Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi
Journal of Literature Pharmacy Sciences
J Lit Pharm Sci. 2021;10(3):296-307

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2021-83782

Hiperisin: Fotodinamik Terapi, Hiperisizm ve Fototoksisite

Hypericin: Photodynamic Therapy, Hypericism, and Phototoxicity

Ezgi ERSOY[a], Esra EROĞLU ÖZKAN[a], Afife MAT[a]

[a]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Kimyasal bileşimlerinde bulunan naftodiantron türevi bileşikler nedeniyle birçok *Hypericum* türünün fototoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu türler arasında en yaygın olarak kullanılan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) türü de fototoksik bir bitkidir. Bu bitkilerin koyu renkli salgı bezlerinde sentezlenen ve bir naftodiantron türevi olan hiperisin, fototoksisiteden sorumlu majör bileşiktir. Hiperisin içeren bitkilerin fototoksik etkileri ilk kez, *Hypericum* türlerinden fazlaca tüketen açık renk derili veya postlu, koyun gibi hayvanların güneş altında otlarken derilerinde meydana gelen ve bazen ölümle sonuçlanan ciddi reaksiyonlar oluşmasıyla keşfedilmiştir. Hayvanlarda görülen bu hastalığa "Hiperisizm" adı verilmiştir. Bu durum, dâhilen antidepresan haricen de yara iyileştirici etkisi nedeniyle tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılan *H. perforatum* bitkisinin insanlardaki fototoksisite potansiyeli hakkında bilgi edinmeyi zorunlu hâle getirmiştir. Diğer yandan güçlü fotodinamik aktivitesi sayesinde farmasötik açıdan oldukça önemli bir molekül olan hiperisin; özellikle kanser ve AIDS hastalıklarının fotodinamik terapiyle tedavisinde umut vaat eden bir bileşik olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca fotodinamik terapide, fotosensibilizan ajan olarak hiperisin kullanımının diğer fototoksik maddelere kıyasla ciddi avantajlar sağladığı görülmüştür. Bu derleme, *Hypericum* türlerinin fototoksisitesi, hiperisinin fotodinamik aktivitesi, fotodinamik terapide kullanılışı ve diğer farmakolojik özellikleriyle ilgili detaylı bilgi vermek üzere hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum*; sarı kantaron; hiperisin; fototoksisite; fotodinamik terapi

ABSTRACT Most of the *Hypericum* species, including the most well-known, commonly used, and extensively investigated *Hypericum perforatum,* (common St. John's Wort) are known to be phototoxic plants, due to the naphthodianthrone derivatives present in their chemical compositions. Hypericin, a naphthodianthrone, that is synthesized and stored in their dark glands, is the major compound responsible for their phototoxicity. The phototoxicity of the hypericin containing plants was first discovered in certain light-skinned animals, such as sheep that would have severe skin reactions, and even die from ingesting large quantities of *Hypericum* species while grazing, and of exposure to sun after. This disease in animals was named as "Hypericism". Being widely used mainly for its antidepressant effect internally and its wound-healing properties externally, it has become crucial to gain more knowledge about the phototoxic potential of *H. perforatum* in humans. Furthermore, having strong photodynamic activities, hypericin was found to be a molecule of high pharmaceutical importance, and considered as a promising agent for cancer and AIDS therapies. More importantly, in the search for new photosensitizers for photodynamic therapy, hypericin was found to have many serious advantages in comparison to other phototoxic agents. This review was designed to give detailed information about the phototoxicity of *Hypericum* species, the photodynamic activity, and pharmacological properties of hypericin including its use in photodynamic therapy.

Keywords: *Hypericum*; St. John's Wort; hypericin; phototoxicity; photodynamic therapy

İnsanlarda bitkisel kaynaklı fototoksisite (veya fotodermatit) ilk kez 1942 yılında Klaber tarafından kayıt altına alınmıştır. Bileşiminde fotosensibilizan (fototoksik) maddeler bulunduran bitkilere temas ettikten veya bu bitkileri tükettikten sonra güneş ışığına direkt olarak maruz kalan kişilerin derilerinde birtakım reaksiyonlar görüldüğünü belirtmiştir. Bu toksik reaksiyonlar sonucu genellikle deride irritasyon, sensitizasyon ve alerji meydana gelir. Daha ciddi durumlarda fototoksisitenin neden olduğu mutasyonlar cilt kanserine dahi yol açabilir.[1]

Hypericum perforatum L., Hypericaceae familyasına ait dünyada yaklaşık 500, Türkiye'de ise 108 farklı türle temsil edilen *Hypericum* türü arasında en önemlisi, en çok kullanılanı ve üzerinde en çok çalışma yapılmış olan türdür. Dünyada yaygın olarak "St. John's Wort", ülkemizde ise "sarı kantaron" adıyla bilinen bitkiye Anadolu'nun farklı bölgele-

Correspondence: Ezgi ERSOY
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: ecz.ezgiersoy@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 12 Apr 2021 ***Received in revised form:*** 26 May 2021 ***Accepted:*** 01 Jun 2021 ***Available online:*** 16 Jun 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

rinde "kan otu, kılıç otu, binbirdelik otu, koyunkıran, kuzukıran" gibi çeşitli isimler de verilmiştir.[2] Bitkiye koyunkıran ve kuzukıran gibi isimler verilmesinin nedeni, *Hypericum* türlerinden tüketen açık renk derili veya postlu çiftlik hayvanlarının güneş altında otlaması sonucu derilerinde ciddi yaralar açılmasıdır. Günümüzde fototoksik bitkiler denildiğinde akla ilk gelen bitkilerden olan *Hypericum* türlerinin bu etkisi, ilk kez bu durumun incelenmesiyle kayıt altına alınmış ve bu duruma "Hiperisizm" denilmiştir.[3]

Bitkinin tedavi edici etkileri yaklaşık 2.000 yıldır bilinmekte ve halk arasında başta yara tedavisi olmak üzere farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarının zeytinyağı içinde güneş ışığında bekletilmesiyle elde edilen ve "kantaron yağı" olarak bilinen oleatı, antiseptik ve yara iyileştirici olarak ülkemizde halk arasında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok ülkede dâhilen kullanılmak üzere toz edilmiş drog veya ekstre, kapsül, tablet, damla veya tentür; haricen kullanılmak üzere ise yağ, infüzyon, jel veya merhem şeklinde ise preparatları vardır. *H. perforatum* içeren bu preparatlar, tüm dünyada en çok satılan bitkisel ürünler arasındadır. Geleneksel olarak yüzyıllardır kullanılan bitkinin farmakolojik etkileri de yapılan birçok bilimsel çalışmayla desteklenmiş ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. En önemlisi, hafif ve orta şiddetli depresyon tedavisinde antidepresan etkinliği klinik olarak kanıtlanmış tek bitkidir. Bunun dışında yapılan binlerce çalışma sonucunda hem *H. perforatum*, hem de diğer birçok *Hypericum* türünün bileşiminde çok güçlü antioksidan bileşiklerin bulunduğu, birçok suşa karşı antimikrobiyal etkinliklerinin olduğu, neredeyse tüm cilt hastalıklarından günümüzün belki de en büyük sorunlarından biri olan nörodejeneratif hastalıklara kadar çok geniş bir çerçevede umut vaat eden terapötik özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir.[4] Ne var ki, *Hypericum* türlerinin fototoksik özellikleri güvenlik açısından bir soru işareti yaratmış ve bunun sonucu olarak araştırmalar bu alanda yoğunlaşmaya başlamıştır.

