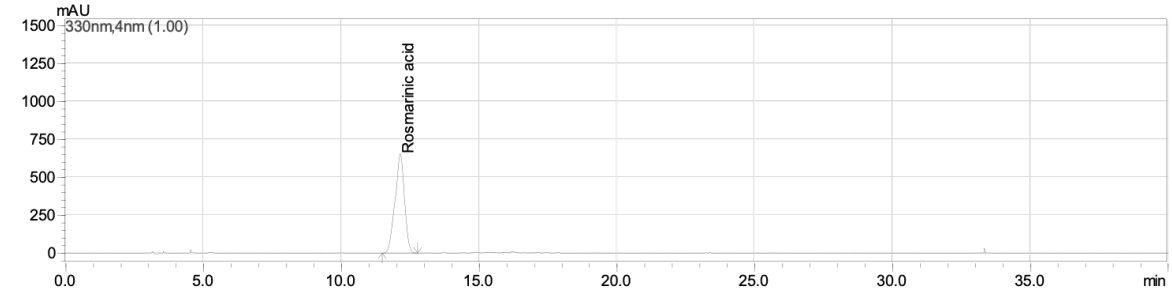
psödohiperisin



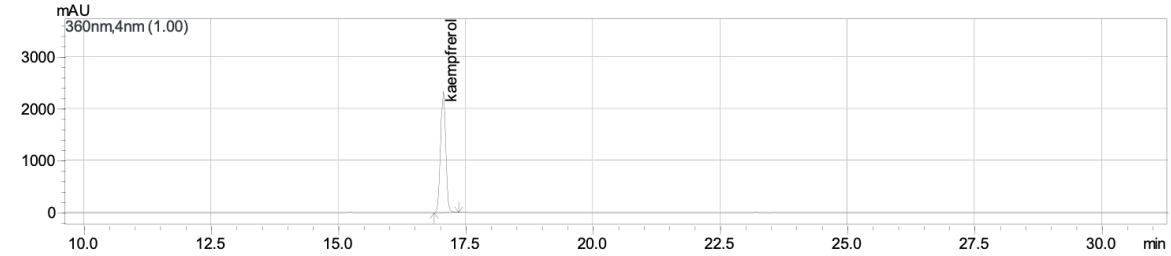
hiperforin



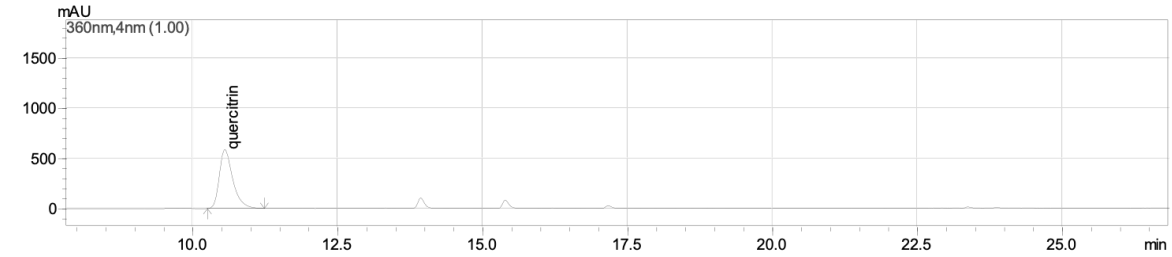
Rosmarinik asit



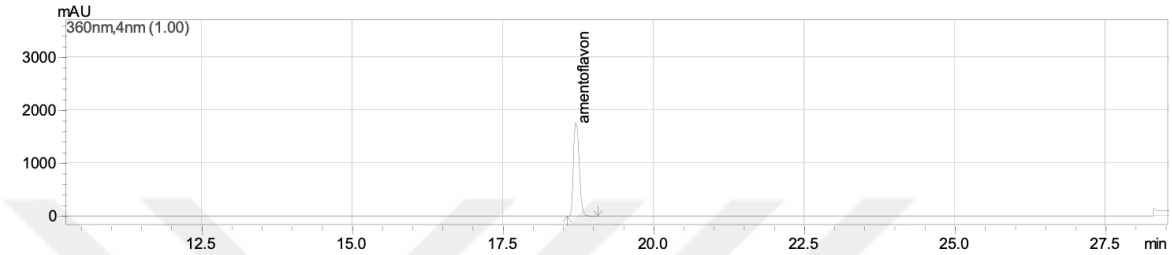
Kempferol



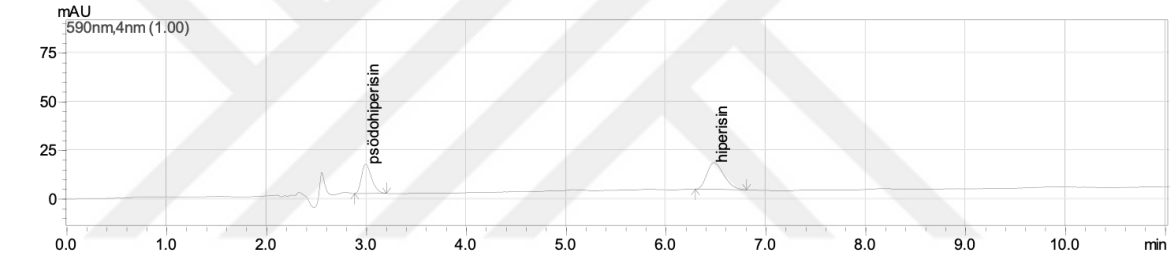
Kersitrin

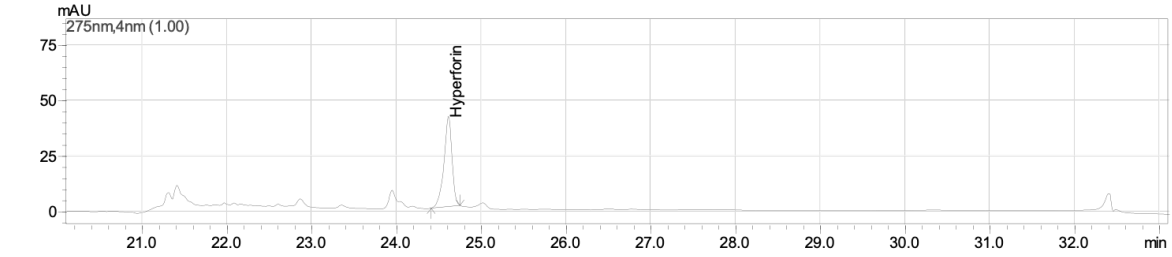


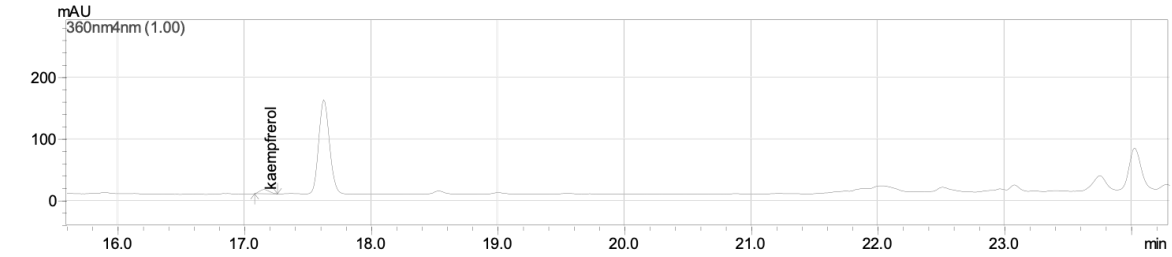
Amentoflavon

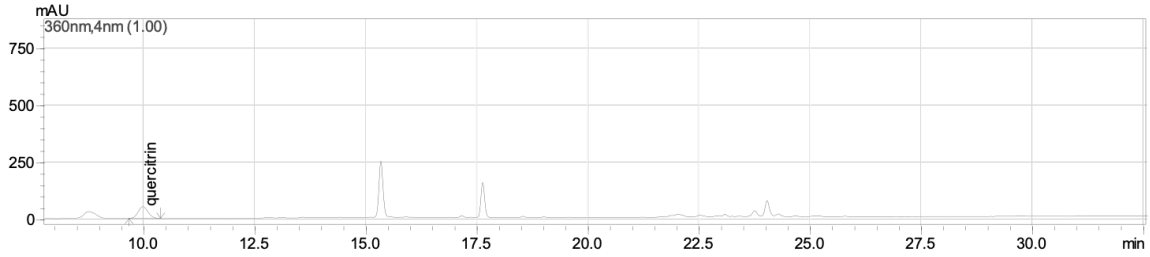


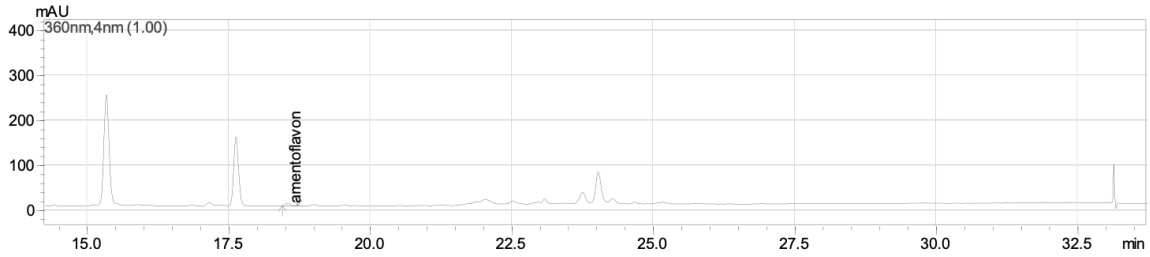
HP-1



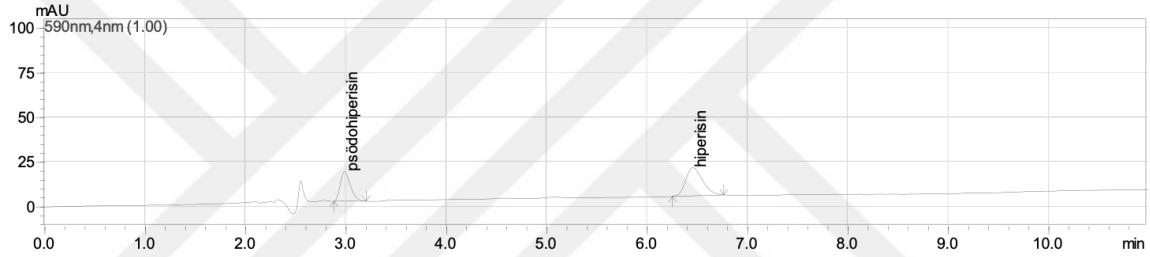


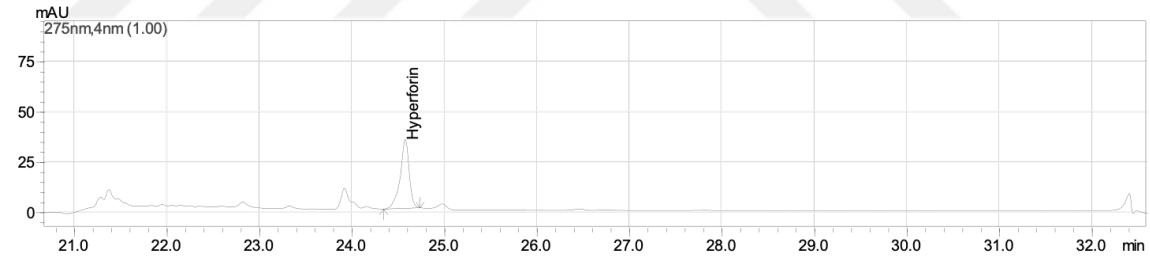


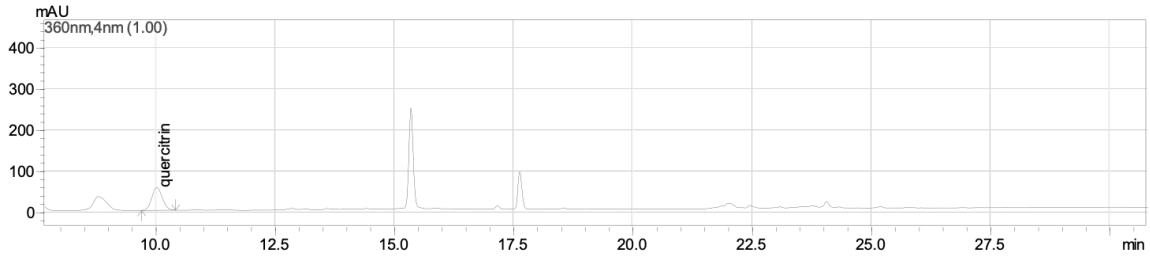

mAU
360nm,4nm (1.00)
750
500
250
0
quercitrin
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
min

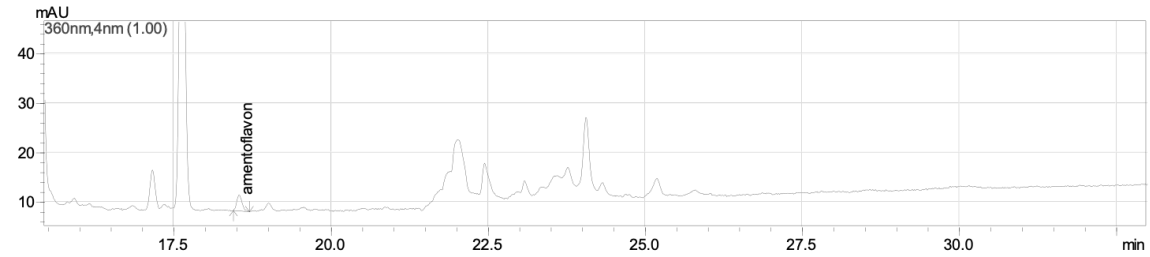

mAU
360nm,4nm (1.00)
400
300
200
100
0
amentoflavon
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
min

HP-2

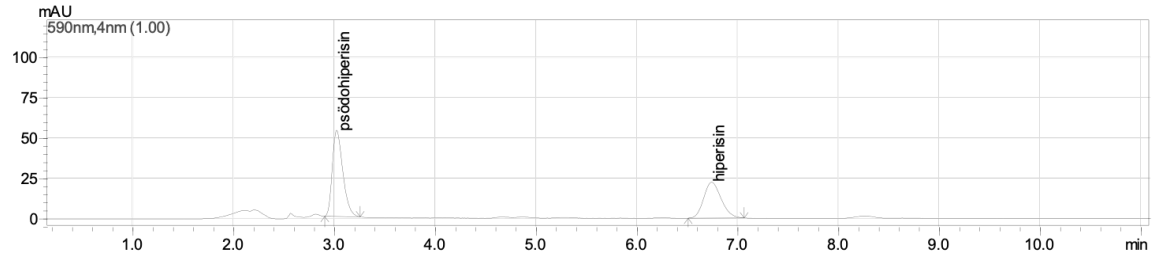

mAU
590nm,4nm (1.00)
100
75
50
25
0
psödohiperisin
hiperisin
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
min

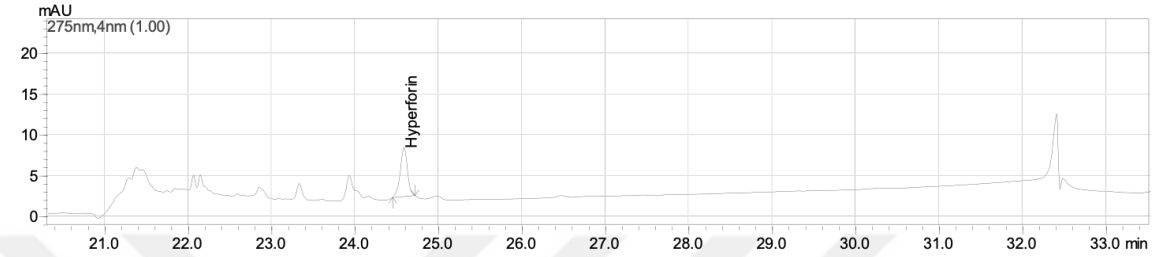

mAU
275nm,4nm (1.00)
75
50
25
0
Hyperforin
21.0
22.0
23.0
24.0
25.0
26.0
27.0
28.0
29.0
30.0
31.0
32.0
min

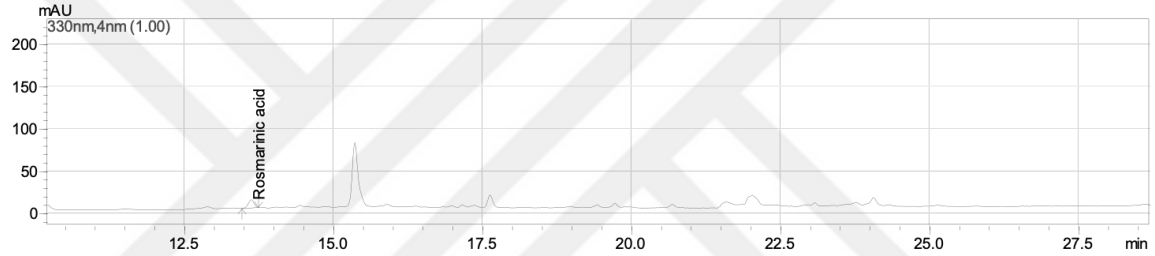

mAU
360nm,4nm (1.00)
400
300
200
100
0
quercitrin
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
min

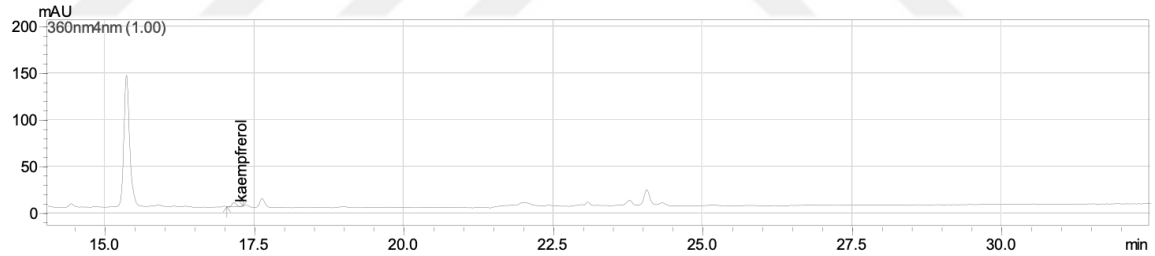

mAU
360nm,4nm (1.00)
40
30
20
10
amentoflavon
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
min

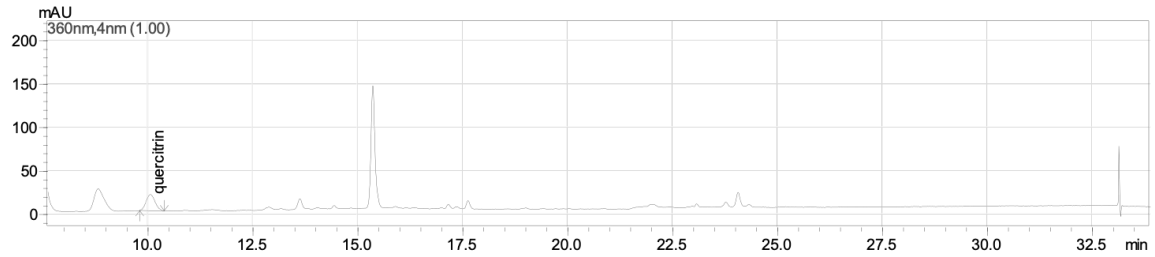
HP-3

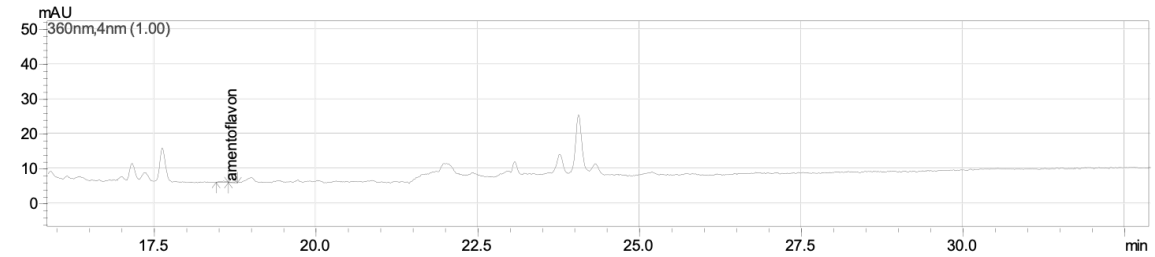

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
100
75
50
25
0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
min


mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
20
15
10
5
0
21.0
22.0
23.0
24.0
25.0
26.0
27.0
28.0
29.0
30.0
31.0
32.0
33.0 min

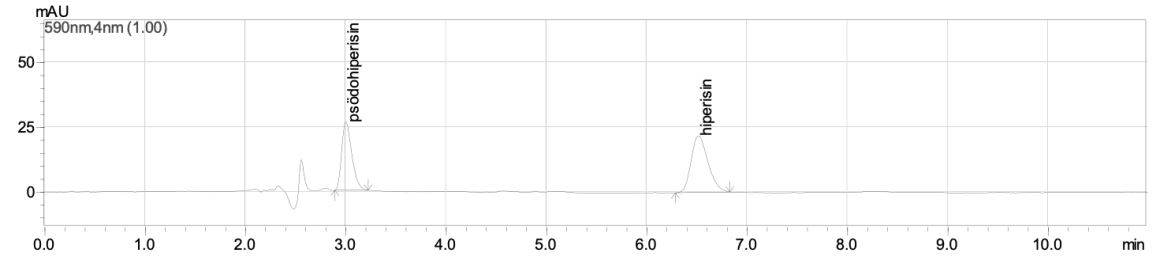

mAU
330nm,4nm (1.00)
Rosmarinic acid
200
150
100
50
0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
min

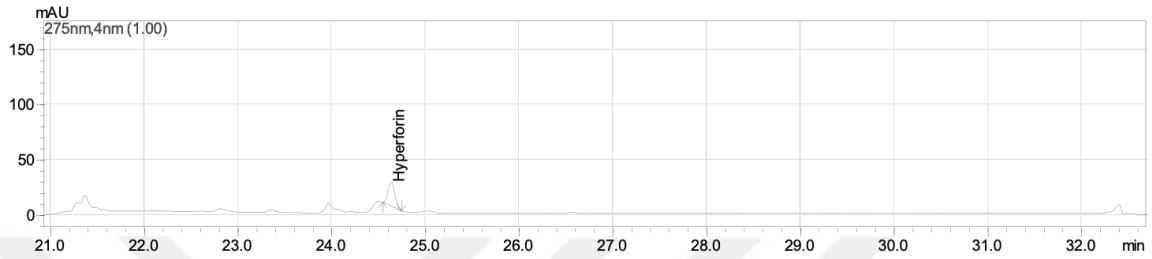

mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
200
150
100
50
0
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
min


mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
200
150
100
50
0
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
min

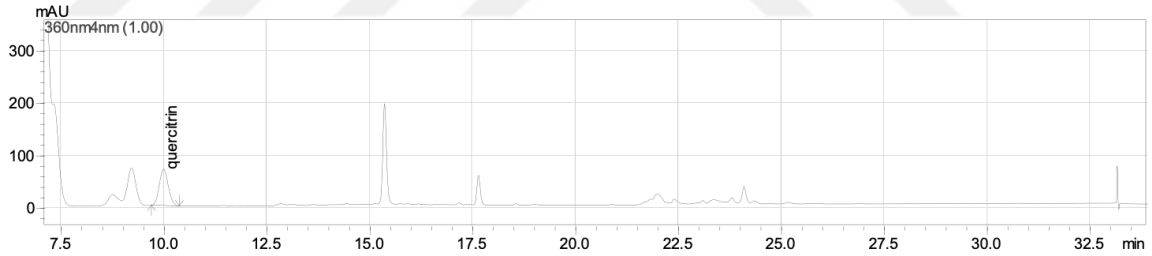

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
50
40
30
20
10
0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
min

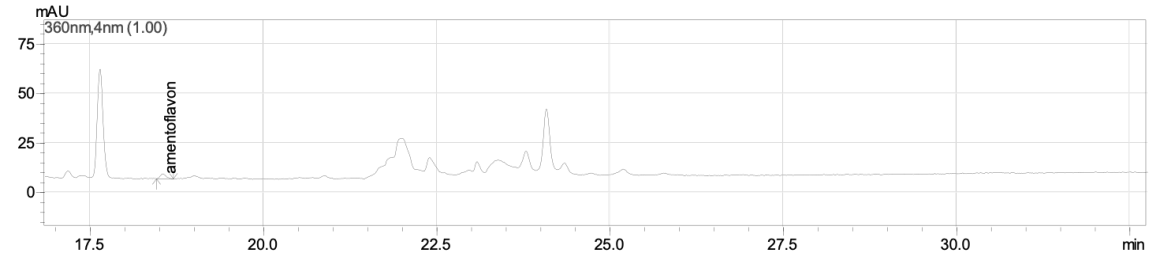
HP-4


mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
50
25
0
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
min

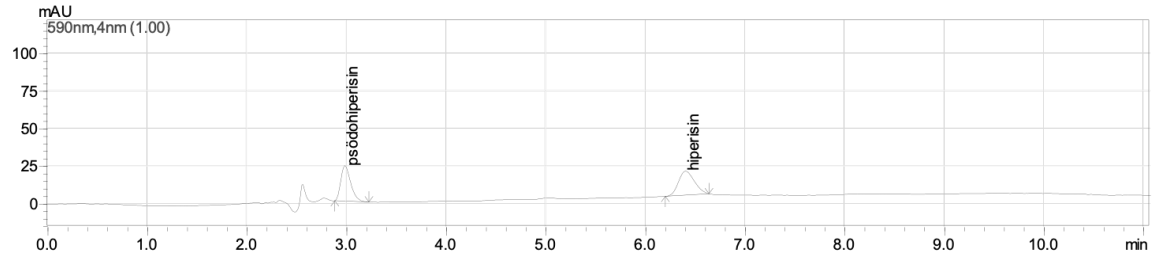

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
150
100
50
0
21.0
22.0
23.0
24.0
25.0
26.0
27.0
28.0
29.0
30.0
31.0
32.0
min

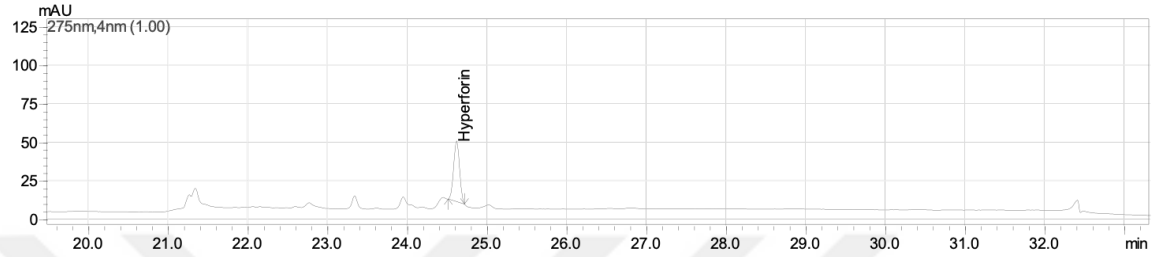

mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
300
200
100
0
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
min

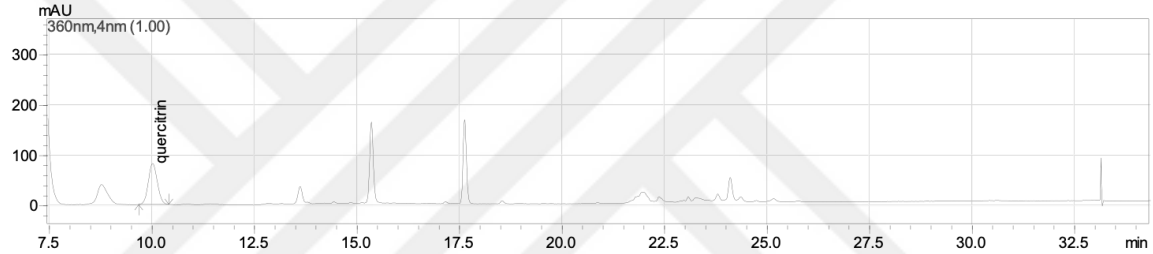

mAU
360nm4nm (1.00)
quercitrin
300
200
100
0
7.5
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
min

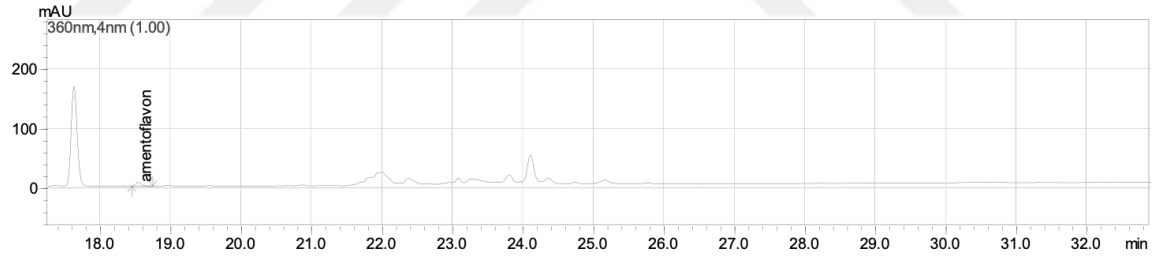

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
75
50
25
0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
min

HP-5

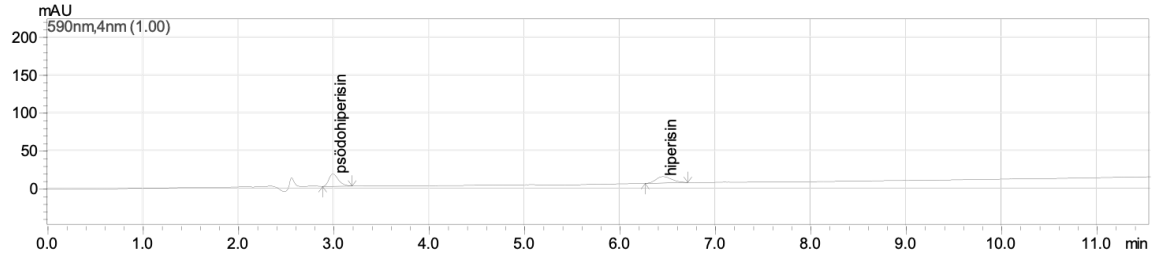

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

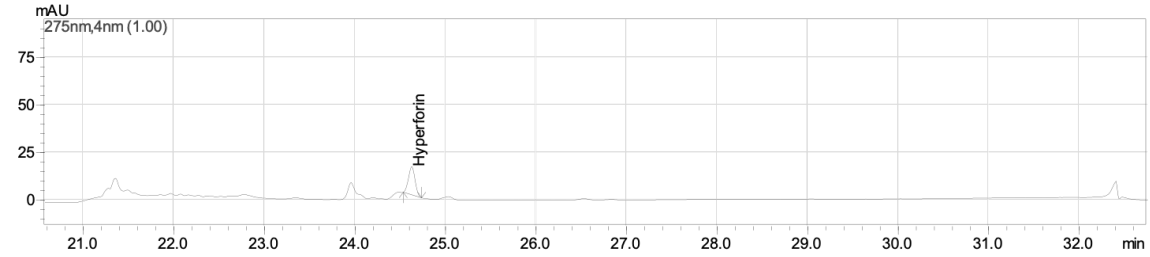

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

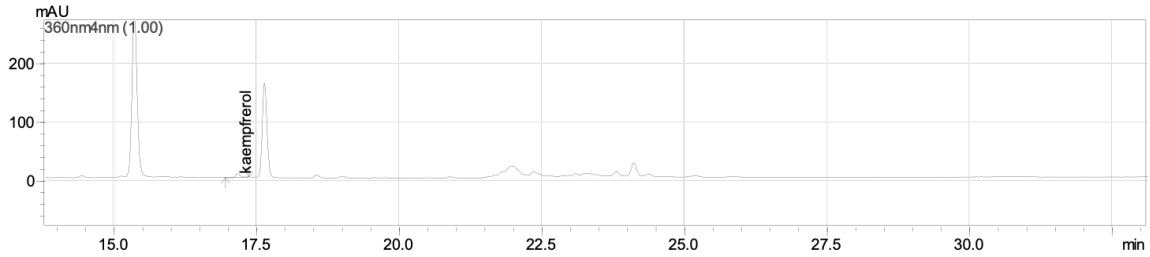

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min


mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

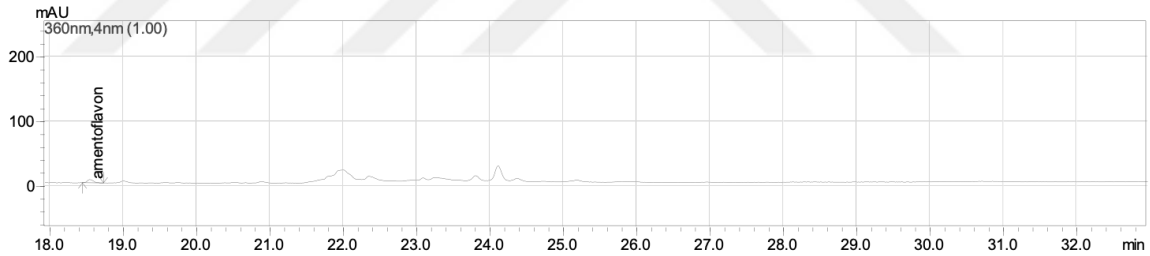
HP-6


mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

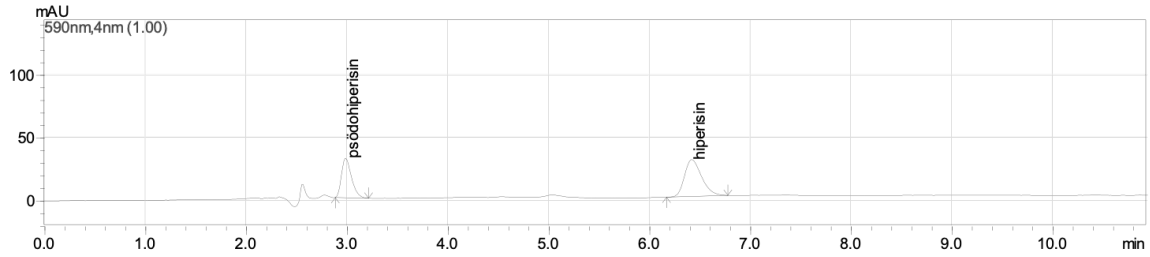

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

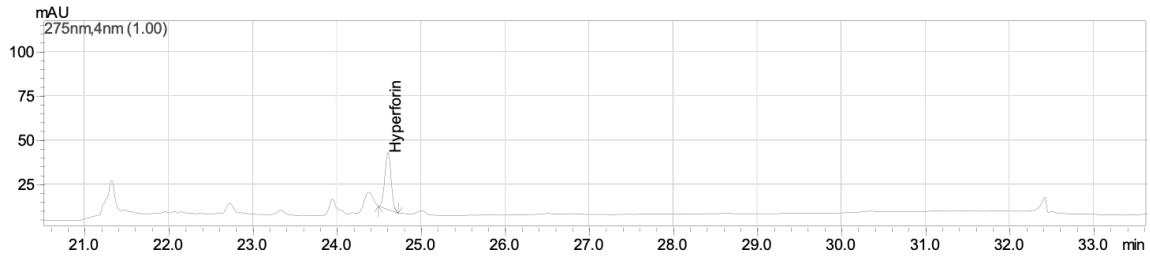

mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
min

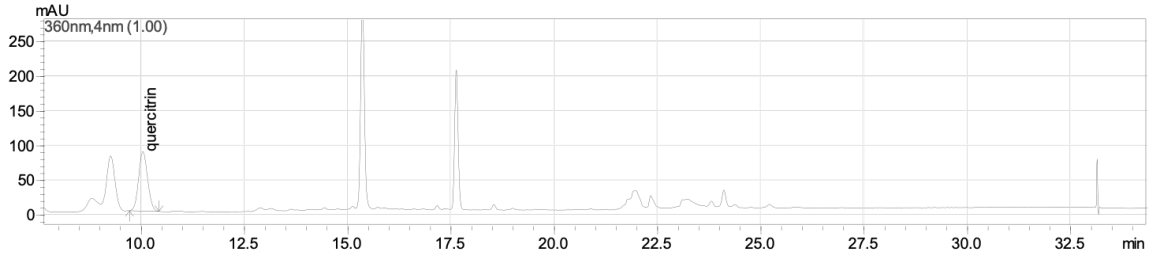

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

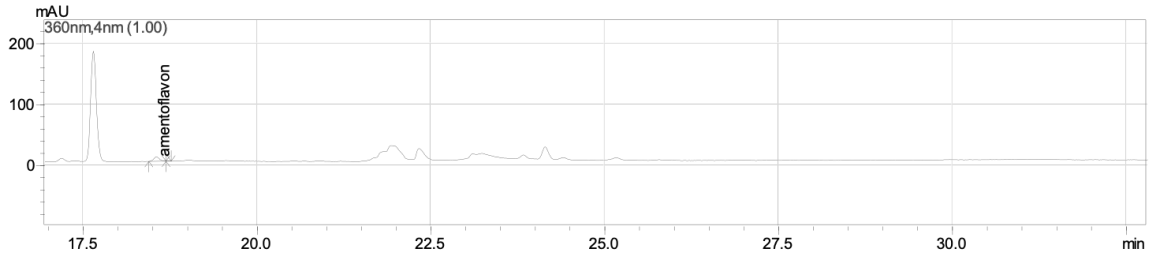

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HP-7

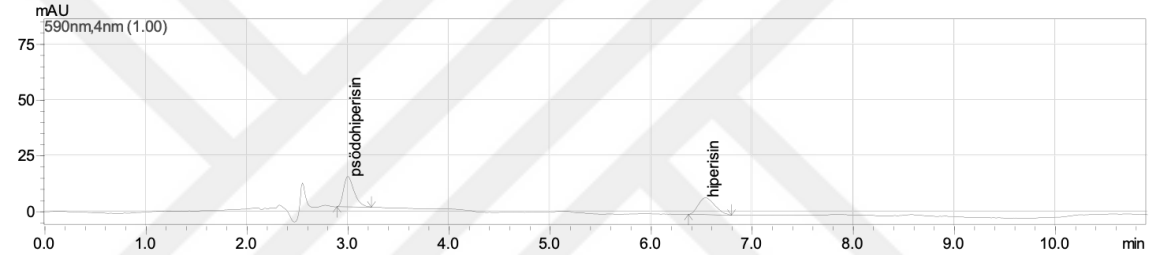

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

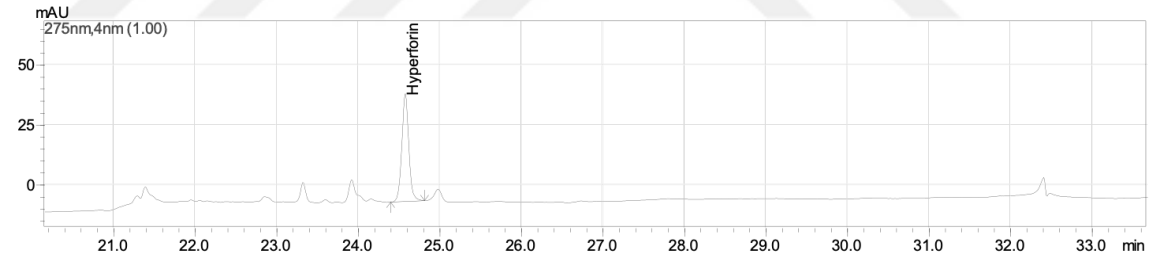

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

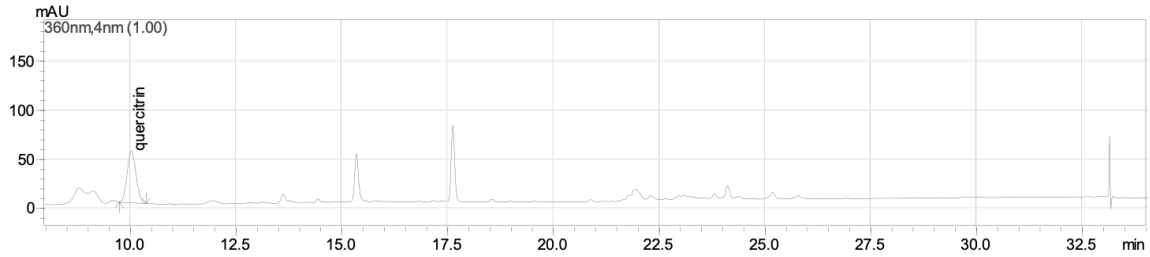

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

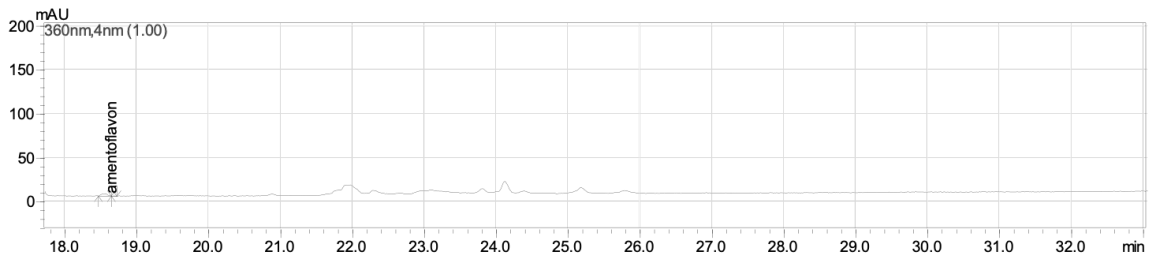

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HP-8

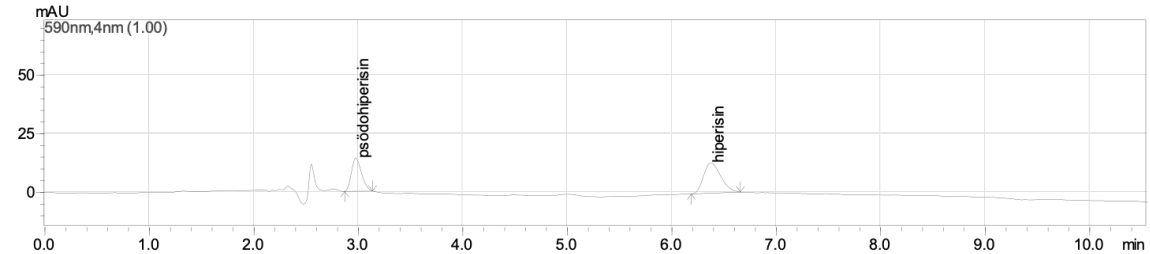

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

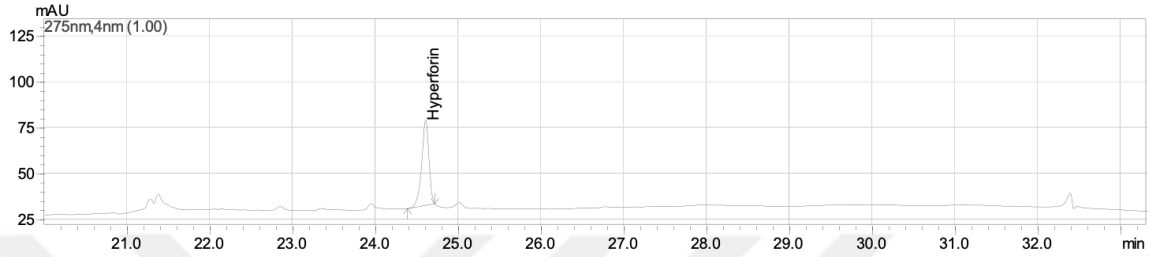

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

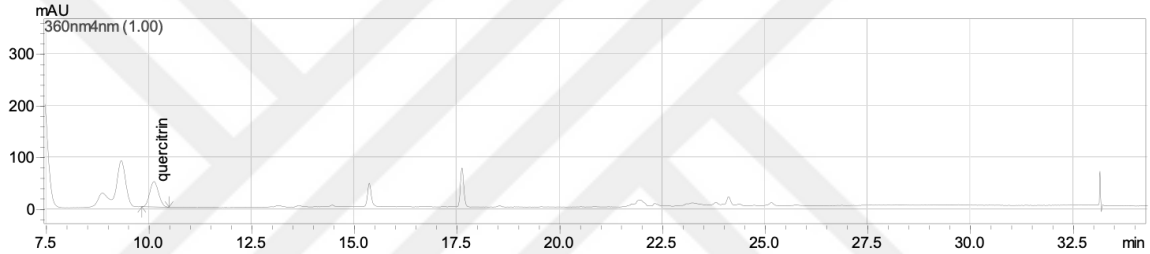

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

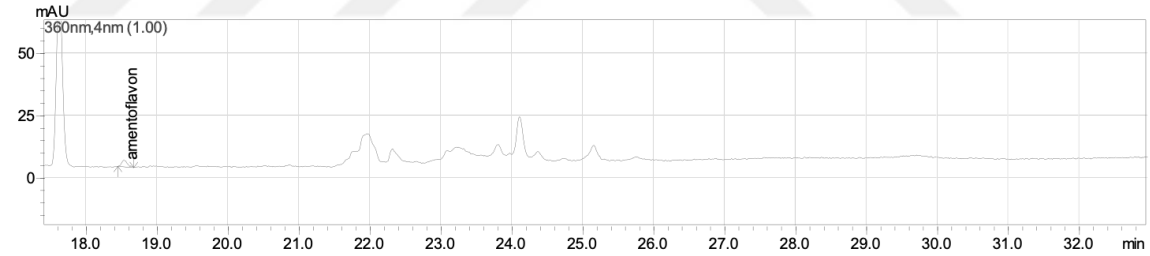

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HP-9

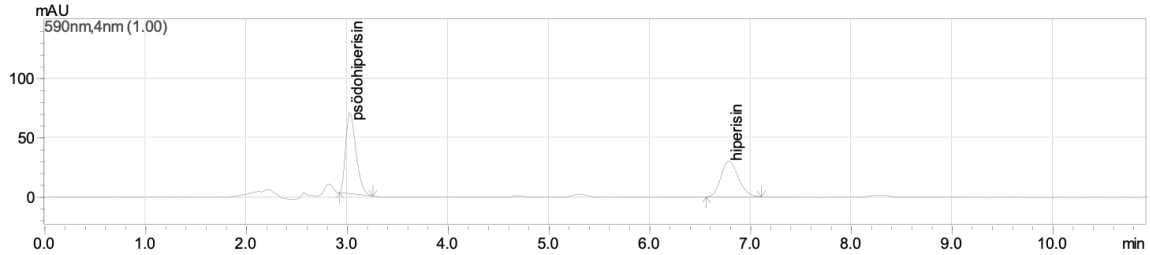

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 min

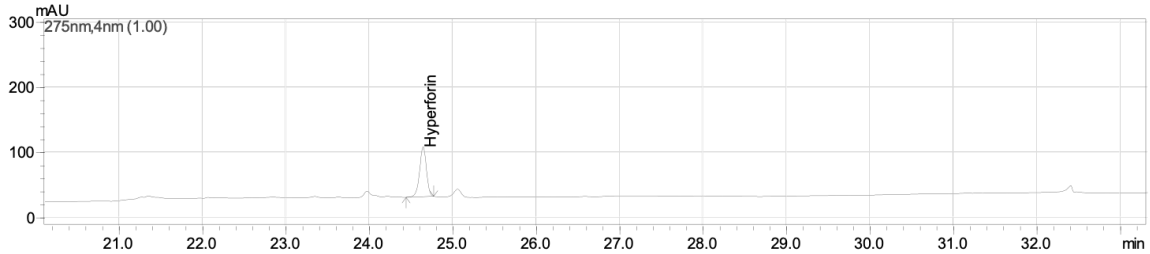

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
21.0 22.0 23.0 24.0 25.0 26.0 27.0 28.0 29.0 30.0 31.0 32.0 min