Hypericum türlerinin kimyasal bileşiminde bahsedilen etkilerden sorumlu çok sayıda ve farklı yapıda bileşik bulunmaktadır. Fototoksisiteden sorumlu bileşikler, hiperisin ve psödohiperisin gibi naftodiantron grubu bileşiklerdir. Diğer yandan hiperisin içermeyen bazı türlerde düşük miktarda fototoksik etki görülmesi ve bu etkinin hiperforin bileşiğince zengin türlerde diğerlerine kıyasla daha yüksek görülmesi, hiperforinin de fototoksik bir bileşik olduğunu düşündürmektedir. Ancak hiperisine kıyasla bu etki çok düşüktür.[5] Dolayısıyla hiperisin (4,5,7,4,5,7-hekzahidroksi-2',2'-dimetilmezonaftodiantron) bitkinin fotosensibilizan etkisinden sorumlu majör bileşiğidir ve doğada bulunan en güçlü fototoksik madde olarak kabul edilmektedir.[6] Tüm *Hypericum* türleri hiperisin bulundurmaz; hiperisin taşıyan türlerde hiperisin çiçek, yaprak ve gövdedeki koyu renkli salgı bezlerinde bulunur ve ultraviyole (UV) ışık altında kırmızı floresans göstermesi nedeniyle bitkinin bileşiminde bulunan fenolikler gibi diğer bileşiklerden kolayca ayırt edilebilir. Hiperisin, kırmızı bir renk pigmentidir ve bitkinin çiçekleri 2 parmak arasında ezildiğinde elde oluşan kırmızımsı renk hiperisinden kaynaklanmaktadır.[7]

Hiperisinin ışıkla aktive olduktan sonra gösterdiği fotodinamik aktivite farklı mekanizmalar üzerinden oluşmaktadır ve bu mekanizmaların tamamı hâlâ net olarak ortaya konulamamaktadır. Hiperisinin oksijene bağımlı Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonları gerçekleştirdiği, bunların sonucunda süperoksit radikaller ve singlet oksijen ($^1O_2$) oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle $^1O_2$ oluşturma verimi oldukça yüksektir.[8]

Uzun yıllar boyunca, *H. perforatum* ve diğer *Hypericum* türlerinin antidepresan etkisinden sorumlu molekülün hiperisin olduğu düşünülmüştür. Bu düşüncenin kabul görmesinin nedeni, hiperisinin monoamin oksidaz A ve B enzimleri üzerindeki inhibitör etkisinin tespit edilmiş olmasıdır. Ancak çok düşük bir monoamin oksidaz inhibitör etki için çok yüksek dozda hiperisine gereksinim duyulması ve saf hâlde hiperisinin antidepresan etki göstermemesi, bilim insanlarının bu konuda yanıldığını göstermiştir.[9] Buna karşılık hiperisinin oldukça önemli başka farmakolojik etkileri olduğu belirlenmiştir ve son yıllarda özellikle antiviral özelliğiyle ön plana çıkmıştır. Hiperisinin birçok virüse karşı antiviral etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle AIDS tedavisinde hiperisinin etkinliği *in vitro, in vivo* ve klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Bu aktivite, ışığa bağımlı olarak oluşmaktadır ve hiperisinin fotodinamik özelliklerinden kaynaklanmaktadır.[10]

Hiperisinin bir dönem antidepresan etkiden sorumlu esas molekül olduğunun düşünülmesi nedeniyle *H. perforatum* içeren ürünlerin standardizasyonu uzun süre hiperisin üzerinden yapılmıştır ve bir ekstrenin etkili olarak kabul edilip piyasaya sürülebilmesi için %0,1-0,15 oranında naftodiantron türevi bileşik içermesi gerektiği belirtilmiştir. Günümüzde hiperisinin tek başına bu etkiden sorumlu olmadığı gösterilmiş olsa da bahsedildiği gibi UV altında hiperisin tayininin oldukça kolay ve pratik bir şekilde yapılabilmesi nedeniyle ekstrelerin hiperisin üzerinden standardizasyonuna devam edilmiştir. Yeni geliştirilen modern analiz teknikleriyle *Hypericum* türlerinin kimyasal bileşimi çok daha hızlı ve kesin bir şekilde belirlenebilmektedir. Örneğin sıvı kromatografi/elektrosprey iyonizasyon-kütle spektrometrisi/kütle spektrometrisi metodu ile 6 majör naftodiantron bileşiği ve floroglusinolün tayini 5 dk'dan kısa bir sürede gerçekleştirilmesi mümkündür.[11]

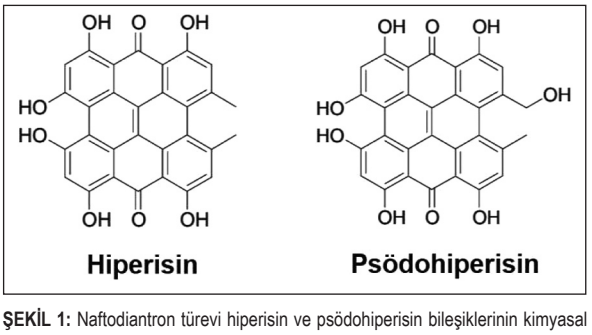
Hiperisinin fotodinamik özelliklerinden kanser tanı ve tedavisinde de yararlanılmaktadır. Fotodinamik terapi (FDT), temel olarak fotosensibilizan bir maddenin belirli dalga boyundaki ışıkla aktive edilmesiyle sitotoksik moleküller üretmesi, bu toksik maddelerin kanser hücrelerini direkt olarak öldürerek, tümörün vasküler yapısında değişiklikler meydana getirerek veya sistemik immün cevap oluşturarak antikanser etki meydana getirmesi esasına dayanır. Hiperisin-FDT, FDT'de fotosensibilizan olarak hiperisinin kullanıldığı yöntemdir. Hiperisin, bu amaçla kullanılan diğer kimyasallara göre düşük maliyetli ve daha etkili bir bileşik olup, karanlık ortamda toksik özellik göstermemesi gibi önemli avantajlara sahip olmasıyla ön plana çıkmaktadır.[12]

Bu derleme, *Hypericum* türlerinin fototoksik özelliklerini daha iyi anlamak ve fototoksisiteden sorumlu ana bileşik olan hiperisinle ilgili detaylı bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Özellikle *H. perforatum* bitkisinin tüm dünyada hem dâhilen hem de topikal olarak yaygın kullanıma sahip olması, bitkinin fototoksik etkilerini daha iyi anlamayı zorunlu kılmaktadır. Bu amaçla hiperisizm kavramı da ele alınmış ve hiperisinin fotodinamik özelliklerinin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkilerinden de detaylı şekilde bahsedilmiştir. Diğer yandan bu özellikleriyle hiperisinin antiviral ve antikanser etkinliğe sahip olduğunun keşfedilmesi ve bunun üzerine AIDS ve kanser gibi ölümcül hastalıkların tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalara da yer verilmiştir.