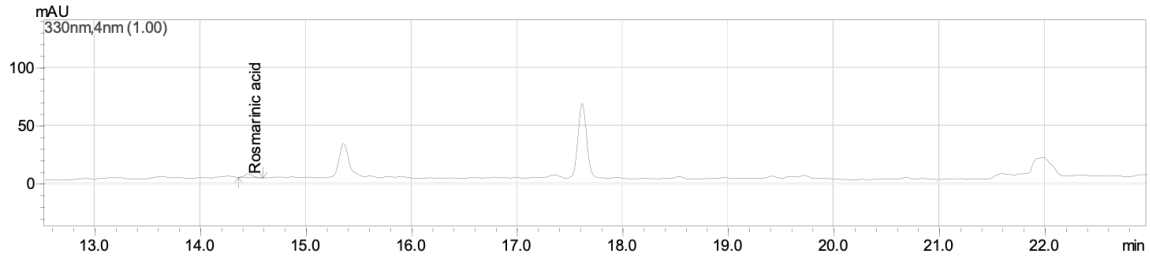

mAU
360nm4nm (1.00)
quercitrin
7.5 10.0 12.5 15.0 17.5 20.0 22.5 25.0 27.5 30.0 32.5 min


mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
18.0 19.0 20.0 21.0 22.0 23.0 24.0 25.0 26.0 27.0 28.0 29.0 30.0 31.0 32.0 min

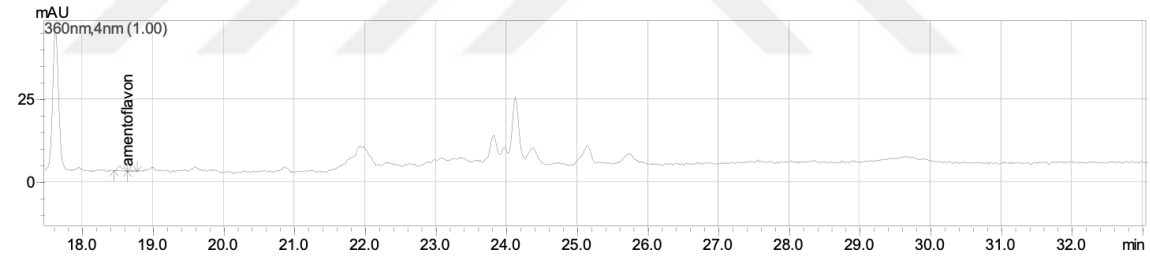
HP-10


mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 min

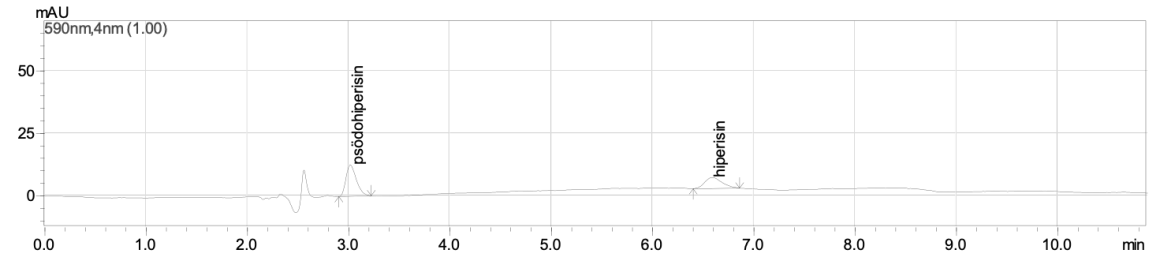

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

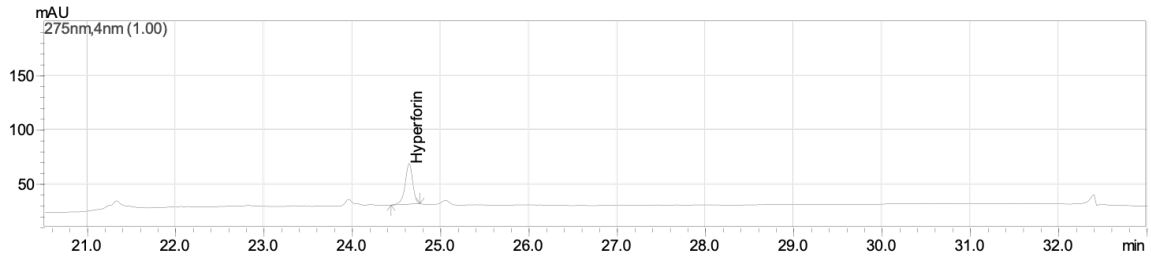

mAU
330nm,4nm (1.00)
Rosmarinic acid
min

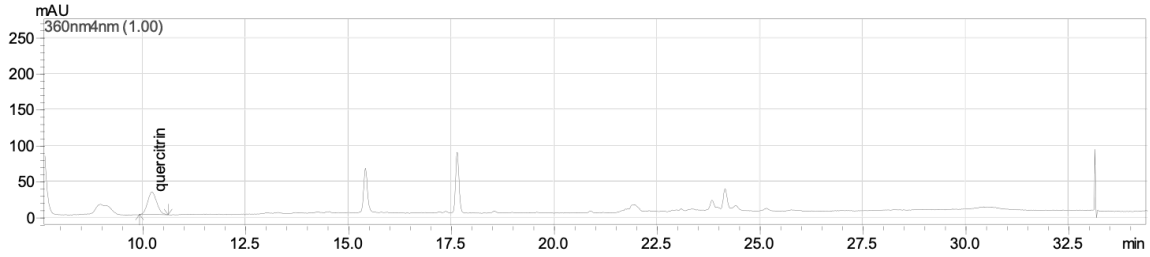

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

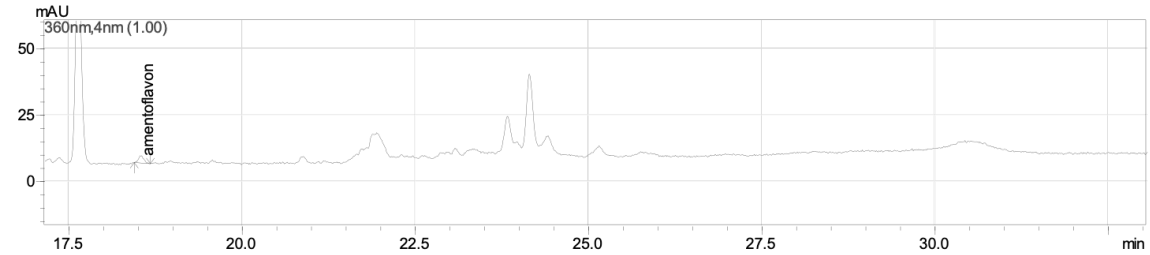

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HP-11

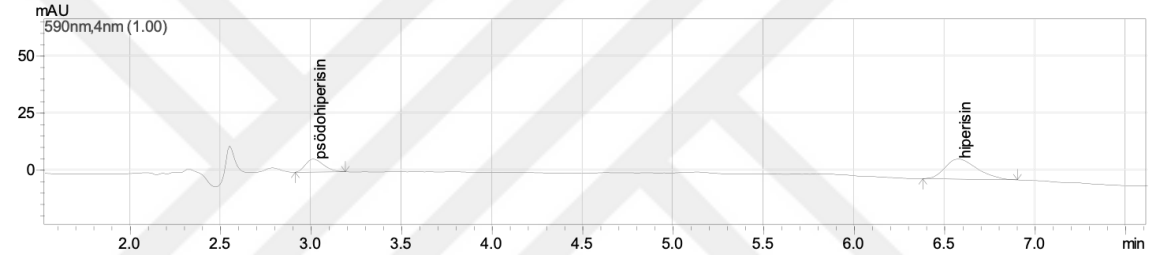

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

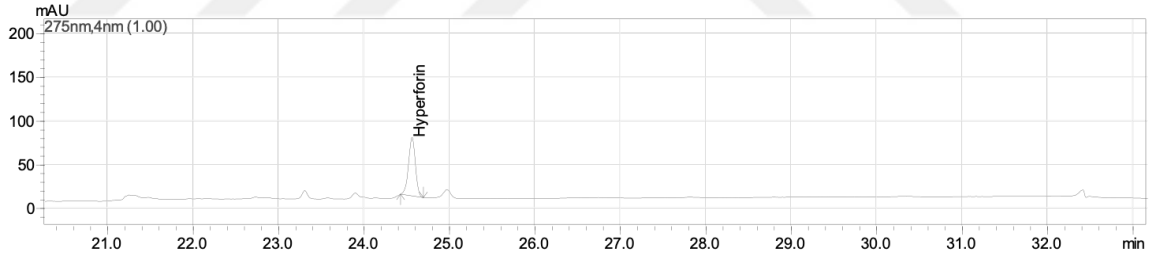

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

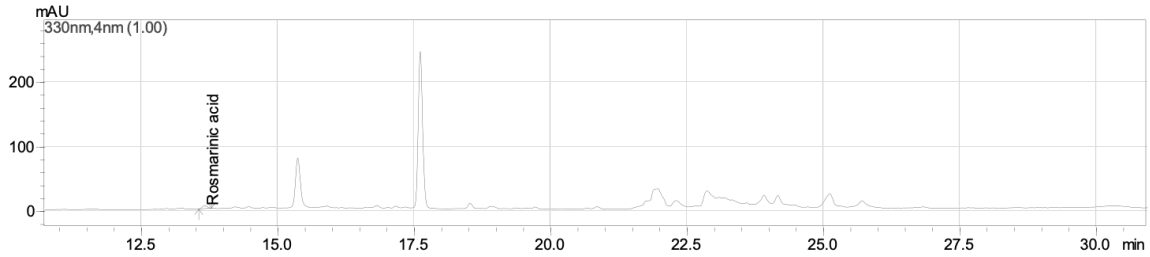

mAU
360nm4nm (1.00)
quercitrin
min

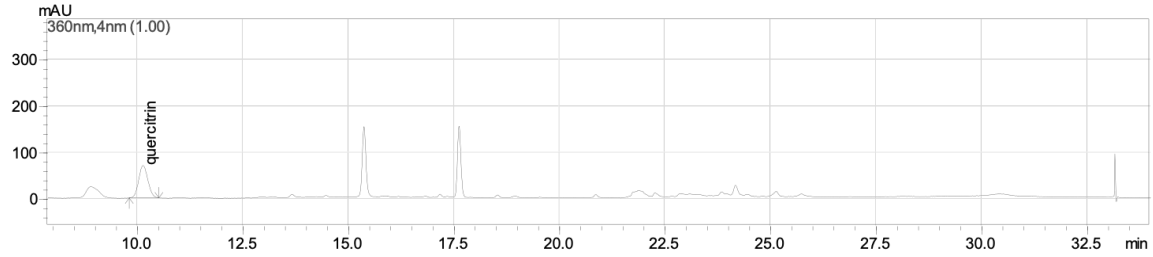

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

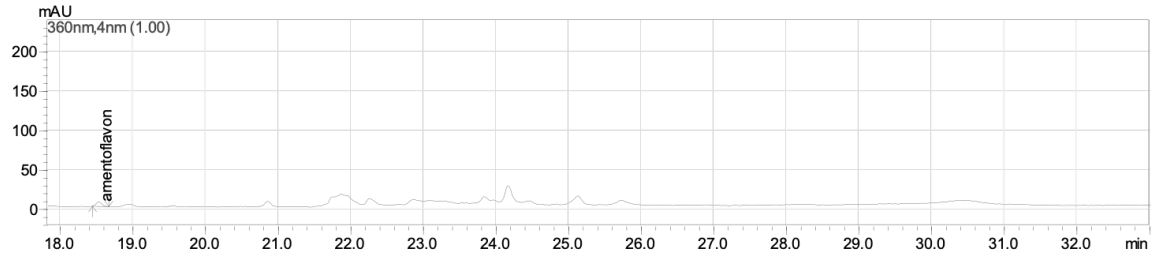
HP-12


mAU
590nm,4nm (1.00)
pseudohiperisin
hiperisin
min

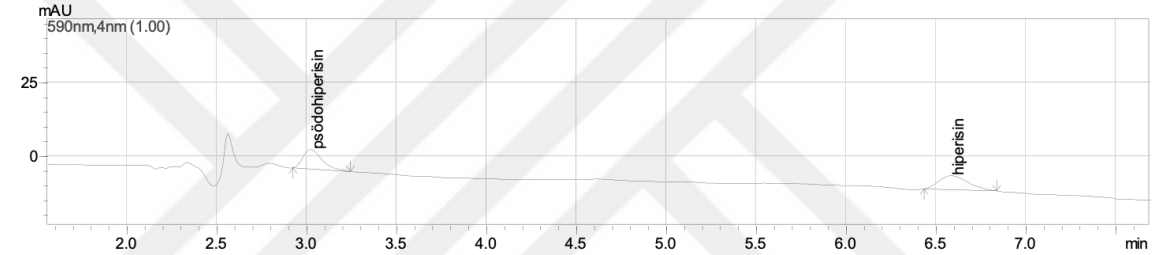

mAU
275nm,4nm (1.00)
Hyperforin
min

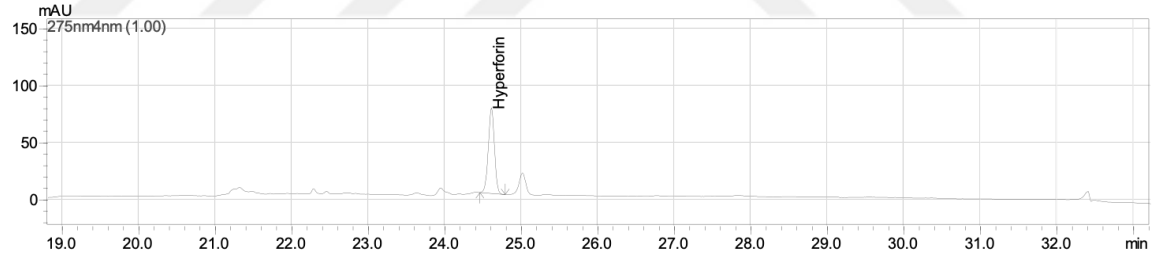

mAU
330nm,4nm (1.00)
Rosmarinic acid
min

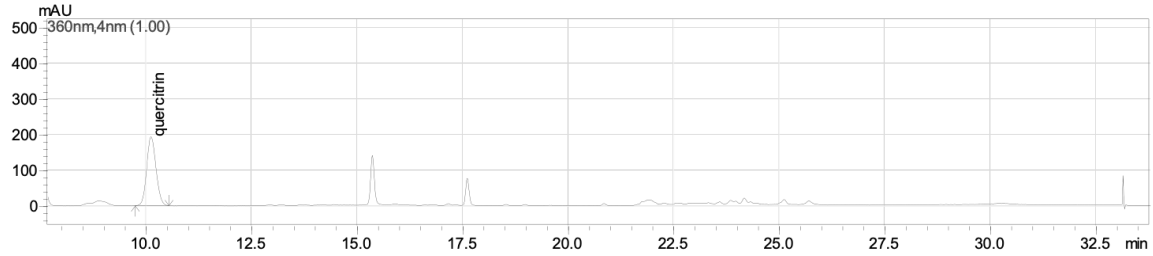

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

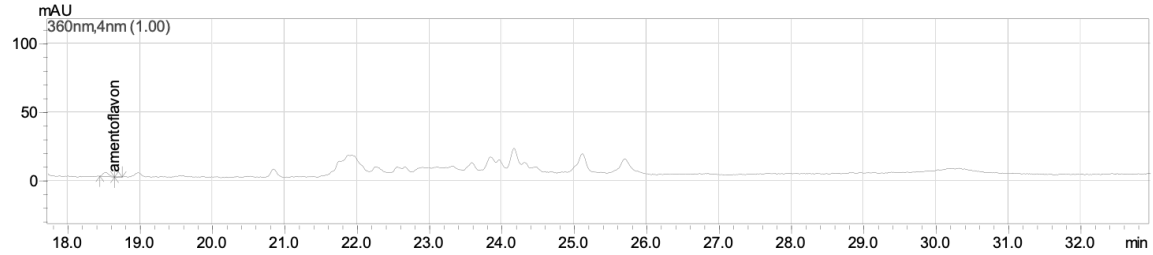

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HP-13

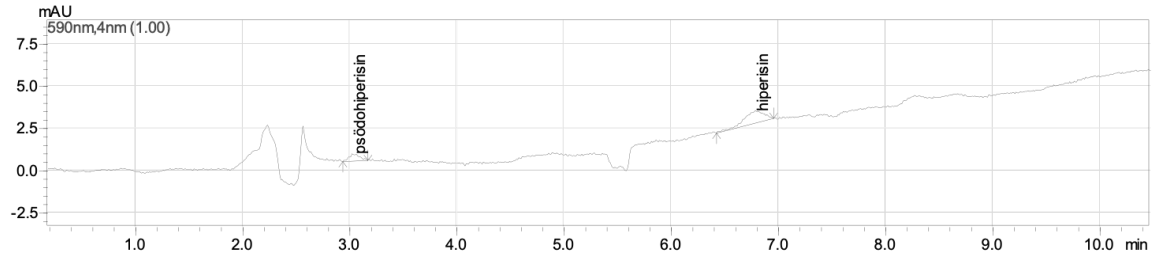

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

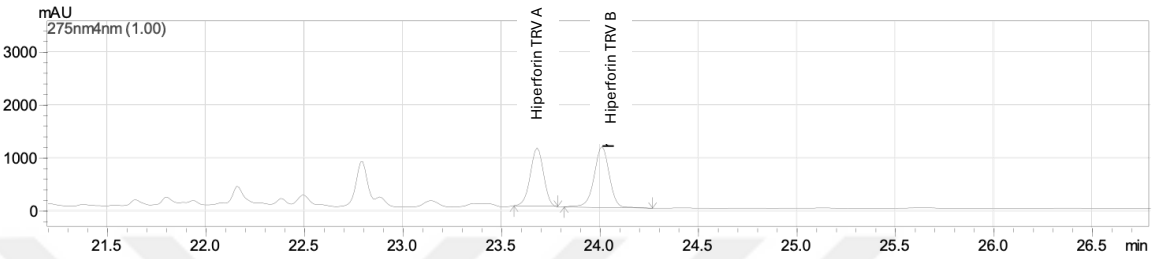

mAU
275nm4nm (1.00)
Hyperforin
min

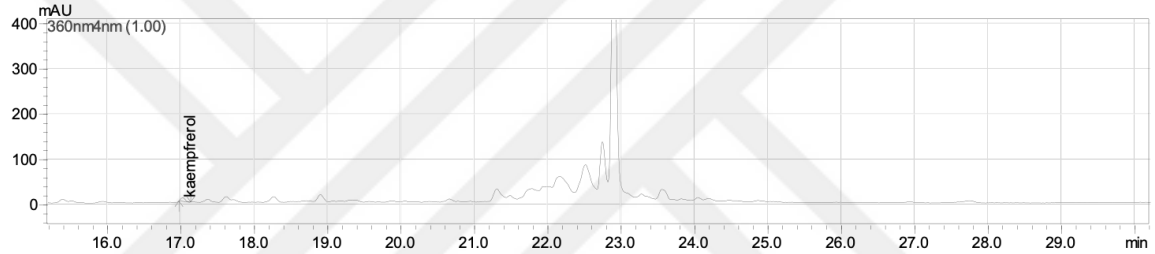

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

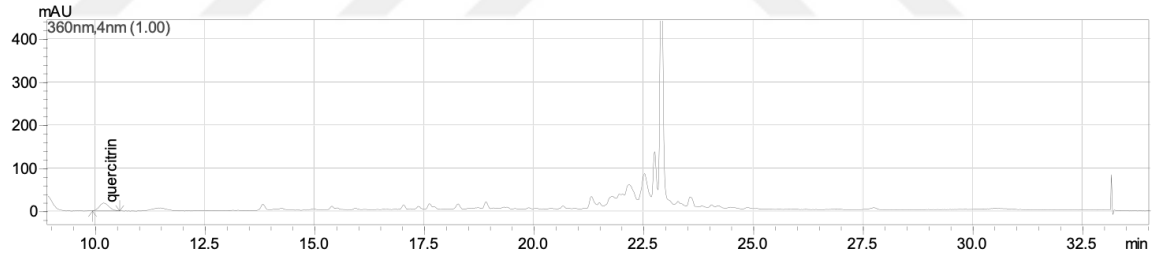

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

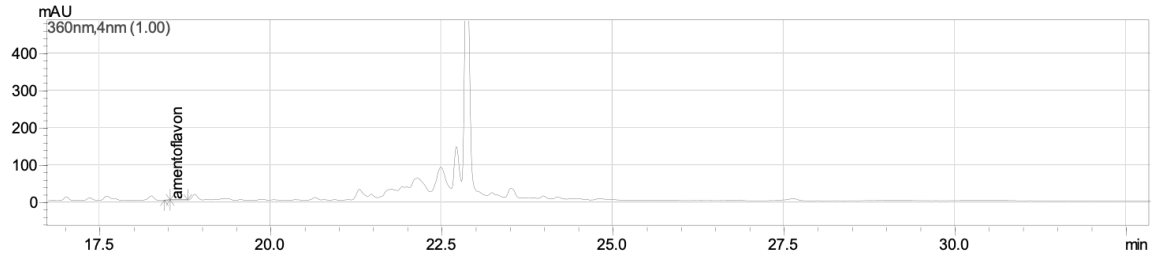
HT-1


mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min

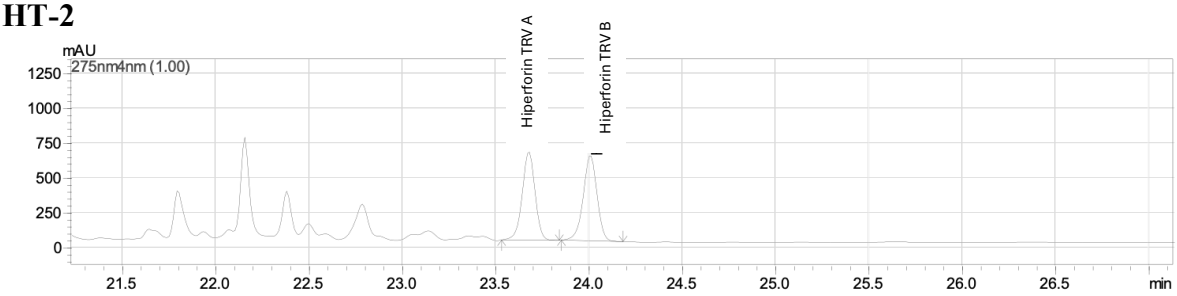

mAU
275nm4nm (1.00)
Hiperforin TRV A
Hiperforin TRV B
min

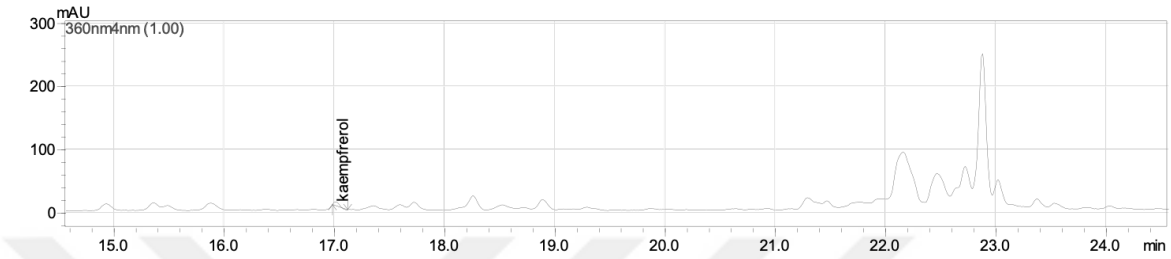

mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
min

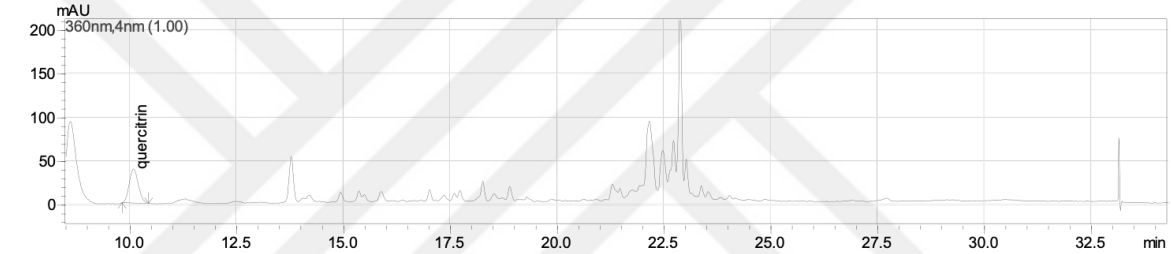

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

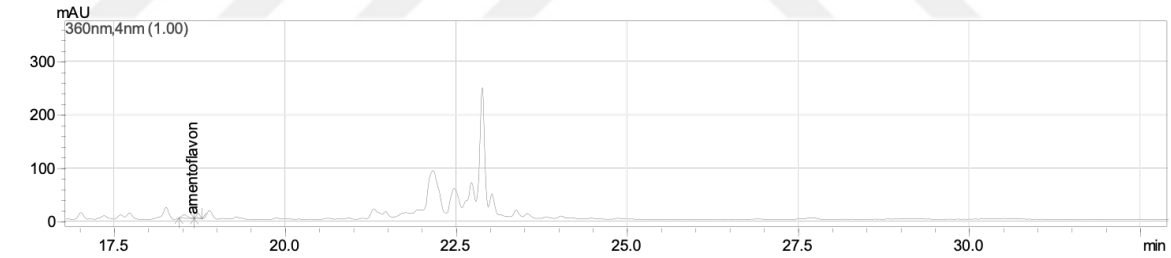

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HT-2

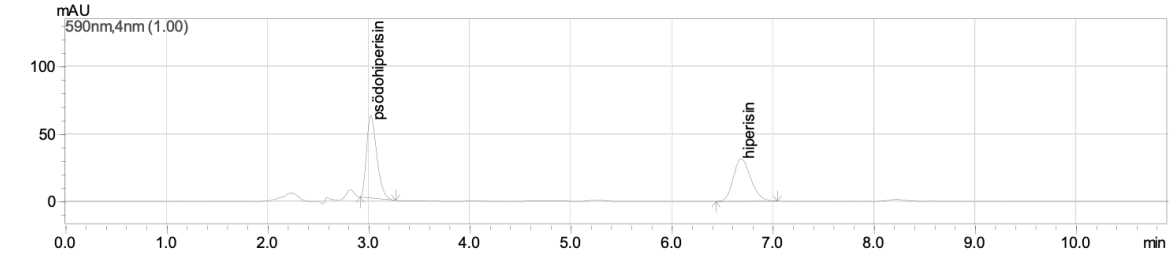

mAU
275nm4nm (1.00)
Hiperforin TRV A
Hiperforin TRV B
min

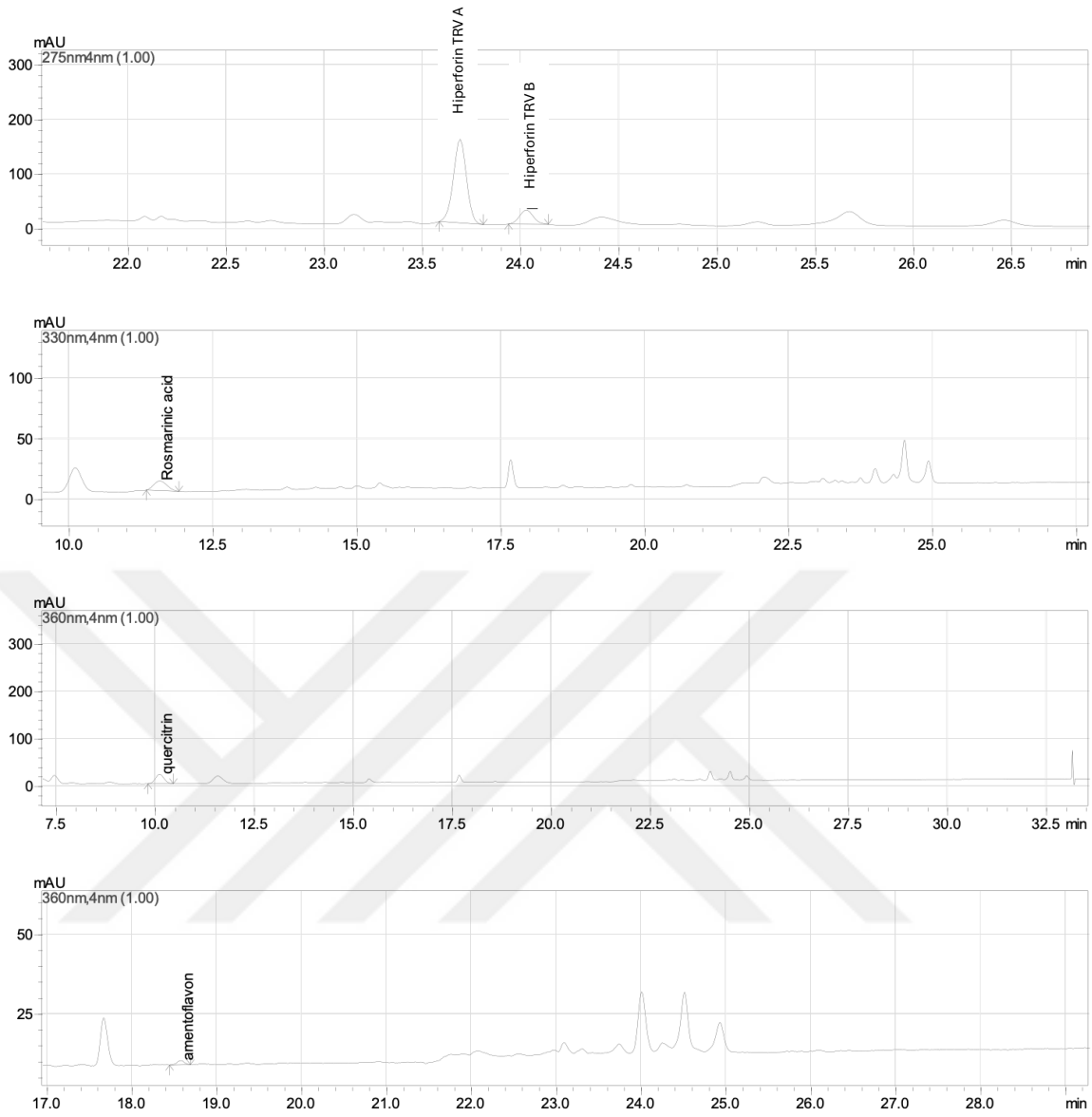

mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
min


mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

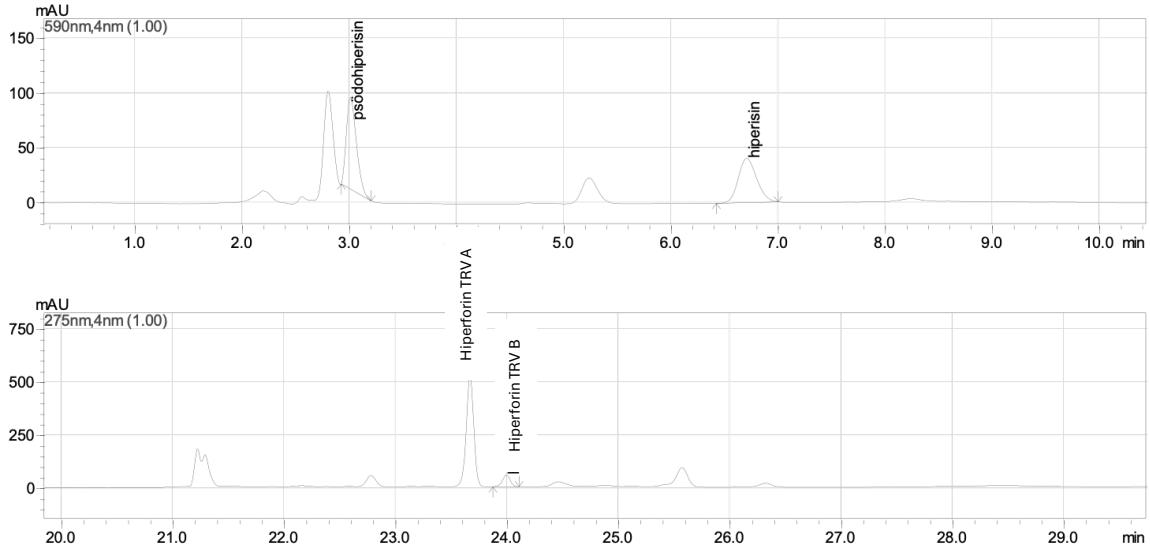

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

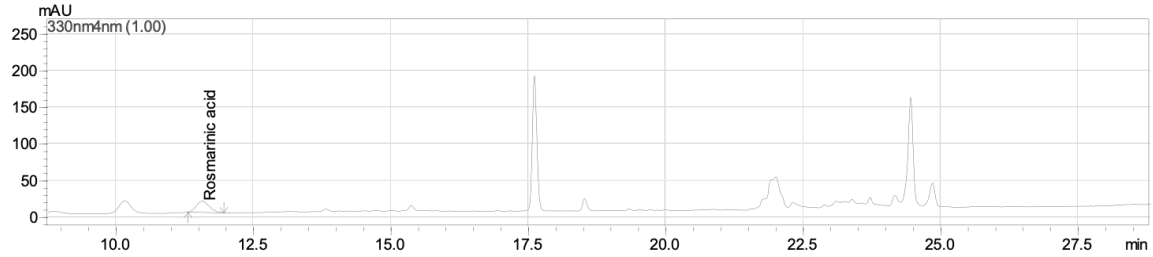
HA-1

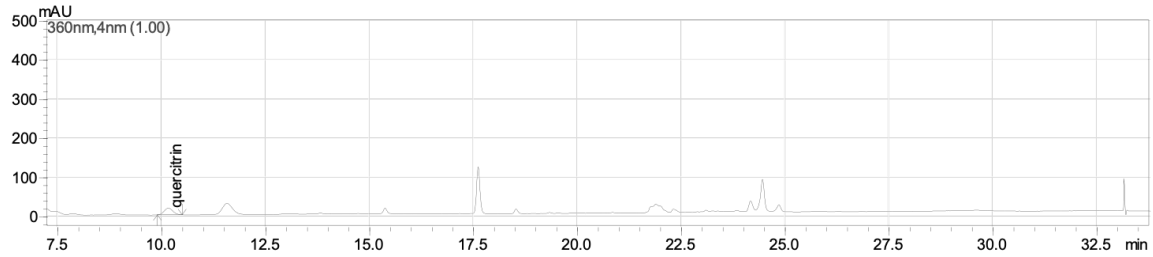

mAU
590nm,4nm (1.00)
pseudohiperisin
hiperisin
min

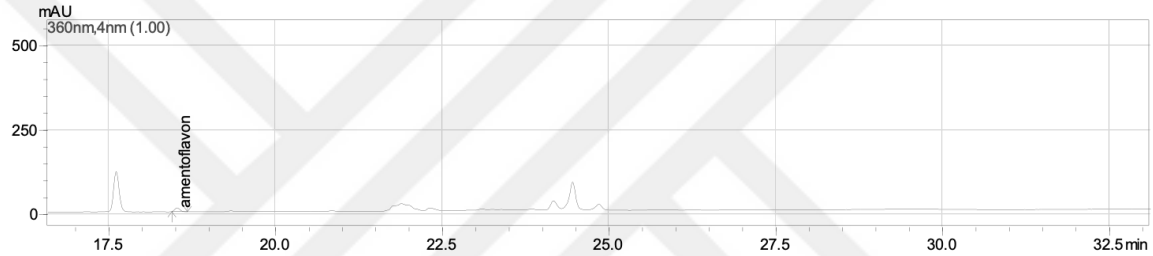

mAU
275nm4nm (1.00)
Hiperforin TRV A
Hiperforin TRV B
min
mAU
330nm,4nm (1.00)
Rosmarinic acid
min
mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min
mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

HA-2

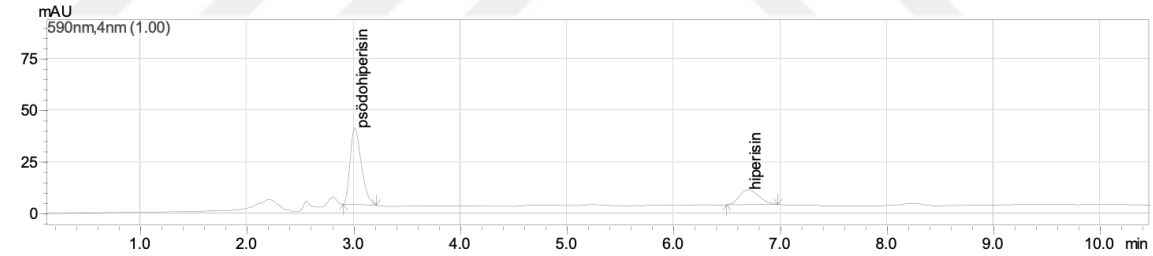

mAU
590nm,4nm (1.00)
pseudohiperisin
hiperisin
min
mAU
275nm,4nm (1.00)
Hiperforin TRV A
Hiperforin TRV B
min

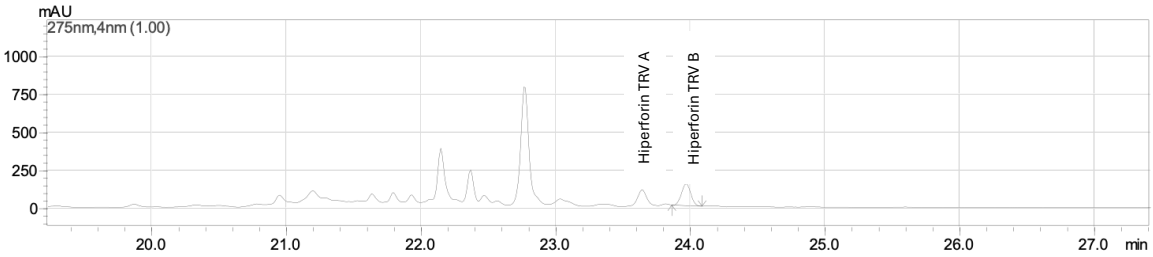

mAU
330nm4nm (1.00)
Rosmarinic acid
min

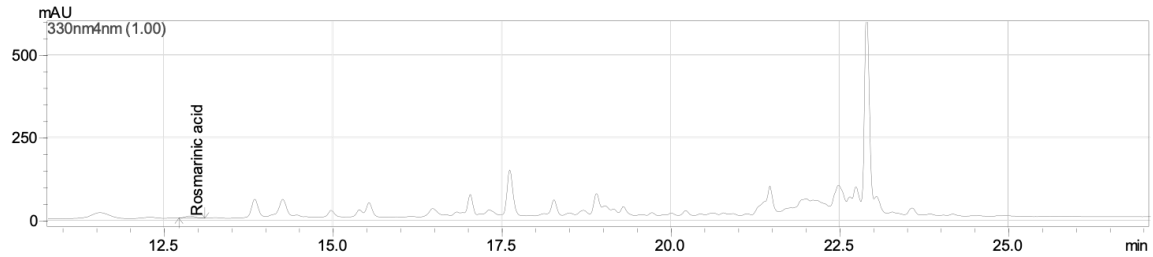

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
min

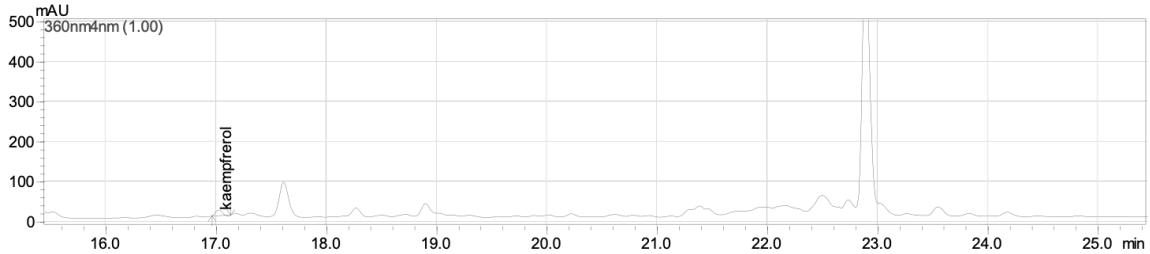

mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
min

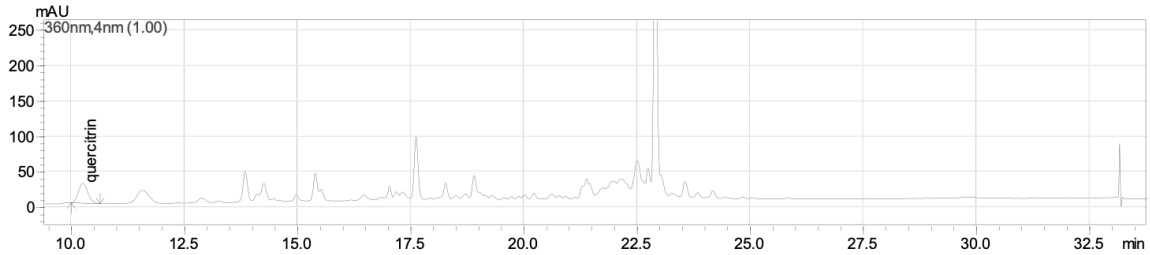
HB-1

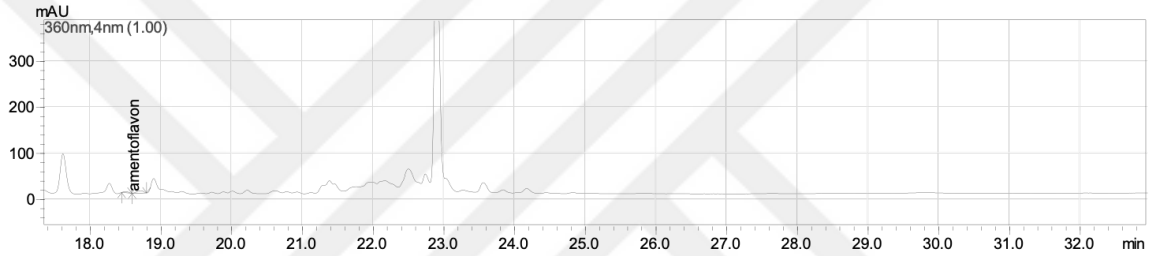

mAU
590nm,4nm (1.00)
psödohiperisin
hiperisin
min


mAU
275nm,4nm (1.00)
Hiperforin TRV A
Hiperforin TRV B
min

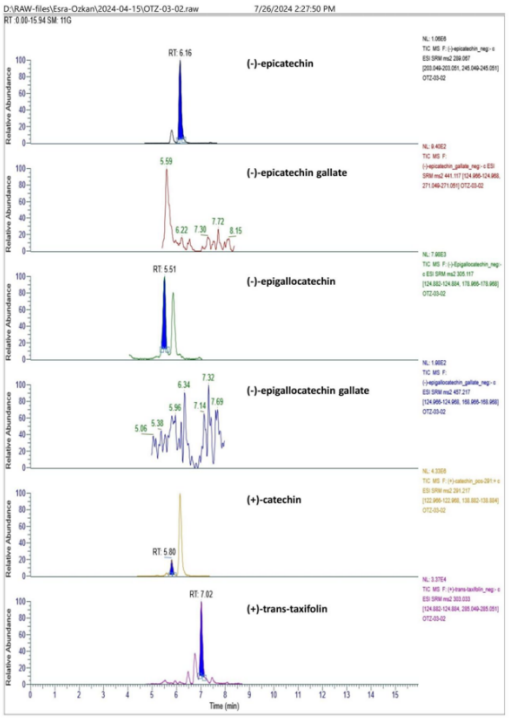

mAU
330nm4nm (1.00)
Rosmarinic acid
min


mAU
360nm4nm (1.00)
kaempferol
500
400
300
200
100
0
16.0
17.0
18.0
19.0
20.0
21.0
22.0
23.0
24.0
25.0
min

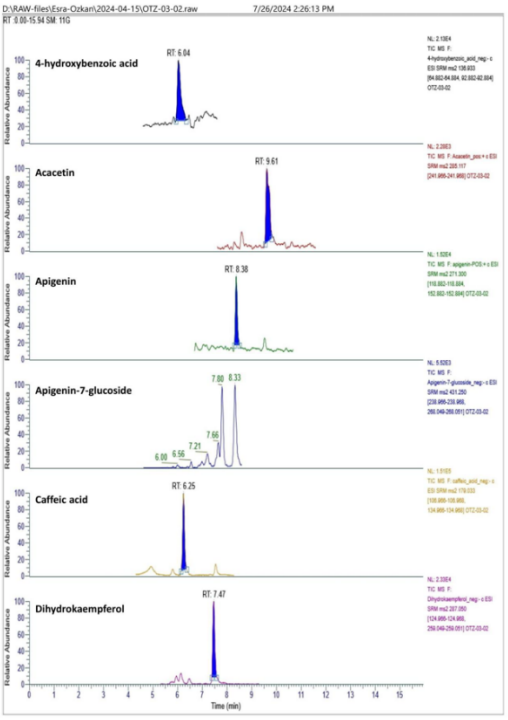

mAU
360nm,4nm (1.00)
quercitrin
250
200
150
100
50
0
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
min


mAU
360nm,4nm (1.00)
amentoflavon
300
200
100
0
18.0
19.0
20.0
21.0
22.0
23.0
24.0
25.0
26.0
27.0
28.0
29.0
30.0
31.0
32.0
min

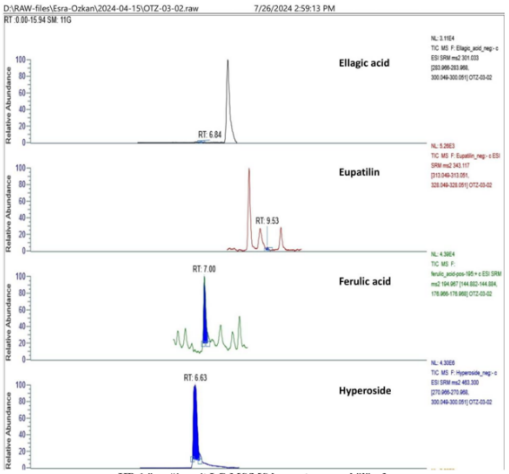
Ekstrelerin ve Standart Maddelerin LC-MS/MS Analizine İlişkin Kromatogramlar



HP-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



HP-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



HP-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.