HİPERİSİN

Hiperisin, (4,5,7,4',5',7'-hekzahidroksi-2',2'-dimetilmezonaftodiantron veya 10,11-dimetil-1,3,4,6,8,12-hekzahidronaftodiantron, $C_{30}H_6O_8$, M_A= 504.45) *Hypericum* türlerinin birçoğunun bileşiminde doğal olarak bulunan, kırmızı renkli, çok halkalı aromatik yapılı bir kinon bileşiğidir. Hiperisin bir naftodiantron molekülüdür ve diğer naftodiantronlar gibi bitkinin yaprak, petal ve gövdesindeki siyah salgı organellerinde bulunur. En bilinen tür olan *H. perforatum* türünde total naftodiantron türevleri %0,05-0,3 oranında bulunmaktadır.[13] Nafrodiantron grubuna ait diğer hiperisin türevlerinden psödohiperisin, protohiperisin (Şekil 1), psöodoprotohiperisin ve bunlara kıyasla çok daha az miktarda olmak üzere izohiperisin, demetilpsödohiperisin, hiperikodehidrodiantron, psödohiperikodehidrodiantron ve siklopsödohiperisin *Hypericum* türlerinin kimyasal içeriğinde yer alabilir. Protohiperisin hiperisinin, protopsödohiperisin de psödohiperisinin ön maddesidir ve bu dönüşüm tepkimeleri yalnızca ortamda bir ışık kaynağı bulunması durumunda gerçekleşmektedir.[14]

Hiperisin üzerindeki ilk çalışmalar 1830 yılında Buchner tarafından yapılmıştır. Buchner, *Hypericum* türlerinden elde ettiği moleküle "*Hypericum*-red" adını vermiş, ancak molekül yapısını tam olarak belirlemeyi başaramamıştır. 1895 yılında absorbsiyon spektrumu keşfedilmiş, 1911 yılında Cerny molekülü



ŞEKİL 1: Naftodiantron türevi hiperisin ve psödohiperisin bileşiklerinin kimyasal formülü.

izole etmiş, molekül formülünü açıklamış ve bileşiğe "hiperisin" adını vermiştir. Cerny, 1 kg kurutulmuş çiçekten 1,2 g hiperisin elde etmiştir.[15] 1941 yılında Pace ve Mackinney yaptıkları çalışmanın sonucunda hiperisin için "Sarı kantaron bitkisinden elde edilen bir çeşit renk pigmentidir, bileşik azot içermediği için porfirin olamaz. Demir klorür testinde verdiği sonuca göre bu molekülün antosiyanin veya bir flavon olabileceğini düşünüyoruz." şeklinde bir çıkarım yapmışlardır.[16] 1939-1953 yılları arasında Brockmann ve ark. da özellikle hiperisin üzerinde yoğunlaşmış, *Hypericum hirsutum* bitkisinden hiperisini saf hâlde izole etmiş, en sonunda yapısını ve total sentezini açıklayabilmişlerdir. Buna göre, hiperisin sentezi doğal bir antrakinon bileşiği olan emodin ve onun indirgenme ürünü olan emodin-antron ile başlamaktadır. 1957-1976 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucunda *Hypericum* türlerinden hiperisin türevi diğer bileşikler izole edilmiştir.[17]

Naftodiantronlar genel olarak suda çok az çözünen bileşiklerdir. Prosiyanidinlerle kompleks hâlinde veya potasyum tuzları hâlinde bulunduklarında suda daha iyi çözünürler. Hiperisin de güçlü lipofilik bir maddedir ve suda çok az miktarda çözünür. İnsan vücudunda hiperisin serum albüminlerine bağlanır ve fizyolojik sıvılardaki çözünürlüğü bu şekilde artar.[18] Psödohiperisin diğer naftodiantron bileşiklerinden farklı olarak ekstra bir hidroksimetil grubu bulundurduğundan polar çözücülerde diğerlerine kıyasla daha iyi çözünebilmektedir.

Hiperisinin bazı fiziksel özelliklerinden bahsetmek gerekirse hiperisin, yağda çözündüğünde kırmızı renk bırakır. Metanol-hidroklorik asit ve piridinle muamele edildiğinde mavi-siyah kristaller oluşturur. 320ºC'de molekül yapısı bozunduğu için erime noktası tayin edilememiştir. UV absorbsiyon bandı 510 ve 591 nm'dir.[14-19] Hiperisinin bitkiler âleminde *Hypericum* türlerine özgü bir bileşik olduğunu söylemek yanlış olmaz. *Hypericum* türleri dışında yalnızca *Harungana madagascariensis* bitkisinin bileşiminde hiperisin ve psödohiperisin tespit edildiğini bildiren 1966 yılında yapılmış tek bir çalışma vardır.[20] Bitkiler dışında bazı Basidiomisetler (*Dermocybe spp*.) ve bazı endofitik mantarların (*Thielavia subthermophila*) yapısında da hiperisin tespit edilmiştir.[21] *Hypericum* türlerinin tamamında da hiperisin bulunmamaktadır. Örnek vermek gerekirse, en önemli *Hypericum* türü kabul edilen *H. perforatum* yüksek oranda hiperisin içeren bir bitkidir. Ülkemizde ve diğer Akdeniz ülkelerinde yetişmekte olan *Hypericum androsaemum* ve *Hypericum calycinum* türleri ise hiperisin ve diğer naftodiantron bileşiklerini içermemektedir. Hiperisin ve psödohiperisin içerikleri incelenen bazı *Hypericum* türlerine ait sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Bitkilerin bileşimin-

TABLO 1: Bazı *Hypericum* türlerinde hiperisin ve psödohiperisin varlığı.[7]

Tür adı	Hiperisin	Psödohiperisin
H. calycinum L.	-	-
H. patulum Thunb	-	-
H. androsaemum L.	-	-
H. xylosteifolium (Spach) N. Robson	-	-
H. ascyron L.	-	-
H. bupleuroides Griseb.	-	-
H. scabrum L.	-	-
H. asperuloides Czern.ex Turcz	-	-
H. japonicum Thunb.	-	-
H. maculatum Crantz	+	+
H. tetrapterum Fr.	+	+
H. perforatum L.	+	+
H. triquetrifolium Turra	+	+
H. attenuatum Choisy	+	+
H. elegans Stephan ex Willd.	+	+
H. olympicum L.	+	+
H. polyphyllum Boiss. et Balansa	+	+
H. cerastioides (Spach) N. Robson	+	+
H. origanifolium Willd.	+	+
H. montbretii Spach.	+	+
H. umbellatum A. Kern.	+	+
H. richeri Vill.	+	+
H. rochelii Griseb. & Schenk	+	+
H. boissieri Petrov.	+	+
H. barbatum L.	+	+
H. rumeliacum Boiss.	+	+
H. bithynicum Boiss.	+	+
H. perfoliatum L.	+	+
H. aucheri Jaub. & Spach	+	+
H. thasium Griseb.	+	+
H. linarioides Bosse	+	+
H. annulatum Moris.	+	+
H. montanum L.	+	+
H. hirsutum L.	+	-
H. formosissimum Takht.	-	+

deki hiperisin miktarı da bitkinin toplandığı yere ve toplandığı mevsime göre değişkenlik gösterir.

Uzun yıllar boyu *Hypericum* türlerinin antidepresan etkinliğinden sorumlu molekülün hiperisin olduğu düşünülmüş ve bu nedenle araştırmalar genellikle hiperisin üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak daha sonra antidepresan etkiden sorumlu asıl maddenin, bitkide bulunan bir floroglusinol türevi olan hiperforin olduğu, yine bitkide bulunan bazı flavonoidlerin de bu etkiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir.[9] Hiperisin, günümüzde antiviral etkinliğiyle öne çıkmaktadır. Hiperisinin antiviral etkisiyle ilgili çok sayıdaki preklinik çalışma; hiperisinin H5N1, H9N2, HIV, Herpes simpleks virüsü (HSV) HSV-1 ve HSV-2, "equine infectious anemia virus", murin sitomegalovirüs ve hepatit C virüsü üzerinde antiviral etkinliği olduğunu göstermektedir.[19-22]