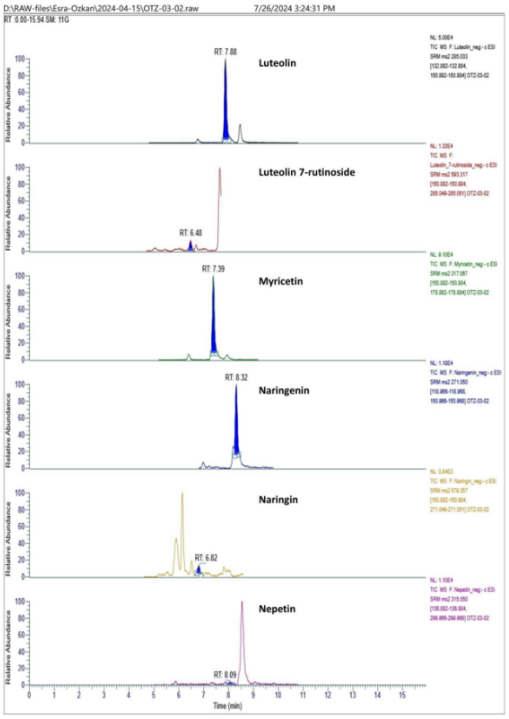
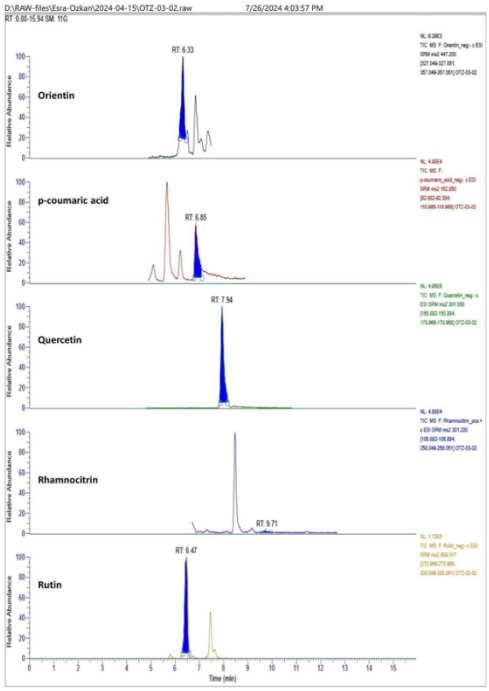
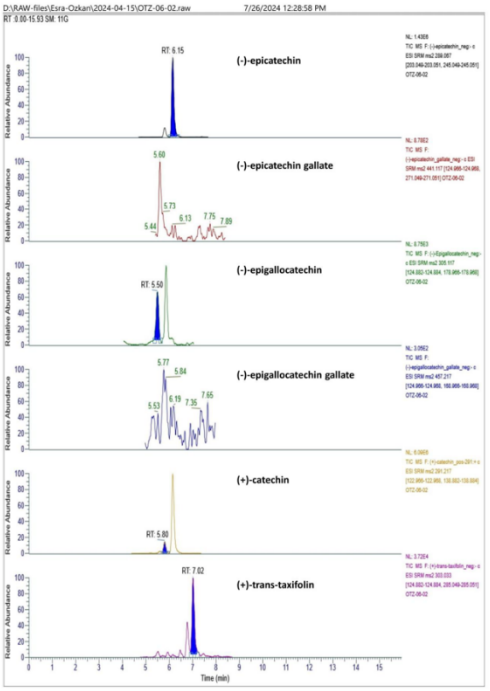


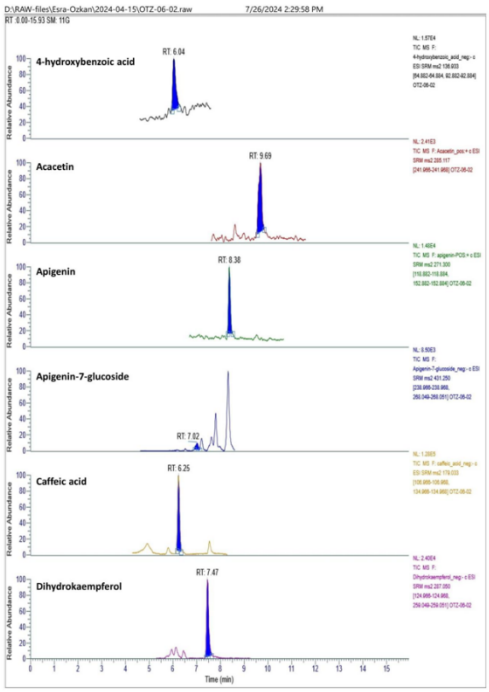
Figure 1.4. Chromatogram for HP-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



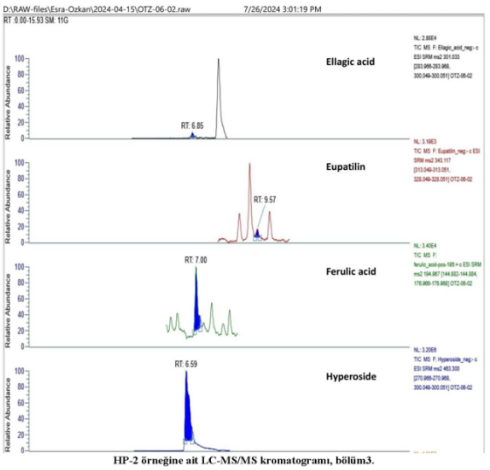
HP-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



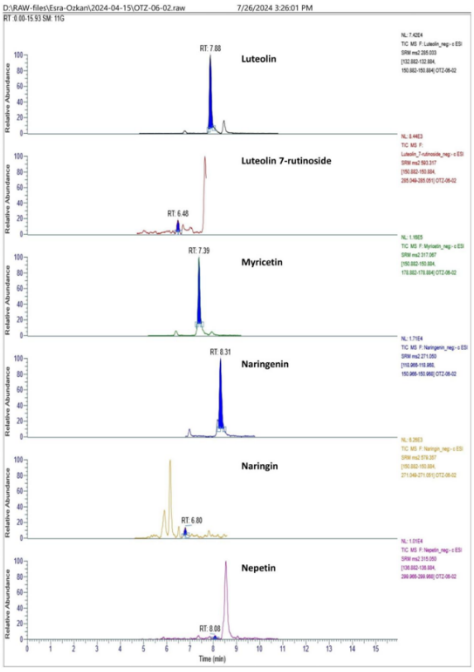
HP-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



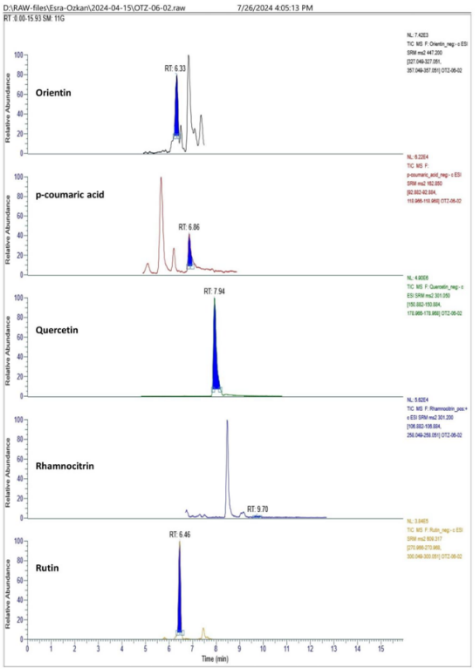
HP-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



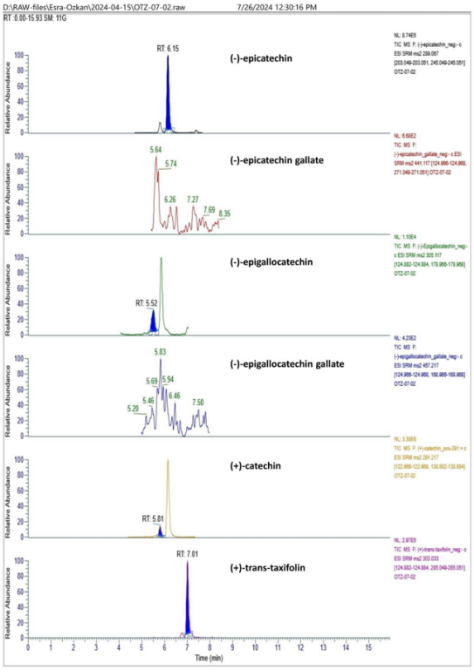
HP-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



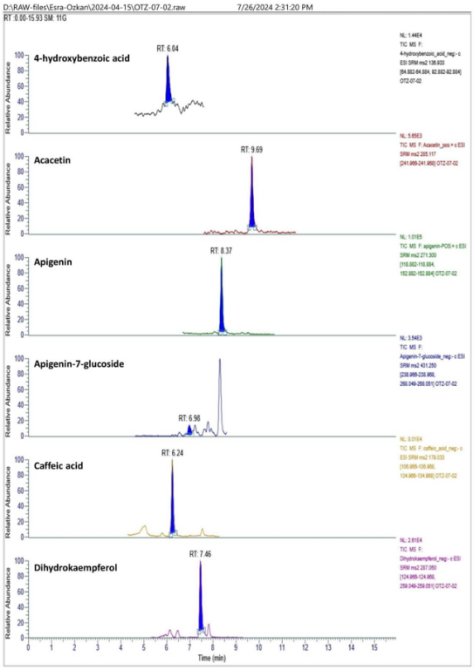
HP-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



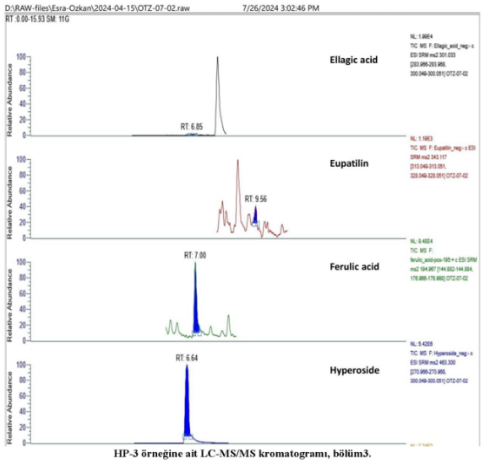
HP-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



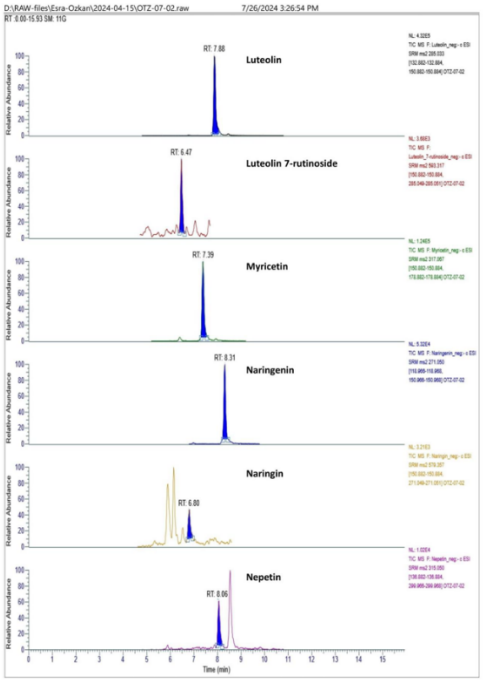
HP-3 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



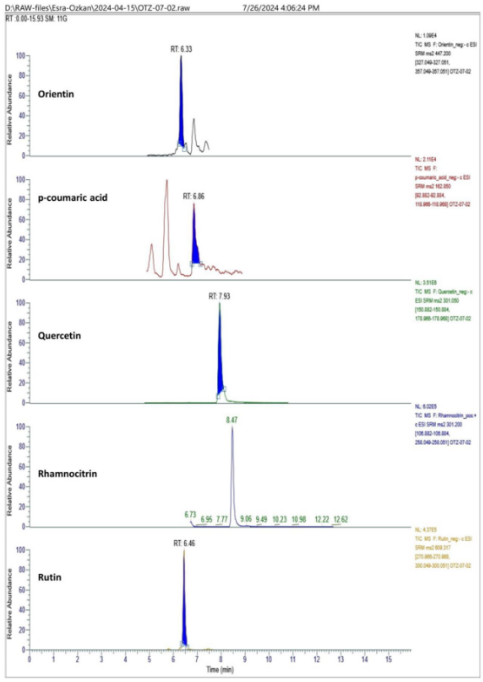
HP-3 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



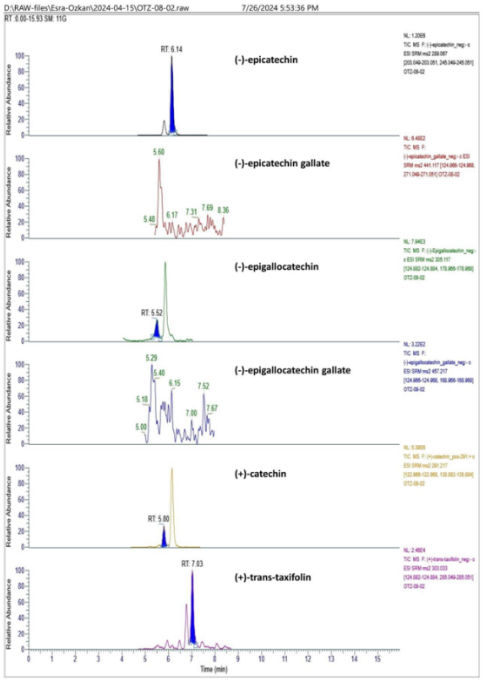
HP-3 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



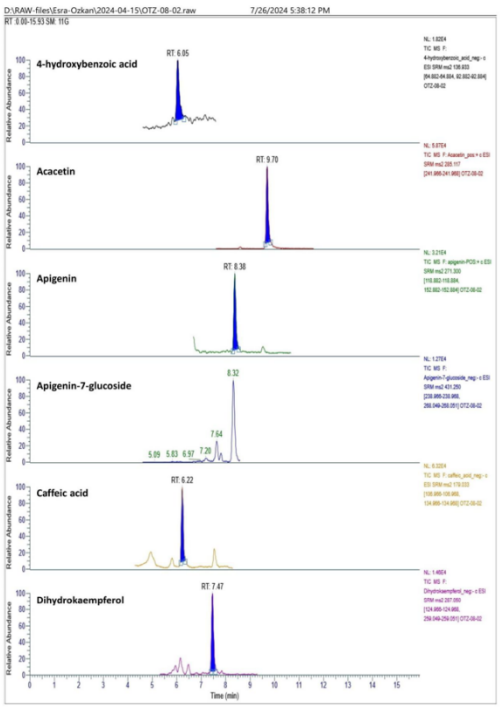
HP-3 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



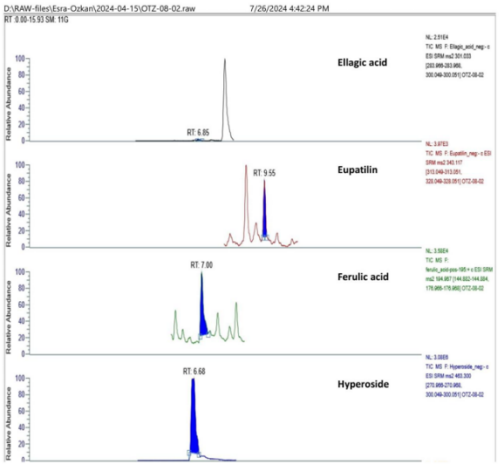
HP-3 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



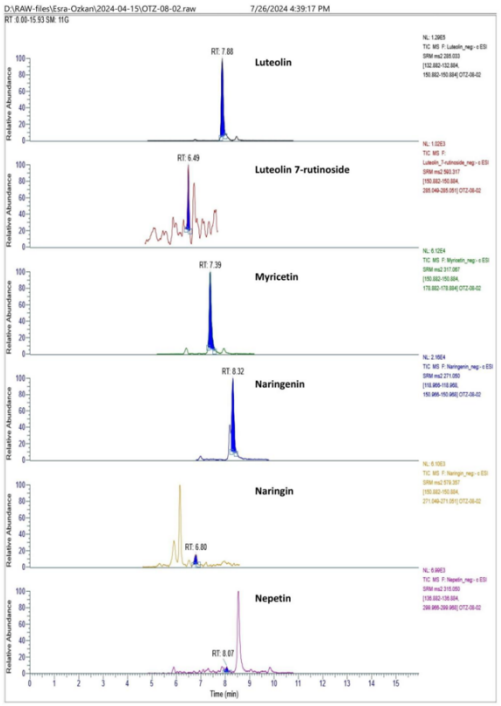
HP-4 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



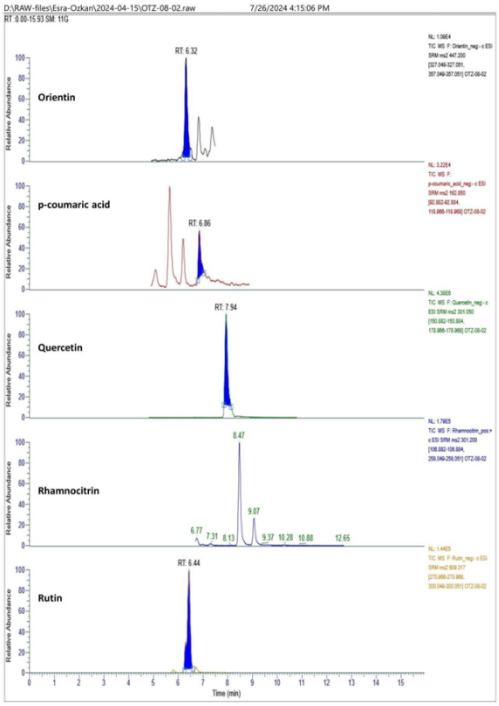
HP-4 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



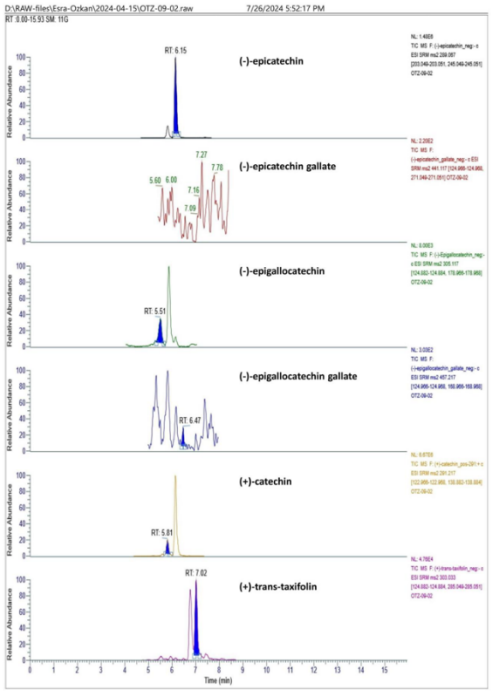
HP-4 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



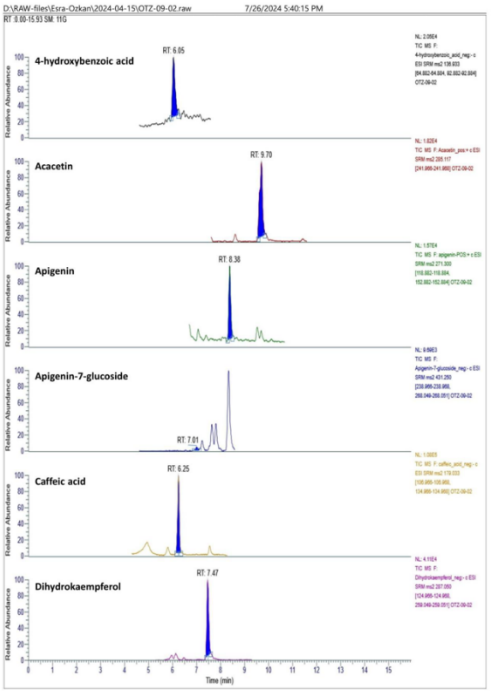
HP-4 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



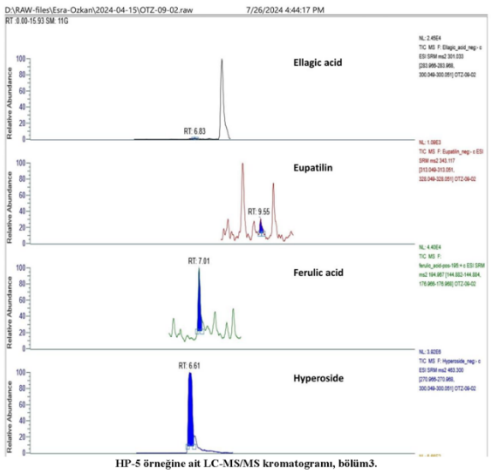
HP-4 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



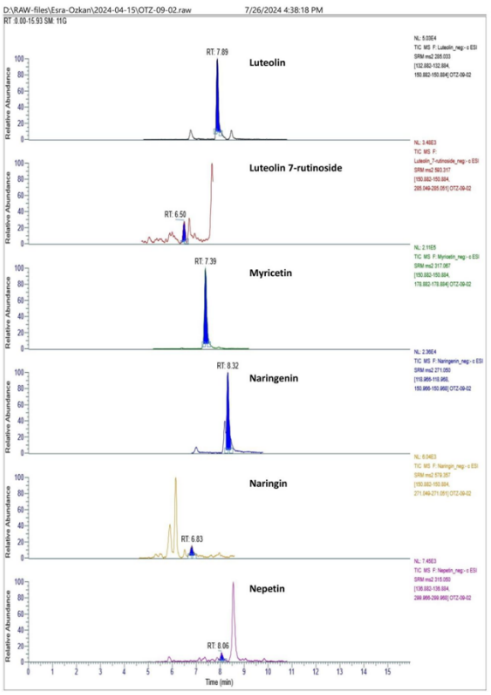
HP-5 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