Hiperisinin antiviral etkinliği üzerinde ışık faktörü çok önemli bir rol oynamaktadır. Hiperisinin antiviral etkisinin ışığa bağımlı olduğunu kanıtlayan bir çalışma, yeterli ışık sağlandığı takdirde aktivitenin 100 kata kadar arttığını göstermektedir. Bu etkinin mekanizması şöyle açıklanmıştır: Işıklı ortamda, hiperisin 0,73 gibi bir değerle kuantum verimi oldukça yüksek bir $^1O_2$ molekülü oluşturabilmektedir. Bazı çalışmalar, antiviral etkinin bu $^1O_2$ molekülünün üretimine bağlı olduğunu belirtmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise antiviral aktivitenin süperoksit anyon ve hiperisinyum iyonlarının oluşumunu içeren daha kompleks bir süreç sonucu oluştuğunu ve $^1O_2$ molekülünden bağımsız olduğunu göstermiştir. Carpenter ve ark.nın yaptığı çalışma, hiperisinin HIV kapsid proteini olan p24'te belirli birtakım değişiklikler meydana getirdiğini ve bu şekilde virüse karşı aktivite gösterdiğini kanıtlamaktadır.[23] Hiperisin aynı zamanda *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşları üzerinde büyümelerini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik de göstermektedir.[24]

HİPERİSİNİN FOTODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Hiperisinin fotodinamik etkileri üzerinde ilk araştırmalar, tarihte ilk kez hayvanlarda görülen "hiperisizm" vakalarının nedeninin incelenmesiyle başlamıştır. Çiftlik hayvanlarının belirli bir bitki türünü tüketmesi ve sonrasında güneş ışığında zaman geçirmesiyle meydana gelen bu durum, daha sonra bu bitkilerin *Hypericum* türleri olduğunun belirlenmesi ve bu bitkilerin içerdiği hiperisin maddesinin bu hastalığa neden olduğunun anlaşılması, hiperisinin fotodinamik özelliklerinin bir anda ilgi odağı olmasına neden olmuştur. Hiperisinin doğada bulunan en güçlü fotosensibilizan madde olduğu düşünülmektedir.[6]

Son yıllarda yapılan çok sayıda *in vitro* çalışmayla hiperisinin çok yönlü fotodinamik aktivitesi açıklanmaya çalışılmıştır. Işıkla aktive olan hiperisin protein kinaz C ve büyüme faktörüyle stimüle olan diğer protein kinazları inhibe etmekte, membran lipidlerinin peroksidasyonunu indüklemekte, süperoksit dismutaz aktivitesini artırmakta ve hücresel glutatyon seviyelerini azaltmakta, asetilkolinesteraz enzimine bağlanarak yapısını değiştirmekte, mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmaya ve lens α-kristalin molekülünde fotooksidasyona neden olmaktadır.[25-28]

Hiperisinin fotosensibilizan etkileri genellikle oksijene bağımlı olarak gerçekleşir. Hipoksik ortamlarda hiperisinin fototoksisiteye veya mitokondriyal faaliyetler üzerinde inhibisyona neden olmadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Hadjur ve ark.nın yürüttüğü bir çalışmada, bazı maddelerin hiperisin kaynaklı fototoksisite reaksiyonları sonucu oluşan oksijen radikallerini süpürücü etkisi araştırılırken, özellikle $^1O_2$ molekülünün (Tip 2 reaksiyon) hiperisinin hücre içindeki fotoaktivitesinde majör rol oynadığı belirlenmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi hiperisin çok yüksek verimle $^1O_2$ molekülü oluşturmaktadır. Aynı çalışmada reaktif oksijen radikallerinin ve peroksitlerin oluşumunun (Tip 1 reaksiyonlar) da göz ardı edilmemesi gerektiği not düşülmüştür. Diğer yandan, hiperisinin hipoksik ortamlarda antiviral etkinliğinin devam ettiğini gösteren çalışmalar da vardır. Bu durum, bir çelişki yaratmakta ve hiperisinin fotobiyolojik etkinliğine bazı diğer mekanizmaların da katkı sağladığı düşüncesini oluşturmaktadır. Reaksiyonlar sırasında oluşması muhtemel bazı hiperisin radikalleri veya hiperisin kaynaklı pH azalmasının fototoksisiteye neden olması gibi mekanizmaların bu etkinliğe neden olduğu düşünülmektedir.[26]

Hiperisinin insan derisindeki farklı hücre tipleri üzerinde oluşturduğu fototoksisitenin incelendiği bir

çalışmada, ışıkla aktive edilmiş 3µM hiperisin uygulandığında en yüksek toksik etkinin fibroblastlar üzerinde oluştuğu belirlenmiştir. Bu etki, melanositlerde fibroblastlara göre daha düşüktür. En düşük toksik etki ise keratinositlerde tespit edilmiştir.[29]

Psödohiperisin de hiperisin gibi fotosensibilizan bir moleküldür ve bitkilerde genellikle hiperisinden daha fazla miktarda bulunmaktadır. Bu durum, bitki ekstrelerinin fototoksik etkisinden sorumlu majör bileşiğin psödohiperisin mi yoksa hiperisin mi olduğu veya fototoksisiteye psödohiperisinin ne gibi bir katkısı olduğu sorularını gündeme getirmiş ve bu alanda da araştırmalar yapılmıştır. İnsan epidermoid karsinom hücre dizisi (A431) üzerinde hiperisin ve psödohiperisinin fototoksik etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışma kapsamında, *H. perforatum* ekstresinden önce bu maddeler izole edilmiş ve ekstrede psödohiperisin miktarı hiperisine göre 3 kat fazla bulunduğu hâlde fototoksik etkinin hiperisinden 20 kat kadar daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç, *Hypericum* türlerinin fototoksik etkisinde en büyük rolü oynayan molekülün hiperisin olduğunu kanıtlar niteliktedir.[30]

HİPERİSİNİN FOTODİNAMİK ÖZELLİKLERİ İLE FOTODİNAMİK TERAPİDE KULLANIMI

Fotodinamik Terapi

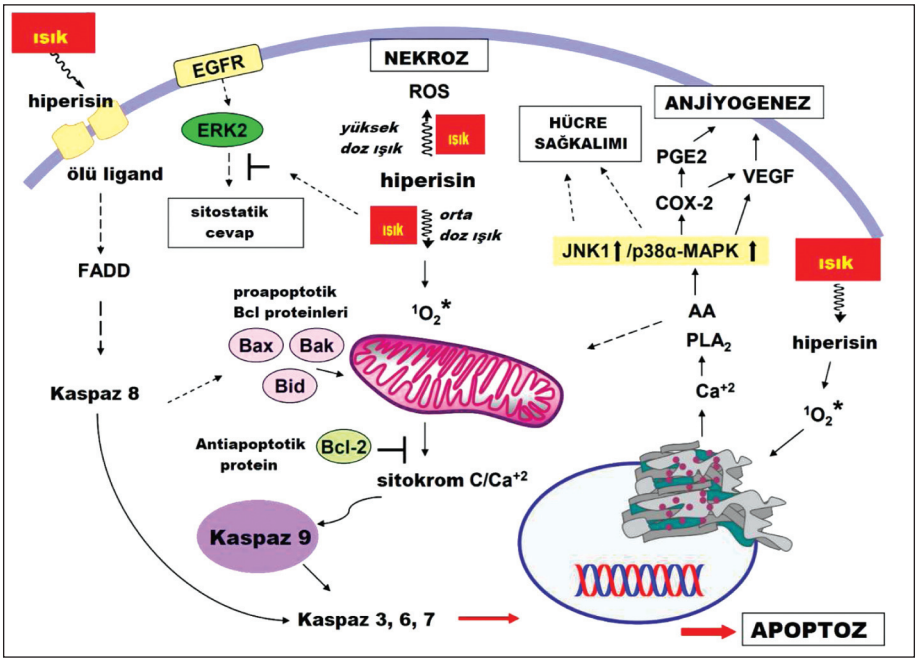
Tarihsel olarak incelendiğinde FDT'nin ilk uygulamaları, binlerce yıl öncesinde Antik Mısırlıların sedef ve vitiligo gibi cilt hastalıkları olan kişileri güneş ışığına maruz bırakarak iyileştirmeye çalışması olarak kabul edilmektedir. İlk kez kayıt altına alınması ise 1901 yılında ünlü Alman farmakolog Hermann von Tappeiner'ın öğrencisi olan Oscar Raab'ın laboratuvarda hücreleri boyamak için kullandığı akridin turuncusunun ışıkta bekledikten sonra *Paramecia* hücrelerinde sitotoksik etki oluşturduğunu gözlemlemesiyle gerçekleşmiştir. Bu keşfi daha ileriye taşıyan bilim insanları 1913 yılında ilk insanlı deneylere başlamış ve FDT kavramı böylelikle ortaya çıkmıştır.[31] 1970 yılına gelindiğinde Mayo Clinic'te çalışan Lipson ve Schwartz, hematoporfirin asetik asit ve sülfürik asiti belli oranlarda içeren bir karışımı ameliyat sırasında hastaya enjekte etmiş, floresans ışıkla aktive olan karışım tümör dokusunda birikince neoplastik lezyonların net bir şekilde görülmesini sağlamış ve bu şekilde başlayan fotodinamik tanı ve tedavi uygulamaları zaman içinde yaygın hâle gelmiştir. Hazırlanan bu hematoporfirin karışımı daha sonra Photofrin® (Concordia Laboratories Inc, ABD) ticari adıyla uzun süre FDT'de kullanılmıştır, ancak uzun vadede ciddi fototoksisiteye neden olduğundan yeni ajanların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.[32]

Fotosensibilizan maddeler, genel olarak ortamda oksijen molekülü ve bir ışık kaynağı varlığında süperoksit radikaller oluşturan (Tip 1 reaksiyonlar) ve bu radikallerden de peroksit ve hidroksil radikalleriyle nonradikal $^1O_2$ molekülleri oluşumuna neden olan (Tip 2 reaksiyonlar) maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antitümöral FDT fotosensibilizan bir maddenin sistemik, lokal veya topikal olarak görünür ışıkta (genellikle uzun dalga boylu kırmızı ışık) tümör dokusunda birikmesi esasına dayanmaktadır. FDT uygulanan tümörlü dokuda Tip 1 ve/veya Tip 2 fototoksisite reaksiyonları oluşur ve bunların sonucunda reaktif oksijen türü bileşikler meydana gelir (Şekil 2). FDT, direkt olarak kanser hücrelerini öldürmenin yanı sıra tümörü besleyen damarlarda da yapısal değişikliklere neden olur. Bu damarlardaki kan akışı yavaşlar, vasküler kollaps ve/veya vasküler sızıntı meydana gelir. Bazı kanser tiplerinde uygulandığında, tümörlü dokuda bulunan hücrelerden sitokin ve diğer inflamatuar maddelerin salınımına da neden olmaktadır. Tümör dokusunu meydana getiren kanser hücrelerinin cinsine ve kullanılan fotosensibilizan maddeye göre antitümöral etki mekanizmaları da değişim gösterir ve bahsedilen 3 mekanizmadan biri veya birkaçı birden gerçekleşerek bu etkiyi oluşturabilir.[18]

FDT, kanser tedavisinde konvansiyonel kemoterapi veya radyoterapiye göre oldukça önemli avantajlar sağlamaktadır. Öncelikle selektif fotodinamik etkisiyle yalnızca kanser hücreleri üzerinde etkili olduğundan sistemik toksisiteye neden olmamaktadır. Özellikle yüzeyel bir kanser olan cilt kanseri tedavisinde kullanılabilecek ideal bir yöntemdir.

Hiperisinin Fotodinamik Terapide Kullanılması

Hiperisinin çok güçlü bir fotosensibilizan ajan olması, tümör dokusunda birikebilmesi ve selektivitesinin yüksek olması, karanlık ortamda minimal toksisite oluşturması gibi oldukça önemli nedenlerle



ŞEKİL 2: Hiperisinin fotodinamik terapideki etki mekanizması.[18]

FDT'te kullanılabilecek son derece umut vaat eden bir molekül olarak değerlendirilmiştir. Hiperisinin moleküler düzeydeki fotodinamik aktivitesini incelemeyi amaçlamış pek çok biyokimyasal çalışma, FDT'de kullanılmasıyla kanser hücrelerinde apoptozis, otofajik hücre ölümün ve immünojenik hücre ölümünün indüklendiğini savunmaktadır. Mitokondriyal faaliyetler ve protein kinazlar hücre ölümü-sağkalımı dengesi üzerinde rol oynayan önemli etmenlerdir ve belirtildiği gibi hiperisin kaynaklı fototoksisite özellikle burada büyük rol oynamaktadır.[33]

Hiperisinin uygulandıktan sonra hücre içine alımını sağlayan mekanizmalar hâlâ tam olarak ortaya konulamamıştır, ancak şu ana kadar elde edilen sonuçlar hiperisinin hücre içine veya hücreler arasında pinositoz, endositoz ve sıcaklığa bağlı difüzyonla taşındığını göstermektedir. Hücre içinde hiperisin endoplazmik retikulum, golgi aygıtı, lizozom ve mitokondri membranında birikmektedir.[21]

Rekürren malign mezotelyomalı 74 yaşındaki bir hastaya hiperisin-FDT uygulandığında tümörde belirgin küçülme meydana gelmiş ve bu şekilde hiperisinin etkinliği klinik olarak kanıtlanmıştır.[34] Ayrıca malign hipofiz adenomları ve kutanöz T hücreli lenfomada hücreler üzerinde büyümeyi inhibe edici ve apoptoz indükleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. Hiperisin-FDT'nin nazofaringeal kanser hücreleri üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışmada nazofaringeal karsinom/HK1 tümörü inoküle edilerek nazofaringeal tümör oluşturulan farelerde, ışıkla aktive edilen hiperisinin subkütanöz dokuda büyümekte olan kanser hücreleri üzerinde belirgin bir fototoksik etki meydana getirdiği tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiperisin-FTD uygulanan grupta hem tümör nekrozu, hem de tümör regresyonu meydana gelmiştir. Hiperisin, hem tümör dokusunda vasküler hasar oluşturmuş hem de kanser hücrelerini direkt olarak öldürmüştür. Aynı zamanda dokuda çok güçlü bir inflamatuar yanıt meydana getirmiştir. Dolayısıyla bu mekanizmalar sayesinde tümör dokusunda küçülme gözlemlenmiştir.[35]

Mesane kanserinde hiperisin-FDT'nin etkilerinin incelendiği bir çalışmada, hiperisinin mesanedeki karsinoma lezyonları üzerinde %98,5 seçicilik ve %93 duyarlılıkla antikanser etki meydana getirdiği belirlenmiştir.[36] Hiperisin-FDT'nin antikanser etkinliğinin in vitro olarak değerlendirildiği çalışmalarda insan umblikal endotelyal hücreleri, glioma hücreleri (U-87 MG, U-373 MG), pediatrik ve erişkin hepatoselüler karsinoma (Hep G2), hepatik hepatoblastoma

hücreleri (HUH6, HepT1), insan anaplastik tiroid kanser ve servikal kanser hücreleri, pankreatik duktal adenokarsinoma (MiaPaCa-2, PANC-1) hücreleri, insan meme karsinom hücreleri (MDA231), insan renal karsinoma ve insan lenfoma (U937) hücre dizileri üzerinde antitümöral etki meydana geldiği bildirilmiştir. Rabdomiyosarkomlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, hiperisinin uygulanması ve fotoaktivasyonunun ardından hücre proliferasyonunun neredeyse tamamen durdurulduğu gözlemlenmiştir.[37-46]