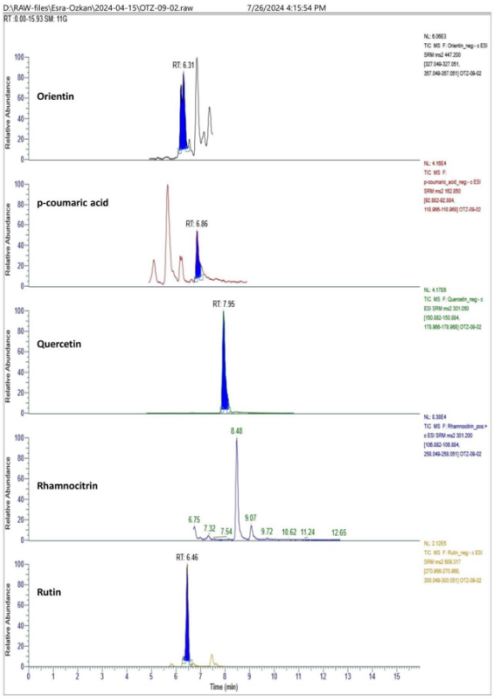
HP-5 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



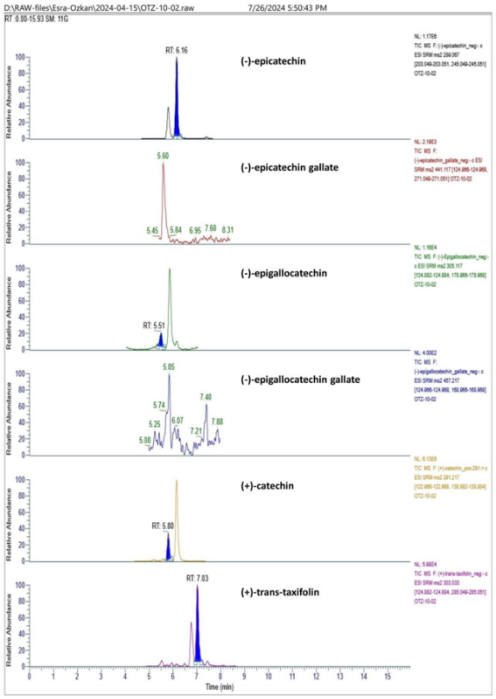
HP-5 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



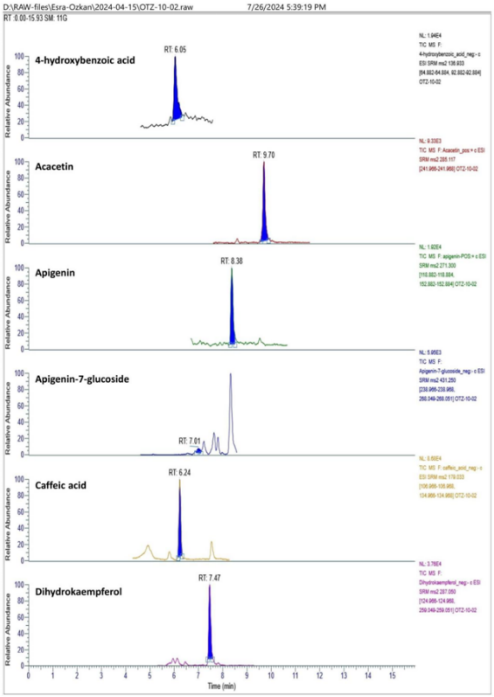
HP-5 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



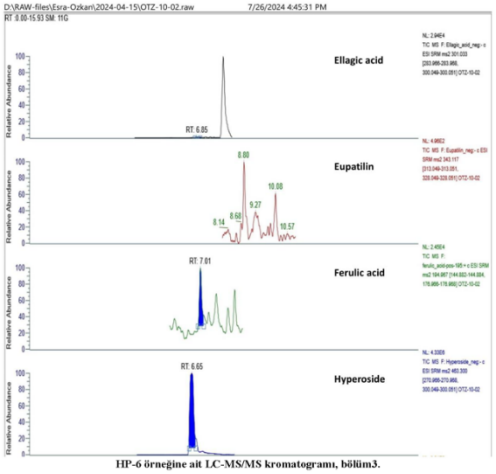
HP-5 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



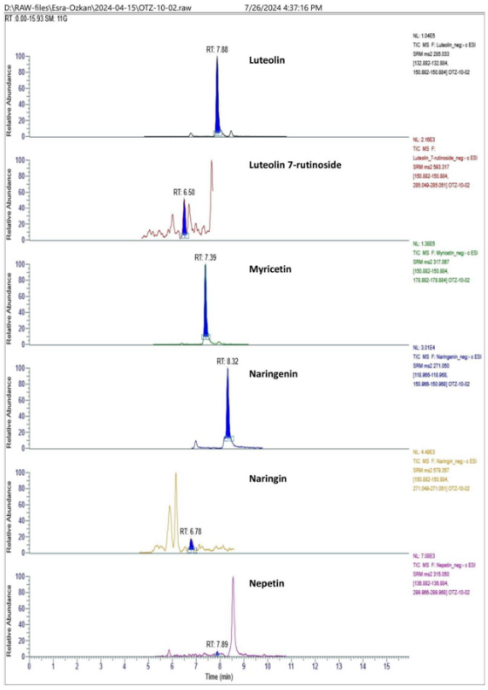
HP-6 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



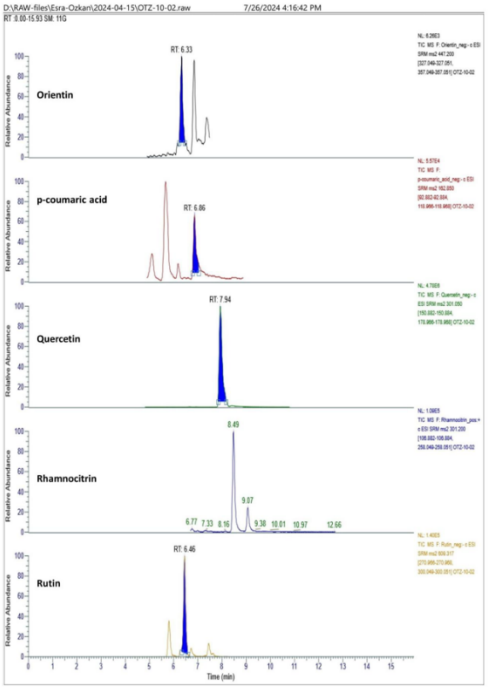
HP-6 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



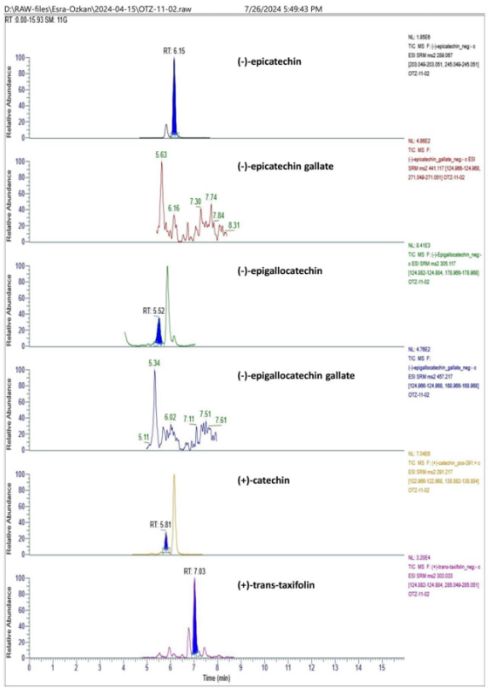
HP-6 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



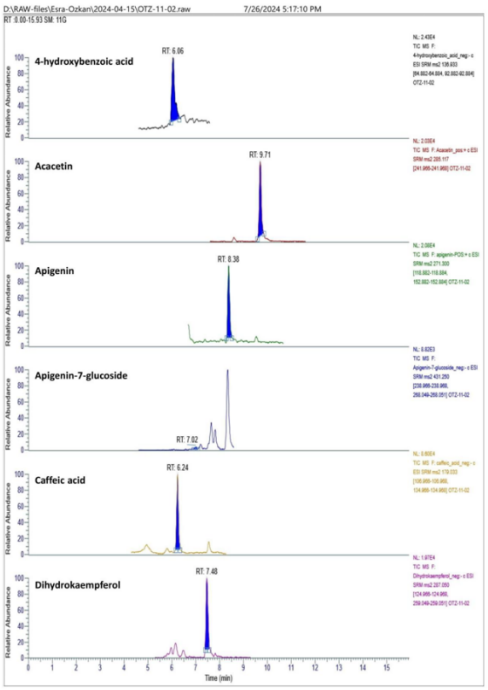
HP-6 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



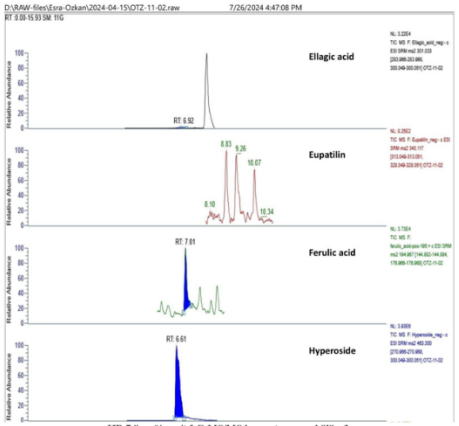
HP-6 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



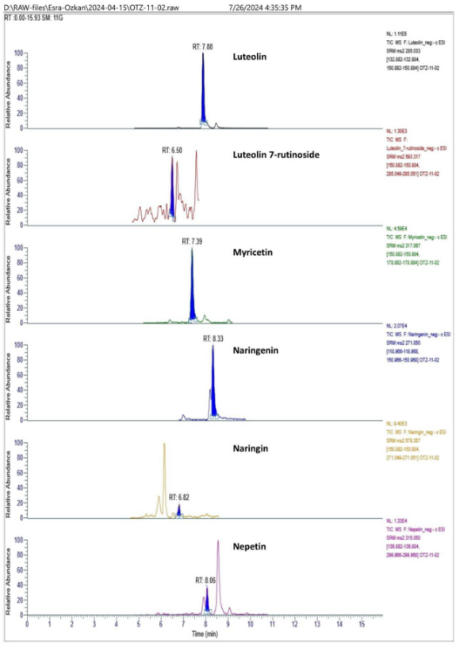
HP-7 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



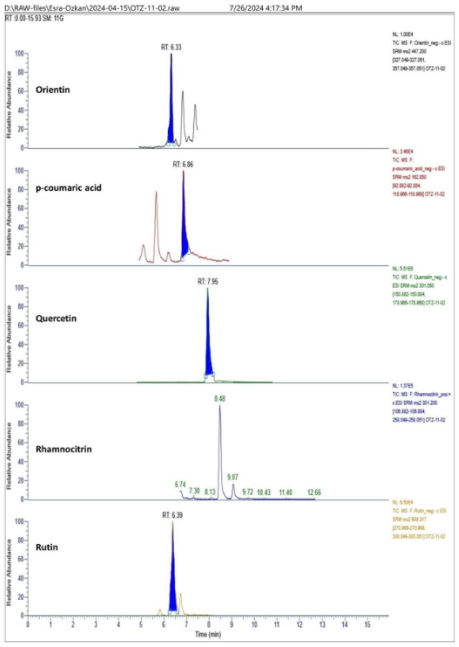
HP-7 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



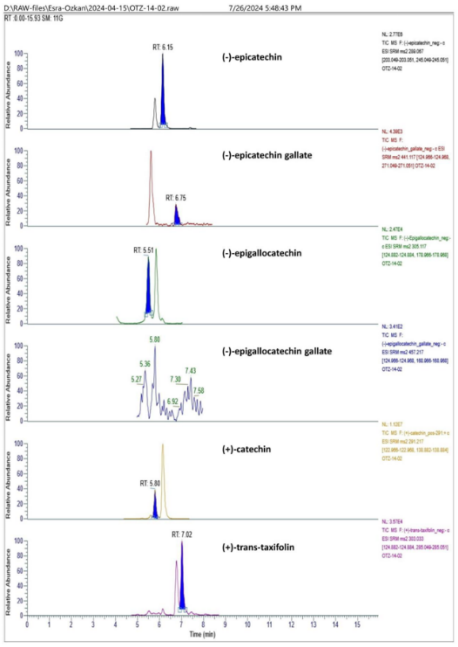
HP-7 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



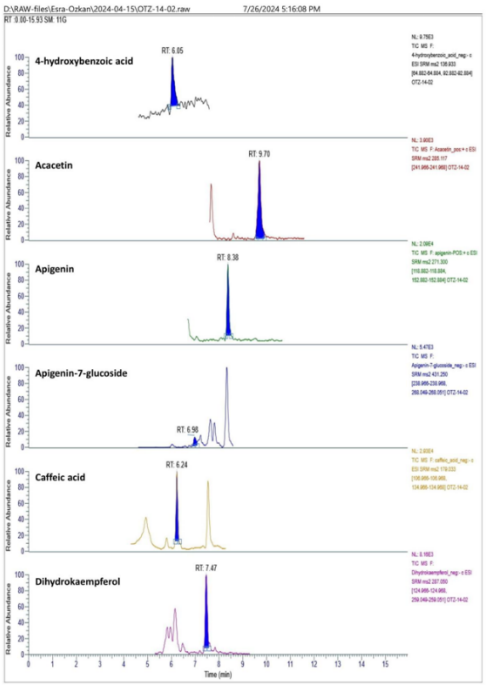
HP-7 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



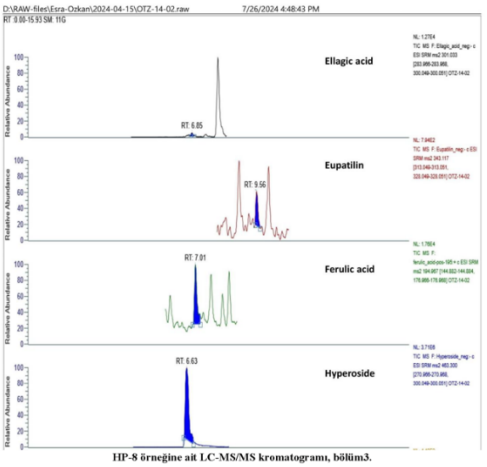
HP-7 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



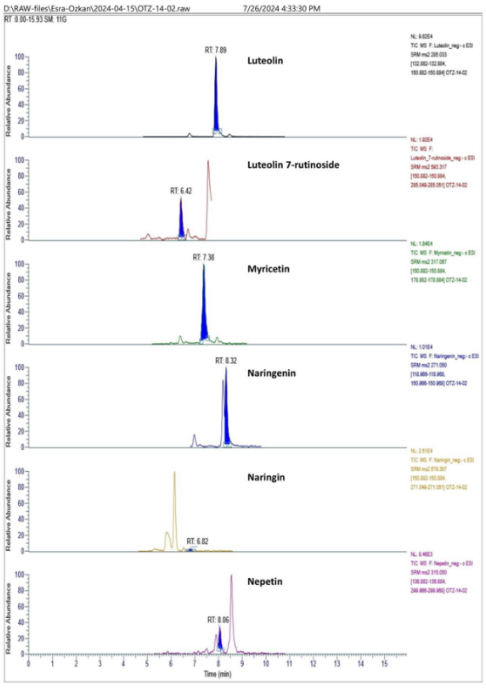
HP-8 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



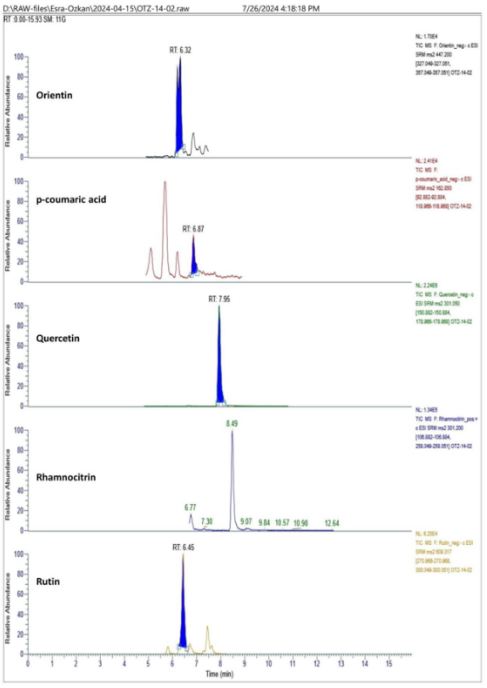
HP-8 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



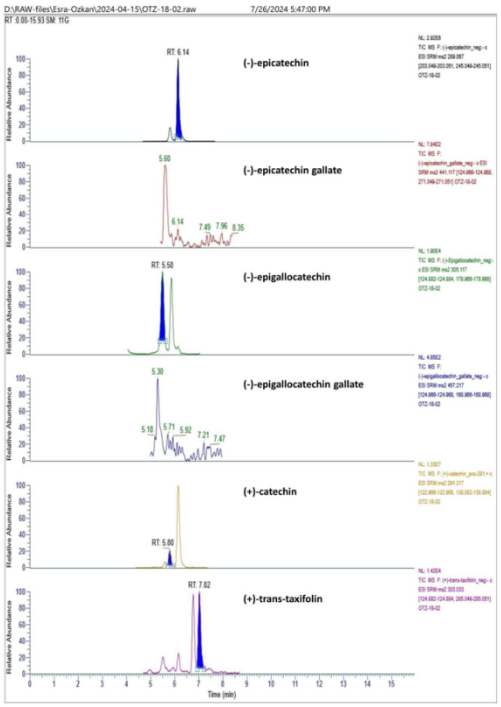
HP-8 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



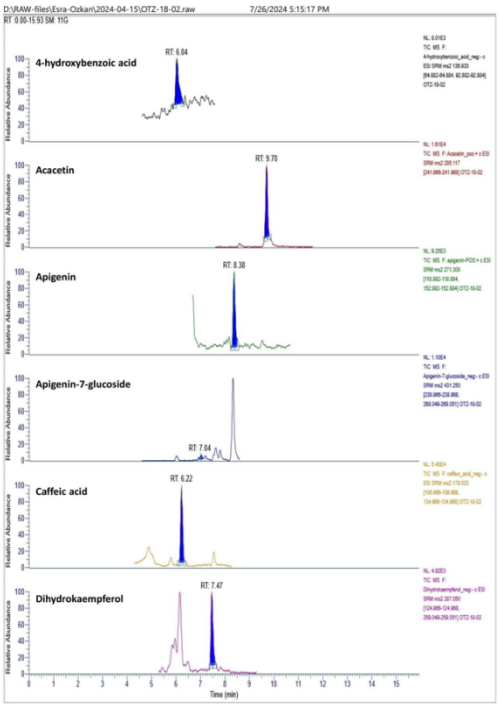
HP-8 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



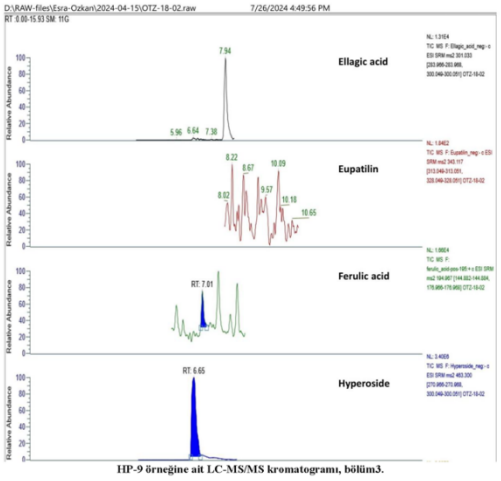
HP-8 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



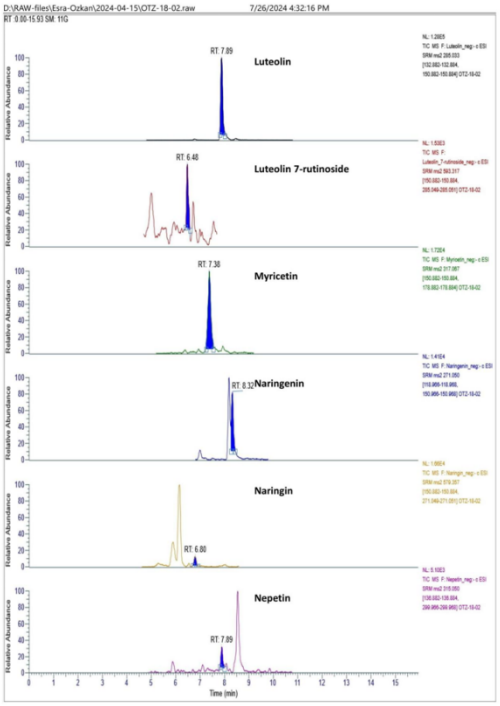
HP-9 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



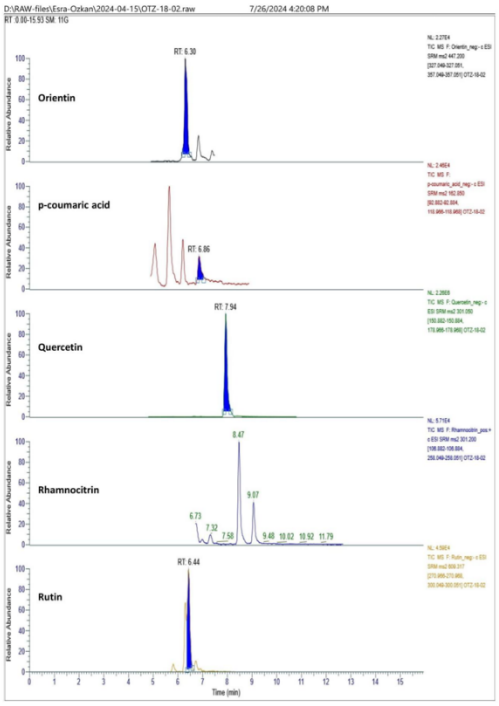
HP-9 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



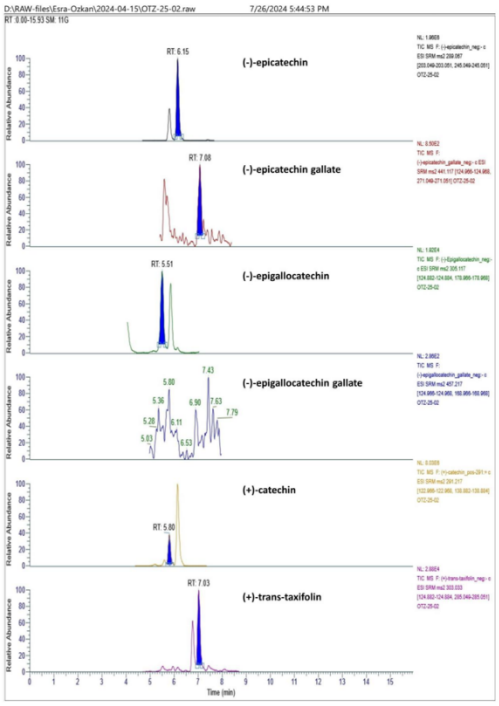
HP-9 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



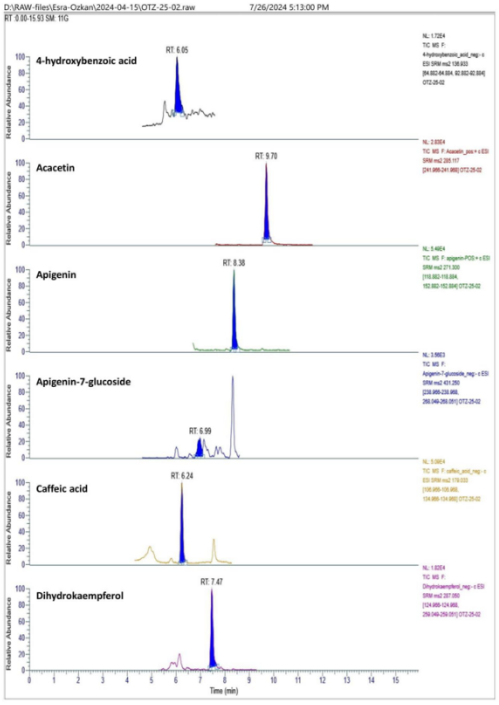
HP-9 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