Günümüzde onkolojik tedavilerde karşılaşılan en büyük sorunlardan biri lezyonların homojen olmaması, dolayısıyla farklı hücre bileşenlerinin tedaviye farklı cevaplar vermesiyle topyekûn bir tedavi sağlanmasının zorluğudur. Bu nedenle kanser tedavisinde monoterapiler yetersiz kalmakta ve genellikle kombine tedaviler tercih edilmektedir. Bu düşünceyle FDT'nin diğer terapi yöntemleriyle kombine edildiği takdirde kanser tedavisindeki etkinliği de araştırılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde, insan meme kanserini 2 farklı tipi olan MDA-MB-231 (östrojen reseptör negatif) ve MCF7 (östrojen reseptör pozitif) hücre dizileri üzerinde hiperisin-FDT ile birlikte tamoksifen de uygulanmış ve bu kombinasyon sonucunda 2 hücre dizisinde de yaklaşık %90 sitotoksisite elde edilmiştir. Bu etki, hem nekrozis hem de otofaji mekanizmalarıyla oluşmuştur ve her 2 hücre dizisinde de yüksek düzeyde lipid peroksidasyon oluştuğu görülmüştür.[47]

Hiperisinin FDT'de saf hâlde kullanımı yaygındır, ancak *H. perforatum* ekstrelerinin FDT'deki etkinliği de değerlendirilmiştir. Buna göre *H. perforatum* metanol ekstresi ve bu ekstrenin polar fraksiyonu fotoaktif madde olarak kullanılmış ve FDT ile HL-60 lösemi hücrelerinde belirgin antikanser etki saptanmıştır. FDT'de *H. perforatum* ekstrelerinin kullanılması kolay hazırlanma, düşük maliyet, suda çözünürlüğün artmış olması, minimum yan etki ve minimum sistemik toksisite gibi nedenlerle oldukça avantajlı olarak değerlendirilmektedir.[48]

Başka bir çalışmayla bir cilt hastalığı olan Nevus flammeusun (Porto şarabı lekesi) FDT ile tedavisinde fotosensibilizan madde olarak kullanılan hiperisinle hematoporfirinin etkinliği karşılaştırılmış, hiperisin hematoporfirine kıyasla daha etkili bulunmuş ve hematoporfirinin neden olduğu sorunlara neden olmadığı, dolayısıyla çok daha iyi bir alternatif olabileceği gösterilmiştir.[49]

HİPERİSİZM

Hiperisizm, hiperisin içeren bitkileri tüketen hayvanların derilerinde meydana gelen bir çeşit ciddi fotosensitivite reaksiyonuna ve buna bağlı olarak gelişen hastalığa verilen isimdir. Özellikle koyun, sığır ve at gibi çiftlik hayvanlarında görülmekle birlikte, domuz ve keçilerde de hiperisizm vakalarına rastlanmıştır. Tavşan ve fare gibi deney hayvanlarının yemlerine laboratuvar ortamında hiperisin içeren bitkiler karıştırılmış, bu yemlerden verilen hayvanların neredeyse hepsinde bu reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir.

Bu reaksiyonlar, özellikle hayvanların derilerindeki açık renkli kısımlarda ve ağız, burun, kulaklar gibi kılsız bölgelerde oluşmaktadır. Örneğin koyu renk derisinin üzerinde beyaz benekleri olan bir hayvanın sadece benekleri üzerinde meydana gelir veya kırkılmış koyunlarda hiperisizm riski kırkılmamış koyunlara göre daha yüksektir. Bazı kültürlerde bu durumu önlemek için açık renkli hayvanlara kına yakılır veya tütün yapraklarından elde edilen bir su sürülür. İlginç bir detay, *Hypericum* türlerinin doğal olarak çokça yetiştiği İtalya'nın Taranto kentinde XIX. yüzyıl başlarında açık renkli koyunlarda sürekli yaralar açılmasının nedenini bir türlü açıklayamayan çiftçiler bununla mücadele edememiş, siyah renkli koyunlarda bu hastalığın görülmediğini fark edince sadece siyah koyun yetiştiriciliği yapmış ve bölgede uzun yıllar hiç beyaz koyuna rastlanmamıştır. Hiperisizm vakalarının ilk kez kayıt altına alınması da yine XIX. yüzyılın ilk yıllarında gerçekleşmiştir. Çiftlik hayvanlarının derilerinde oluşan lezyonların bu hayvanların *Heliotropium crispum* tüketmesinin ardından güneş ışığında beklemesiyle oluştuğu belirtilmiştir. Hayvanlardaki bu lezyonların belirli bir bitkiyi tüketmelerinden kaynaklandığı ilk kez belirlenmiş olmakla beraber, bu etkinin oluşum mekanizması o dönemde açıklanamamıştır.

Yapılan gözlemler, hiperisizm oluşumunda iki temel faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar, hayvanların hiperisin içeren *Hypericum* türlerinden tüketmesi ve hemen ardından güneş ışığına maruz kalmasıdır. Bu bitkileri tüketen hayvanlar yaklaşık 2 hafta karanlıkta bekletildiğinde bu reaksiyonların oluşmadığı görülmüştür. Tüketilen bitki miktarının

ve/veya sonrasında ışığa maruziyet süresinin artmasıyla oluşan reaksiyonların şiddeti de artar. Deri reaksiyonları bazı durumlarda oldukça şiddetli olabilir, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir ve nekroz oluşumuyla geri dönüşümsüz doku kaybı yaşanabilir. Ağızda oluşan yaralar hayvanların beslenmesini zorlaştırabilir ve bu nedenle malnütrisyon gelişebilir.

Hiperisizm yaşayan hayvanlarda bu deri reaksiyonların yanı sıra belirgin huzursuzluk hâli, olağandışı hareketlilik, atlarda sürekli kişneme gibi birtakım farklı davranışlar görüldüğü de bildirilmiştir. Vücut sıcaklığında yükselme, hızlı ve düzensiz solunum ve nabızda artış da sık görülen semptomlar arasındadır. Laboratuvarda yapılan deneylerde derileri ince olan fare gibi hayvanlarda fototoksisiteye bağlı konvülsiyonlar ve hatta ölüm gerçekleştiği rapor edilmiştir. Bu nedenlerle ABD, Kanada ve Avustralya gibi ülkelerde *Hypericum* türlerinin yayılımı kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Avustralya'da *H. perforatum* ile biyolojik mücadele 1920'li yıllarda başlamıştır. Bu amaçla *Chrysolina quadrigemina* ve *Chrysolina hyperici* isimli böceklerden yararlanılmaktadır. Bu yöntem, günümüzde hâlâ Kanada ve Avustralya'da hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı bölgelerde kullanılmakta ve *Hypericum* türlerinin hayvanların otladığı bölgelerde yayılımı engellenmeye çalışılmaktadır.[3,50]

İNSANLARDA HYPERİCUM PERFORATUM KULLANIMINA BAĞLI OLARAK MEYDANA GELEN FOTOTOKSİSİTE REAKSİYONLARI

Hypericum türlerinin hayvanlarda ölüme varan, oldukça ciddi sorunlara yol açan fototoksisite reaksiyonlarına neden olması, bazı kaynaklarda zehirli bitkiler kategorisinde yer almalarına neden olmuştur. Örneğin Turner ve Szczawinski tarafından yazılan "Kuzey Amerika'nın Yaygın Zehirli Bitkileri ve Mantarları" kitabında *H. perforatum* türüne geniş yer verilmiştir. Avustralya'da da *H. perforatum*, "Tehlikeli Bitkiler" sınıfındadır.[51] Alman monografılarında bitkinin drog hâli olan Hyperici herba kullanımında deride oluşabilecek fototoksisite reaksiyonlarına karşı dikkatli olunması gerektiğine dair önemli bir uyarı yer alır.[11]

İnsanlarda *H. perforatum* kullanımına bağlı fototoksisitenin değerlendirilmesi için bazı klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, günde bir kez 1.800 mg veya 3.600 mg kapsül (yaklaşık olarak 5,5 mg veya 11 mg hiperisin) kullanan kişilerde UVA ve UVB'ye maruz bırakılmalarının ardından düşük şiddetli fototoksisite reaksiyonları görülmüştür. On dört gün boyunca günde 1.800 mg ekstre uygulanan kişilerde minimal eritem doz (MED) ve minimal bronzlaşma dozu (MBD) düşmüş, uygulanan UVA ışını %21 oranında azaltıldığında bu etki kaybolmuştur. Yedi gün boyunca günde 1 kez 900 mg ekstre uygulanan kişilerde MED ve MBD'de herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir. Bu çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu verilere bakarak insanlarda fototoksisite açısından çok büyük bir risk olmadığı düşüncesi oluşabilir. Ancak görüldüğü gibi bu çalışmalar oldukça kısa süreli çalışmalardır. Bunun dışında *Hypericum* preparatlarının kullanımına bağlı ciddi fototoksisite reaksiyonunun 2 adet vaka raporuyla kayıt altına alınmış olması önemlidir. Otuz beş yaşındaki bir kadın, 4 hafta boyunca günde 1 defa 500 mg *H. perforatum*

TABLO 2: *H. perforatum* kullanımına bağlı fototoksisitenin değerlendirildiği bazı klinik çalışmalar.[11]

Hasta sayısı	Doz/gün	Etkinin oluşma süresi	Görülen etki	Referans
13	Plasebo 900 mg 1.800 mg 3.600 mg	1 gün	MED UVA veya UVB ile değişmemiştir 3.600 mg dozda UVA ile MBD'de az miktarda bir düşüş görülmüştür	55
50	1.800 mg	14 gün	MED ve MBD'de UVA ile düşüş	55
48	1.800 mg 3.600mg	1 gün	UVB'ye bağlı düşük seviyede pigmentasyon oluşmuştur	58
24	900 mg	7 gün (toplam deney süresi)	MED ve MBD'de değişme olmamıştır	58

MED: Minimal eritem doz; UVA: Ultraviyole A; UVB: Ultraviyole B;MBD: Minimal bronzlaşma dozu.

ekstresi içeren kapsül kullanmış ve bu süreçte yoğun şekilde güneş ışığına maruz kalmıştır. Dört haftanın sonunda fototoksisiteye bağlı akut nöropati geliştiği rapor edilmiş, hasta ürünü tamamen bıraktığında semptomlar kısa sürede ortadan kalkmıştır.[52] Başka bir vaka raporunda, 61 yaşındaki bir kadının, 3 yıl boyunca günde 3 kez 240 mg *H. perforatum* ekstresi içeren bir preparat kullandığı, 3 yılın sonunda cildinin güneş ışığına maruz kalan bölgelerinde yoğun kaşıntılı ve kızarık lezyonlar oluştuğu belirtilmiştir. Preparat kesildikten sonra tüm lezyonlar toplam 2 hafta içinde tamamen iyileşmiştir.[53]

Hiperisinin antiviral etkinliğiyle AIDS tedavisinde umut vaat eden bir molekül olması ve bu etkinliğin belirlenmesi için hastalara yüksek doz hiperisinin intravenöz yoldan uygulanmasıyla yapılan klinik deneyler fototoksisite reaksiyonlarını daha iyi anlamak açısından değerli veriler sağlamıştır. Minnesota'da yürütülen, günde 20-40 mg hiperisinin haftada 2 kez olmak üzere 24 hafta boyunca uygulandığı Faz 1 çalışması sırasında 23 AIDS hastasında çok ciddi fototoksik reaksiyonlar görülmüş ve bu nedenle çalışmalar sonlandırılmıştır.[54] Bu dozun antidepresan etkinlik sağlamak için kullanılan dozdan oldukça yüksek olduğunu belirtmek gerekir. Kıyaslama yapmak gerekirse, günde bir kez 900 mg ekstre (2,8 mg hiperisin) içeren kapsül kullanan bir kişi, hiperisinin biyoyararlanımının %20 civarı olduğu hesaba katılırsa günde yaklaşık 0,6 mg hiperisin almaktadır. Bu doz, AIDS tedavisi için uygulanan dozun yaklaşık 1/10'unda veya 1/20'de (20 mg veya 40 mg hiperisin için) kadardır. Dolayısıyla bu dozun ciddi fototoksik reaksiyonlar açısından güvenli olduğu söylenebilir.[11,55]

Yapılan birçok çalışma ve kayıt altına alınan bu gibi bazı vakalar sonucu, günde 1.800 mg ekstrenin fototoksisite açısından güvenli sınır olduğu görüşünde birleşilmiştir. Bunun üzerindeki dozlarda güneş ışığından mutlak surette kaçınmak gerektiği uyarısı yapılmalıdır. Diğer yandan bu doz, *H. perforatum* preparatı dışında hiçbir ilaç veya bitkisel ürün kullanmayan kişiler için güvenlidir. Fotosensilibizan olduğu bilinen herhangi bir ilaç veya bitkisel ürün kullanan kişiler çok daha büyük risk altındadır. Örneğin 52 yaşındaki oral yoldan klorokinin kullanmakta olan bir kadın hasta, kortikosteroid içeren bir kremle birlikte topikal olarak kantaron yağı kullandığında, deride çok ciddi büllöz eritem dermatit gelişmiştir.[56] Bu vaka, *H. perforatum* bitkisinin başka ilaçlarla aynı anda kullanıldığında sadece oral yoldan değil, topikal yoldan da fototoksik reaksiyonlar oluşturabildiğini göstermesi açısından son derece önemlidir. Bunun gibi başka vaka raporları da vardır ve herhangi bir ilaç yanında *H. perforatum* içeren herhangi bir ürün kullanacak kişilerin güneş ışığından mutlaka korunması gerektiği uyarısı yapılmalıdır. Bazı vakalarda bu lezyonlar, hastanın güneş ışığına maruz kalmayan bölgelerinde de oluşmuştur. Bu nedenle sistemik fototoksisite gerçekleştiği düşünülmektedir. Özetle *H. perforatum* kullanımı fototoksisite riski açısından genellikle güvenlidir, ancak kişiye başka hangi ilaç/ürünleri kullandığı çok detaylı bir şekilde sorulduktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Bu noktada fototoksisiteye bağlı retinopati riski de akla gelmektedir. Yapılan bir *in vitro* çalışmayla hiperisinin insan lens epitel hücrelerinde fototoksisite oluşturduğu belirlenmiştir.[57,58] Fakat uzun veya kısa vadeli *H. perforatum* kullanımına bağlı gelişen herhangi bir retinopati vakası yoktur.