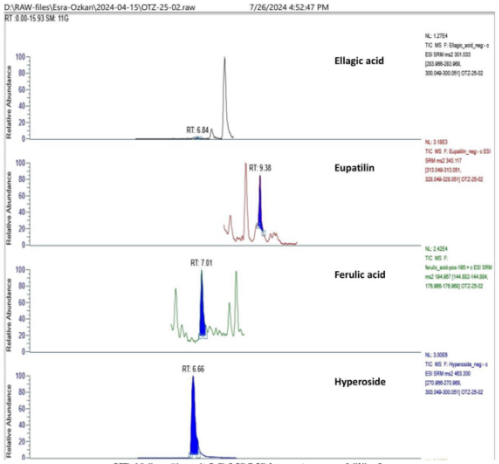
HP-9 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



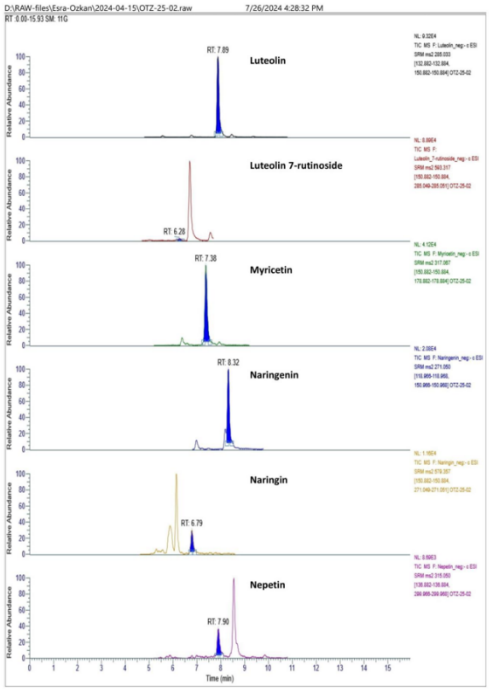
HP-10 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



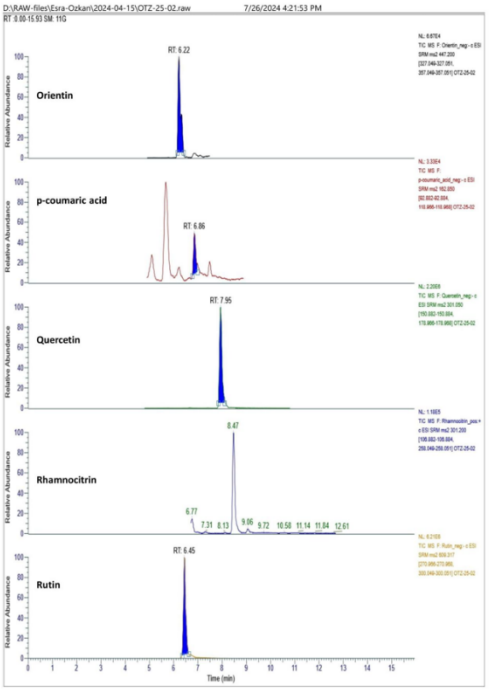
HP-10 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



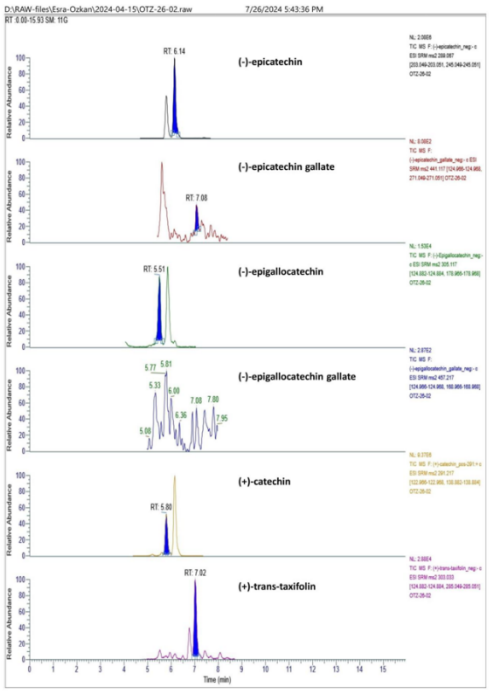
HP-10 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



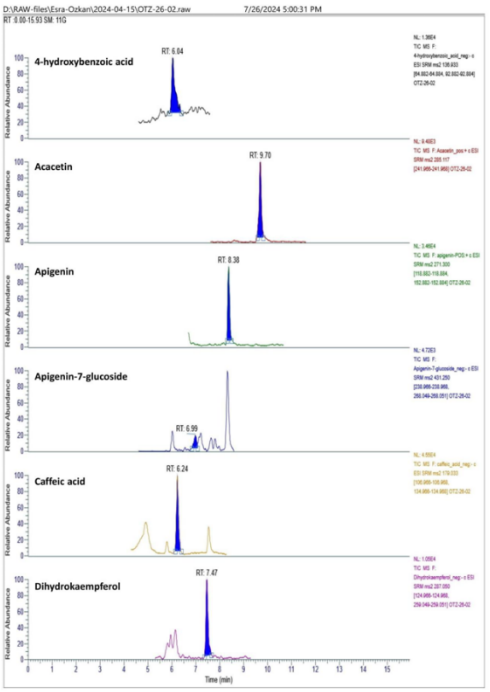
HP-10 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



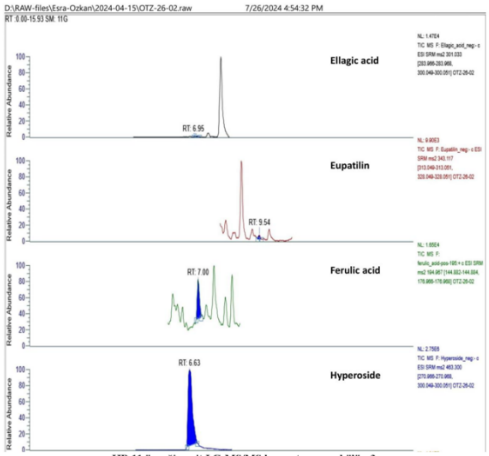
HP-10 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



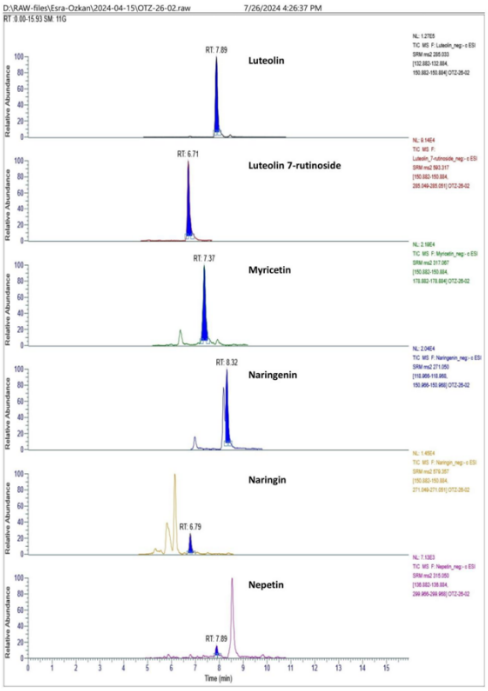
HP-11 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



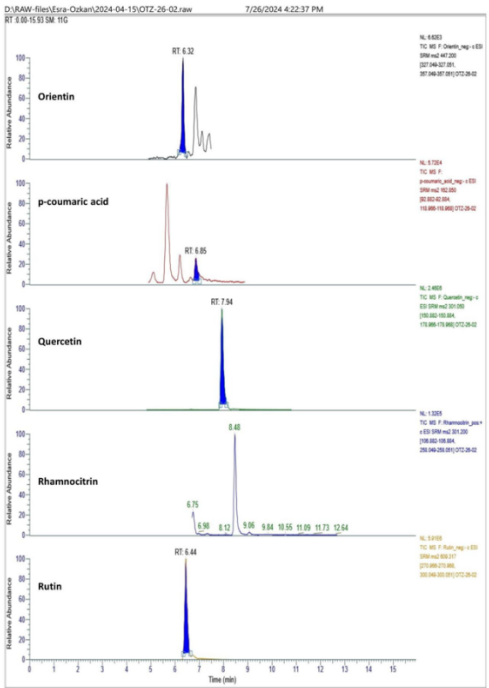
HP-11 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



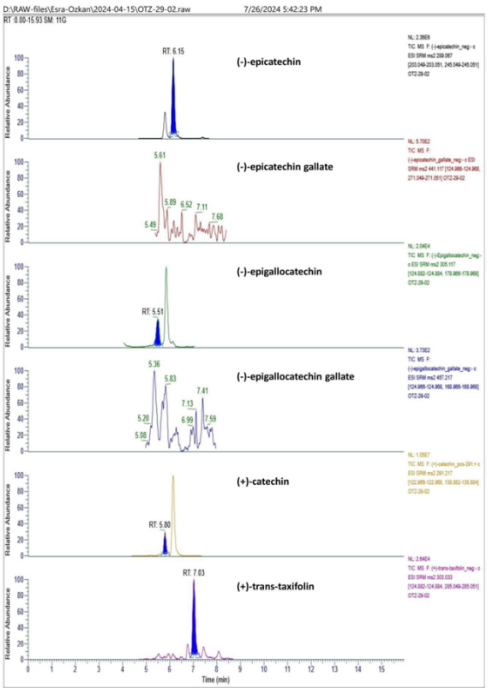
HP-11 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



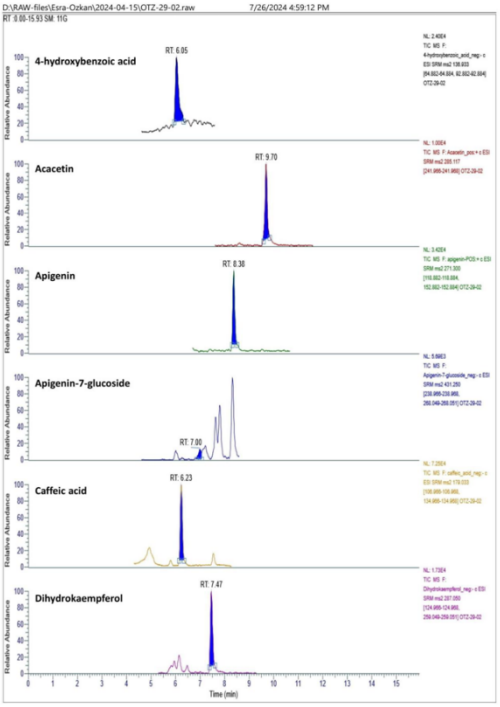
HP-11 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



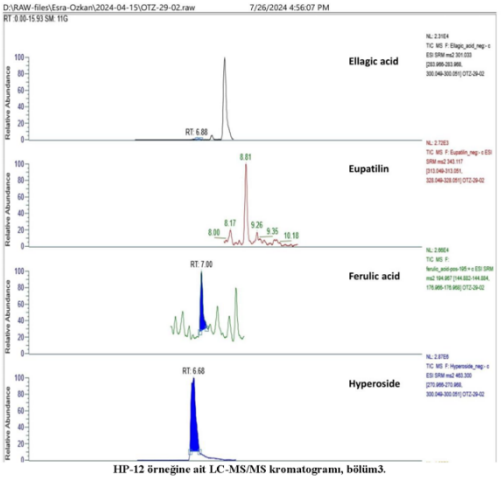
HP-11 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



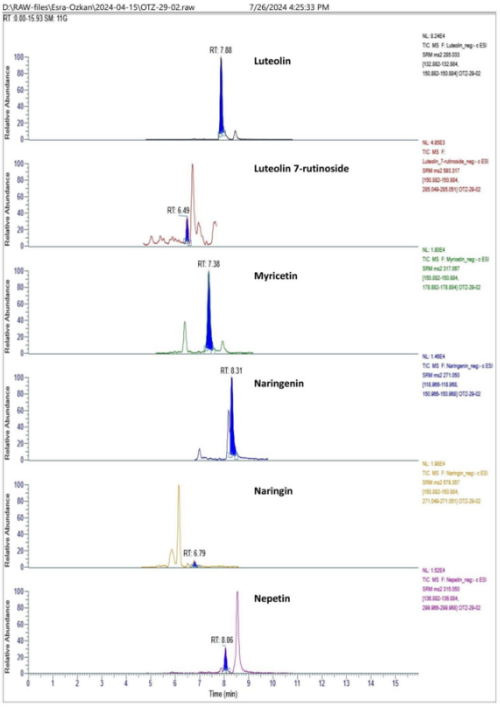
HP-12 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



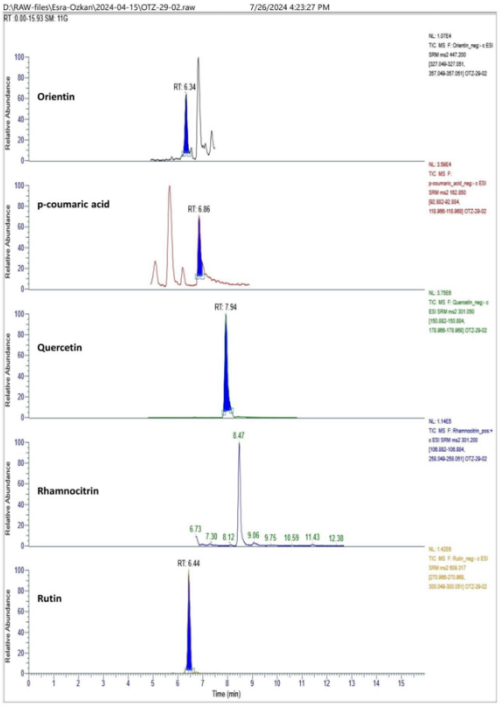
HP-12 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



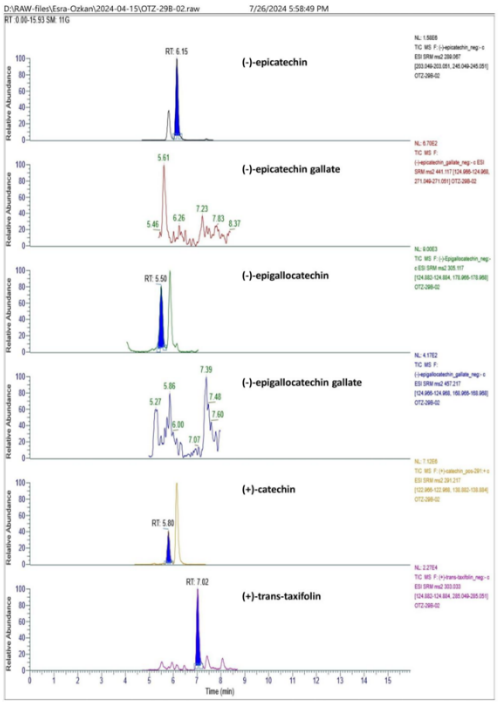
HP-12 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



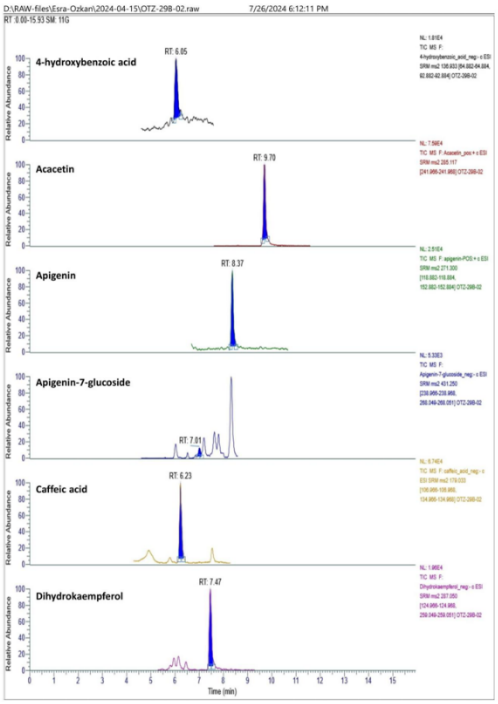
HP-12 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



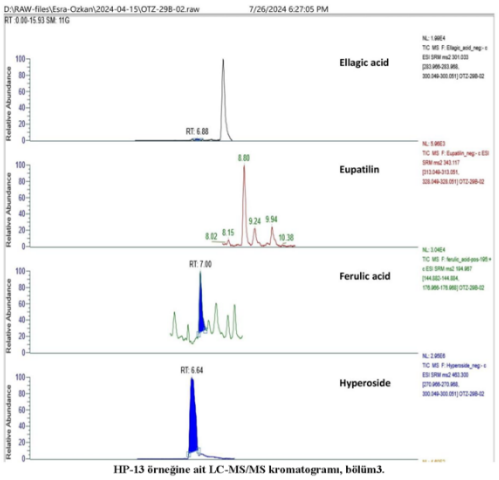
OTZ-29 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



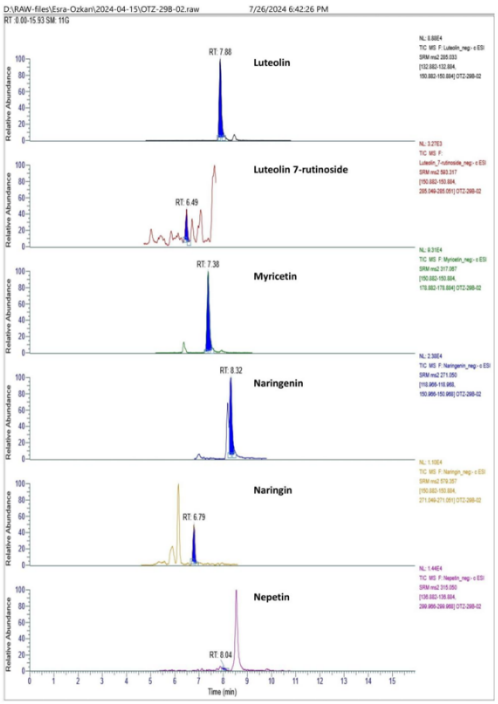
HP-13 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



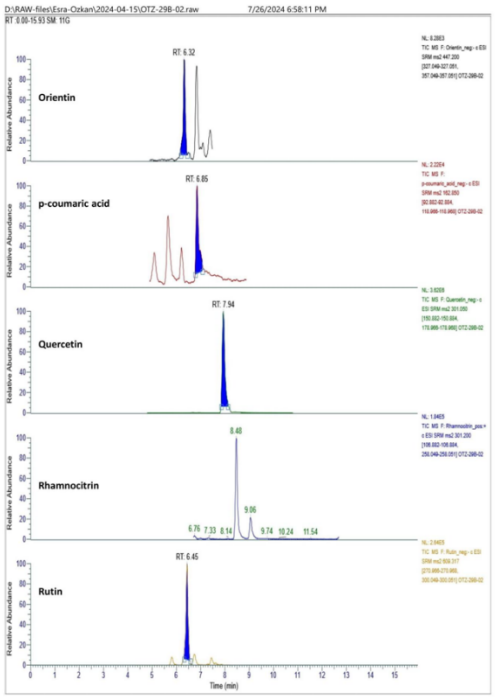
HP-13 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



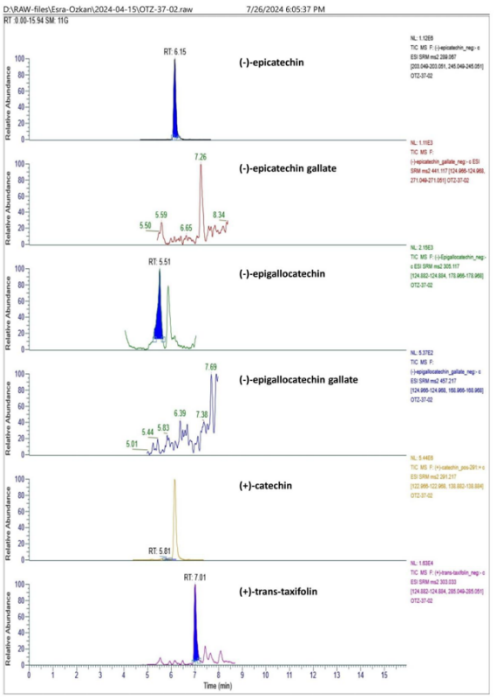
HP-13 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



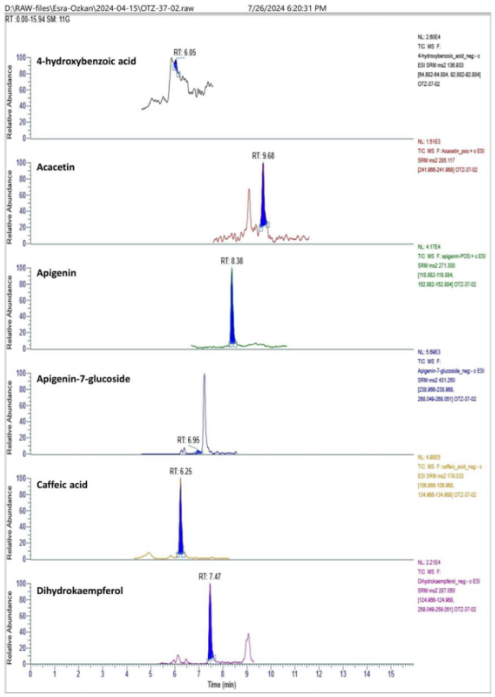
HP-13 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



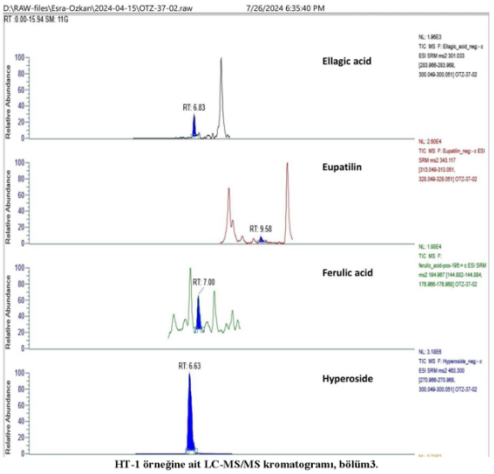
HP-13 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



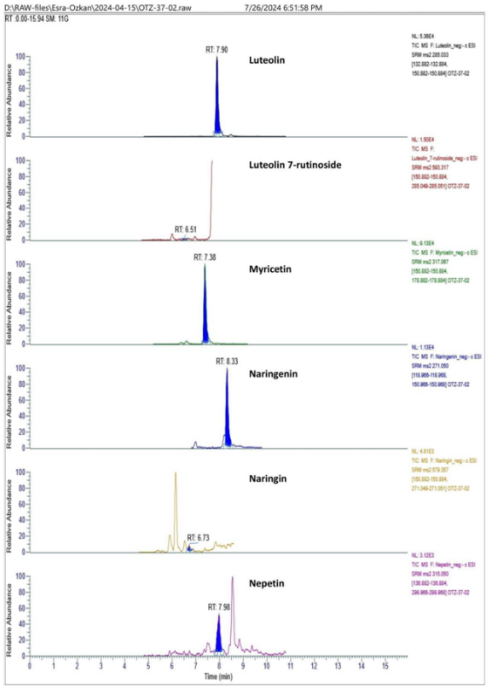
HT-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



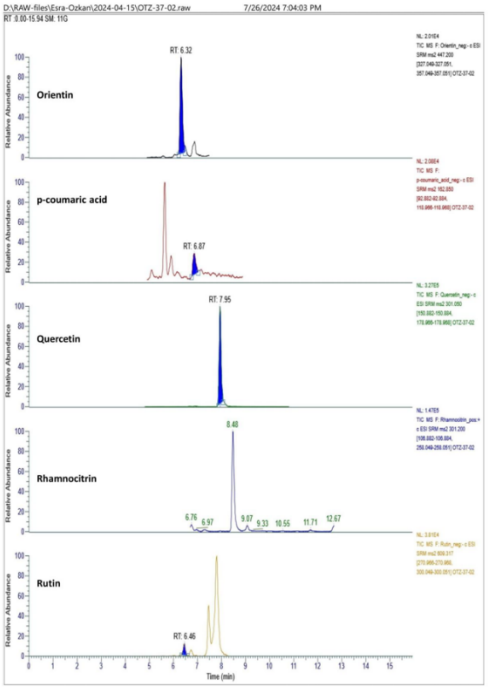
HT-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



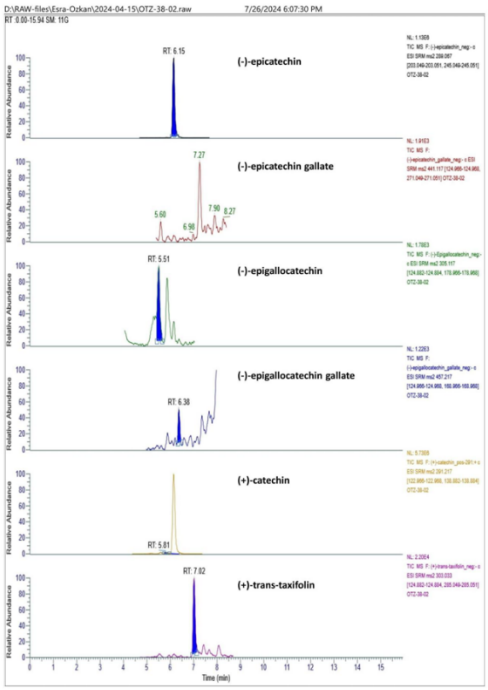
HT-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



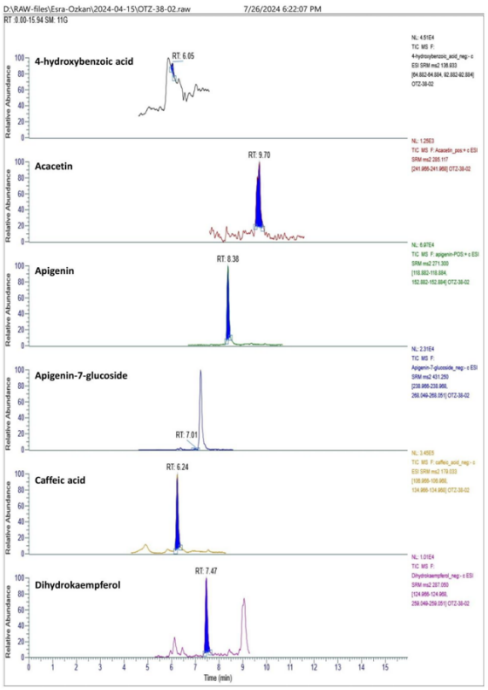
HT-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



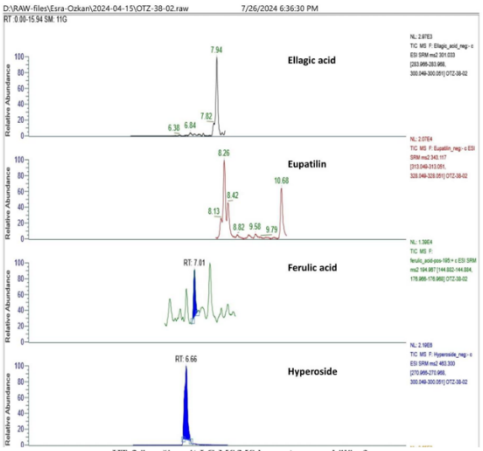
HT-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



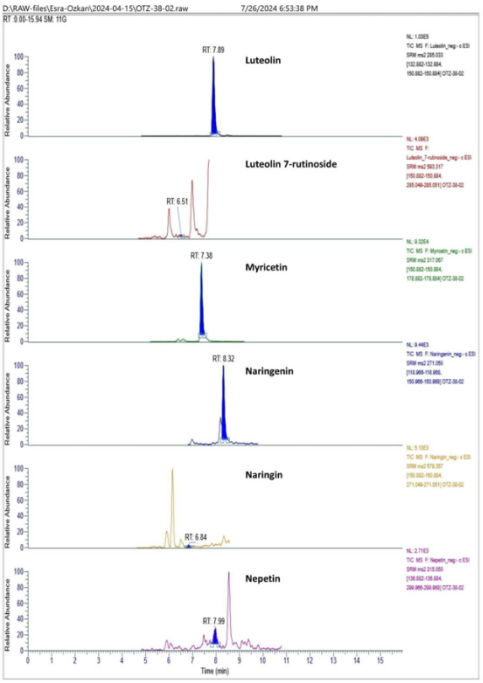
HT-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



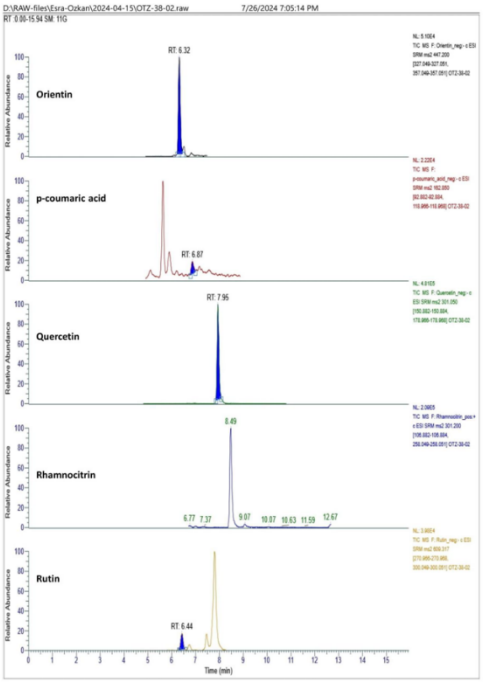
HT-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



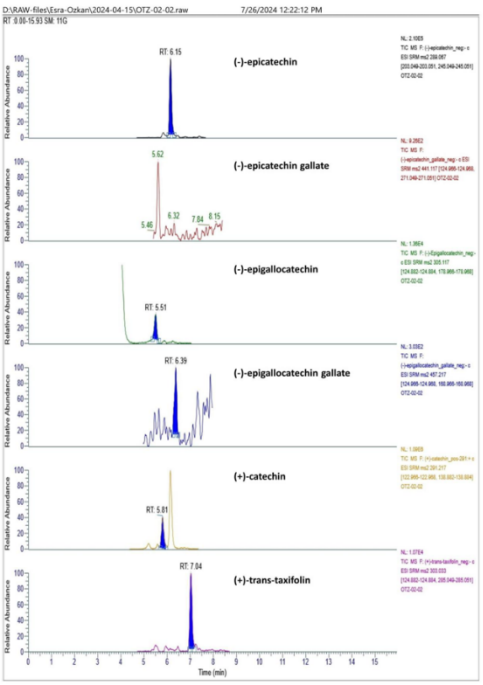
HT-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



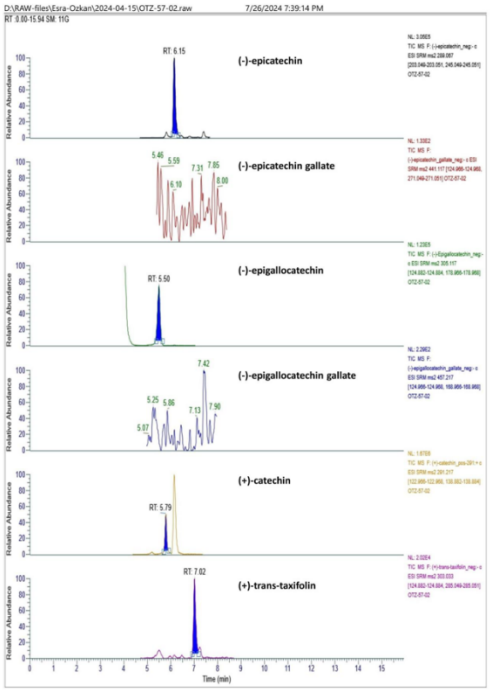
HT-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



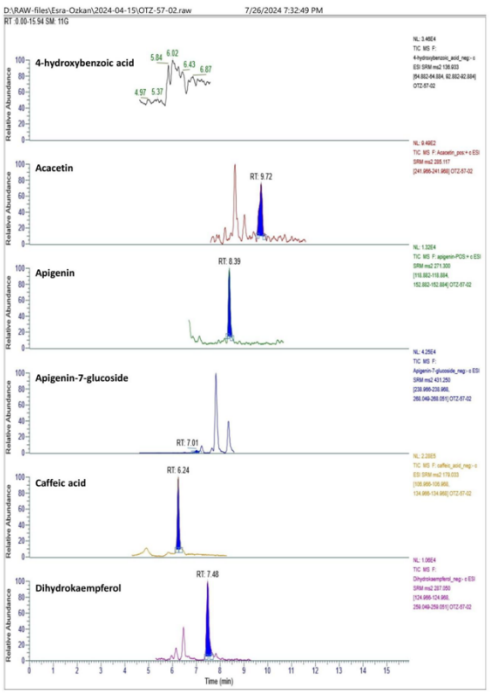
HT-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



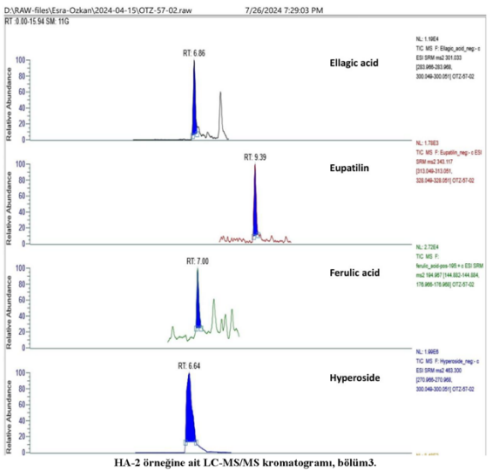
HA-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



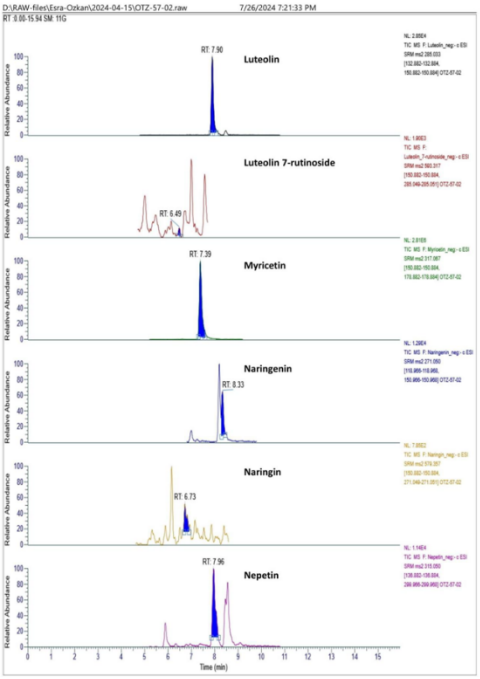
HA-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.



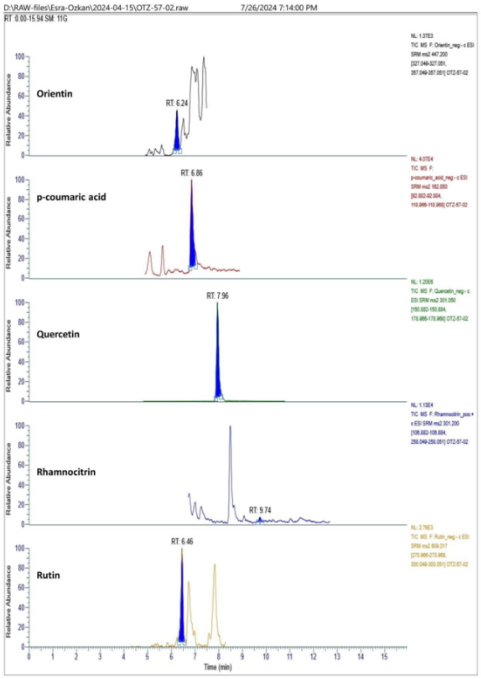
HA-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



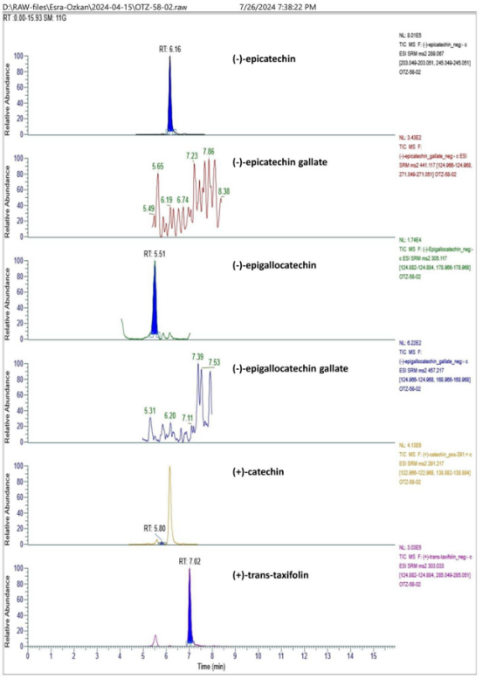
HA-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.



HA-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.



HA-2 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.



HB-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm1.

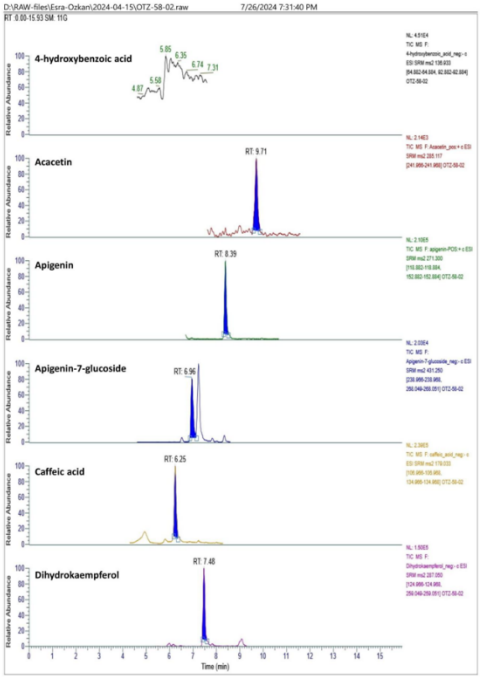
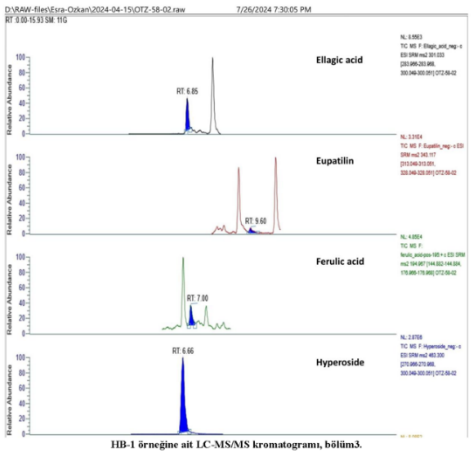
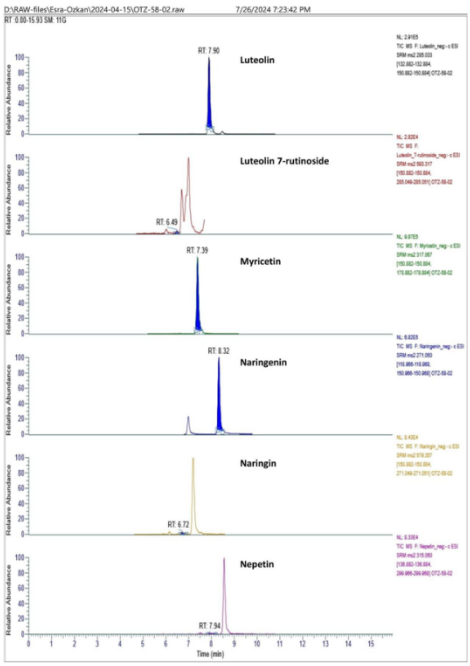


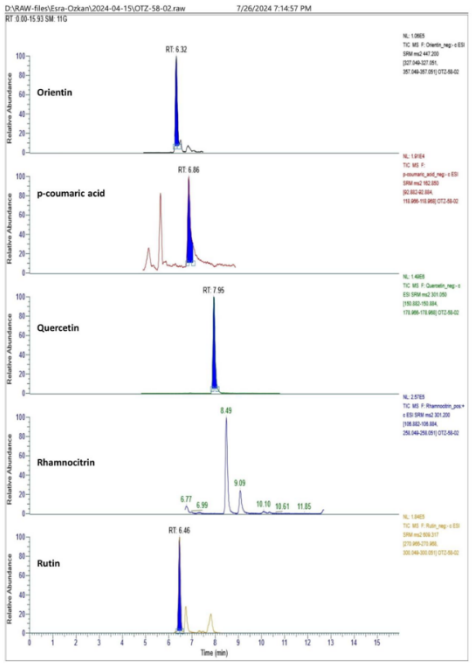
Figure 35.2. Chromatogram for HB-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm2.



HB-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm3.

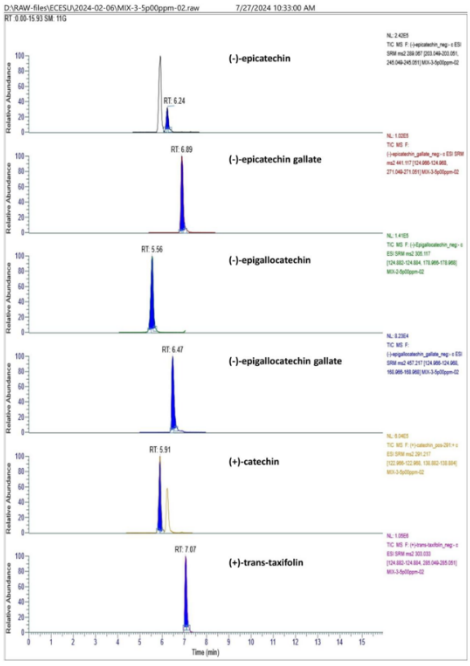


HB-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm4.

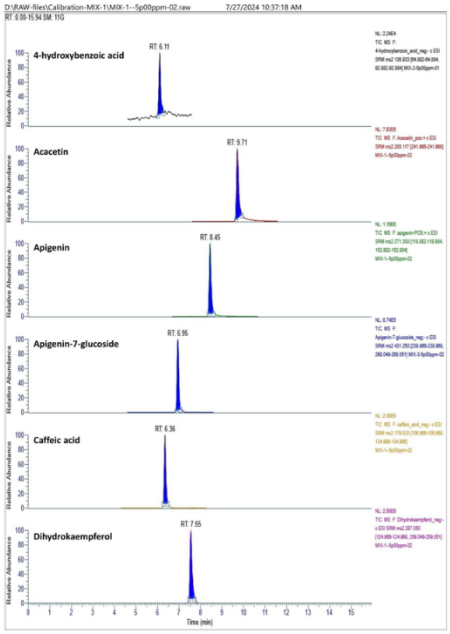


HB-1 örneğine ait LC-MS/MS kromatogramı, bölüm5.

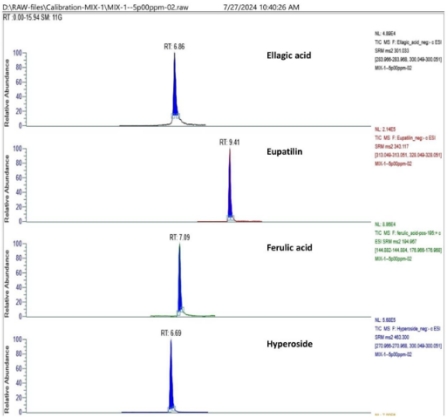
Appendix B. Calibration samples' chromatograms



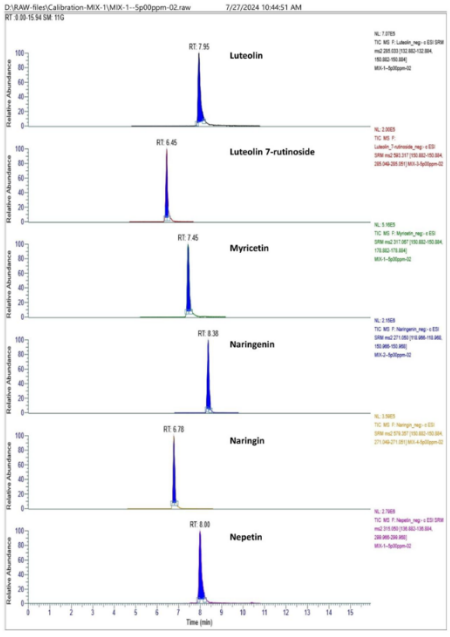
5,00 ppm kalibrasyon numunesine ait kromatogram, bölüm 1.



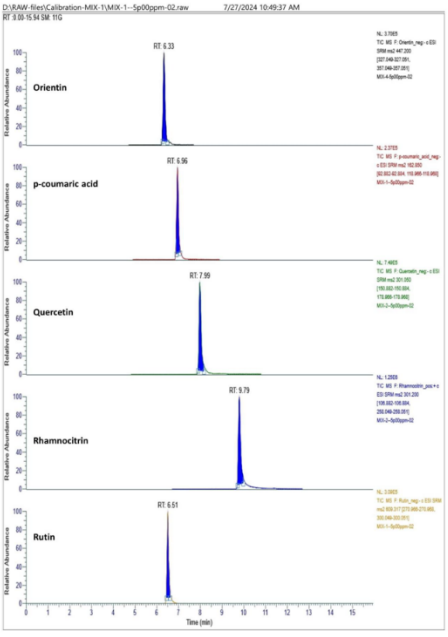
5,00 ppm kalibrasyon numunesine ait kromatogram, bölüm 2.



5,00 ppm kalibrasyon numunesine ait kromatogram, bölüm 3.



5,00 ppm kalibrasyon numunesine ait kromatogram, bölüm 4.



5,00 ppm kalibrasyon numunesine ait kromatogram, bölüm 5.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI HYPERICUM TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK İNCELEMELER

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%4	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	Okyay, Benan. "Hypericum thymopsis Boiss. (Hypericaceae) Üzerinde Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları", Anadolu University (Turkey), 2022 Yayın	<%1
3	ebin.pub İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to University of Massachusetts - Amherst Öğrenci Ödevi	<%1
5	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<%1
6	pdffox.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Kladar, Nebojsa. "Biolosko-hemijska karakterizacija vrsta roda Hypericum L. (Hypericaceae) centralnog dela Balkanskog	<%1