SONUÇ

Ülkemizde sarı kantaron adıyla bilinen *H. perforatum*, tüm dünyada hem haricen hem de dâhilen en çok kullanılan tıbbi bitkilerden biridir. İçerdiği hiperisin doğada bulunan en güçlü fotosensibilizan madde olarak kabul edilmekte ve hayvanlarda hiperisizm adı verilen ciddi fototoksisite reaksiyonlarına yol açmaktadır. İnsanlarda başka bir ilaç veya bitkisel ürün kullanılmaması durumunda oral ve/veya topikal yoldan günlük belirli bir doza kadar *H. perforatum* kullanımı fototoksisite açısından güvenlidir. Ancak uzun vadede insanlarda da çeşitli fototoksik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Diğer yandan, yapılan çalışmalar hiperisinin bu güçlü fotodinamik özellikleri sayesinde AIDS ve kanser gibi önemli hastalıkların tedavisinde son derece umut vaat eden bir molekül olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak hiperisin gibi son derece önemli fototoksik bir bileşik içeren *H. perforatum* ve diğer *Hypericum* türlerinin mutlak surette bir hekim veya eczacı kontrolünde kullanılması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

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

Yazar Katkıları

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

KAYNAKLAR

1. Fu PP, Xia Q, Zhao Y, Wang S, Yu H, Chiang HM. Phototoxicity of herbal plants and herbal products. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2013;31(3):213-55. [Crossref] [PubMed]
2. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1999. [Link]
3. Giese AC. Hypericism. In: Smith KC, ed. Photochemical and Photobiological Reviews. 1st ed. Boston, MA: Springer; 1980. p.229-55. [Crossref]
4. Ersoy E, Eroğlu Özkan E, Mat A. Yeni çalışmalar ışığında Hypericum türlerinin farmakolojik aktiviteleri [Pharmacological activities of Hypericum species in light of new studies]. SABİAD. 2019;2(2):71-9. [Crossref]
5. Napoli E, Siracusa L, Ruberto G, Carrubba A, Lazzara S, Speciale A, et al. Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven Hypericum species - a comparative study. Phytochemistry. 2018;152:162-73. [Crossref] [PubMed]
6. Stupáková V, Varinská L, Mirossay A, Sarisský M, Mojzis J, Dankovcík R, et al. Photodynamic effect of hypericin in primary cultures of human umbilical endothelial cells and glioma cell lines. Phytother Res. 2009;23(6):827-32. [Crossref] [PubMed]
7. Kitanov GM. Hypericin and pseudohypericin in some Hypericum species. Biochem Syst Ecol. 2001;29(2):171-8. [Crossref] [PubMed]
8. Guedes RC, Eriksson LA. Theoretical study of hypericin. J Photochem. A: Chemistry. 2005; 172(3):293-9. [Crossref]
9. Ersoy E, Özkan EE. Geçmişten günümüze Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve depresyon tedavisi-neler biliyoruz? [Hypericum perforatum (St John's Wort) for depression treatment from past to present-what do we know?]. J Lit Pharm Sci. 2020. [Link]
10. Hudson JB, Lopez-Bazzocchi I, Towers GH. Antiviral activities of hypericin. Antiviral Res. 1991;15(2):101-12. [Crossref] [PubMed]
11. Müller WE. St. John's Wort and Its Active Principles in Depression and Anxiety. 1st ed. Basel-Switzerland: Springer Science & Business Media; 2005. [Crossref]
12. Pfaffel-Schubart G, Rück A, Scalfi-Happ C. Modulation of cellular Ca2+-signaling during hypericin-induced photodynamic therapy (PDT). Med Laser Appl. 2006;21(1):61-6. [Crossref]
13. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd ed. New York: Thieme; 2003. [Link]
14. Ernst E. Hypericum: The Genus Hypericum. 1st ed. ABD: CRC Press; 2003. [Crossref]
15. Contis ET, Ho CT, Mussinan CJ, Parliment TH, Shahidi F, Spanier AM, eds. Food Flavors: Formation, Analysis and Packaging Influences. 1st ed. USA: Elsevier; 1998. [Link]
16. Pace N, Mackinney G. Hypericin, the photodynamic pigment from St. John's wort. J Am Chem Soc. 1941;63(10):2570-4. [Crossref]
17. Duráan N, Song PS. Hypericin and its photodynamic action. Photochem. 1986;43(6):677-80. [Crossref] [PubMed]
18. Karioti A, Bilia AR. Hypericins as potential leads for new therapeutics. Int J Mol Sci. 2010;11(2):562-94. [PubMed] [PMC]
19. Huang LF, Wang ZH, Chen SL. Hypericin: chemical synthesis and biosynthesis. Chin J Nat Med. 2014;12(2):81-8. [Crossref] [PubMed]
20. Hölzl J, Petersen M. Chemical constituents of Hypericum ssp. Hypericum: the genus Hypericum, 78, CRC Press, USA; 2003.
21. Jendželovská Z, Jendželovský R, Kuchárová B, Fedoročko P. Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin. Front Plant Sci. 2016;7:560. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Ersoy E. Uludağ'da yetişen üç Hypericum türünün kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri üzerinde araştırmalar [Doktora tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019. [Link]
23. Carpenter S, Fehr MJ, Kraus GA, Petrich JW. Chemiluminescent activation of the antiviral activity of hypericin: a molecular flashlight. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(25): 12273-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Feruszová J, Imreová P, Bodnárová K, Ševčovičová A, Kyzek S, Chalupa I, et al. Photoactivated hypericin is not genotoxic. Gen Physiol Biophys. 2016;35(2):223-30. [Crossref] [PubMed]
25. Utsumi T, Okuma M, Kanno T, Takehara TY, Yoshioka T, Fujita Y, et al. Effect of the antiretroviral agent hypericin on rat liver mitochondria, Biochem Pharmacol. 1995;50(5): 655-62. [Crossref]
26. Hadjur C, Richard MJ, Parat MO, Jardon P, Favier A. Photodynamic effects of hypericin on lipid peroxidation and antioxidant status in melanoma cells. Photochem Photobiol. 1996;64(2):375-81. [Crossref] [PubMed]
27. Chaloupka R, Obsil T, Plásek J, Sureau F. The effect of hypericin and hypocrellin-a on lipid membranes and membrane potential of 3T3 fibroblasts. Biochim Biophys Acta. 1999; 1418(1):39-47. [Crossref] [PubMed]
28. Singh AP. Hypericin- a napthodianthrone from Hypericum perforatum. Ethnobotanical Leaflets. 2005;2003(1):11. [Link]
29. Popovic A, Wiggins T, Davids LM. Differential susceptibility of primary cultured human skin cells to hypericin PDT in an in vitro model. J Photochem Photobiol B. 2015;149:249-56. [Crossref] [PubMed]
30. Vandenbogaerde AL, Kamuhabwa A, Delaey E, Himpens BE, Merlevede WJ, de Witte PA. Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. J Photochem: Biology, 1998; 45(2-3):87-94. [Crossref]
31. Kaushal R, Goklany S. Cancer Therapeutics and Imaging: Molecular and Cellular Engineering and Nanobiomedicine. Vol. 11. 1st ed. USA: World Scientific; 2017. [Link]

32. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst. 1998;90(12):889-905. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Garg AD, Krysko DV, Vandenabeele P, Agostinis P. Hypericin-based photodynamic therapy induces surface exposure of damage-associated molecular patterns like HSP70 and calreticulin. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61(2):215-21. Erratum in: Cancer Immunol Immunother. 2018;8. [Crossref] [PubMed]
34. Koren H, Schenk GM, lindra RH, Alth G, Ebermann R, Kubin A, et al. Hypericin in phototherapy. J Photochem B: Biology. 1996; 36(2):113-9. [Crossref]
35. Du HY, Bay BH, Olivo M. Biodistribution and photodynamic therapy with hypericin in a human NPC murine tumor model. Int J Oncol. 2003;22(5):1019-24. [Crossref] [PubMed]
36. Kamuhabwa A, Agostinis P, Ahmed B, Landuyt W, van Cleynenbreugel B, van Poppel H, et al. Hypericin as a potential phototherapeutic agent in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Photochem Photobiol Sci. 2004;3(8):772-80. [Crossref] [PubMed]
37. Seitz G, Krause R, Fuchs J, Heitmann H, Armeanu S, Ruck P, et al. In vitro photodynamic therapy in pediatric epithelial liver tumors promoted by hypericin. Oncol Rep. 2008;20(5):1277-82. [PubMed]
38. Liu L, Song Y, Ma L, Zang L, Tao L, Zhang Z, et al. Growth inhibition effect of HMME-mediated PDT on hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Lasers Med Sci. 2014;29(5):1715-22. [Crossref] [PubMed]
39. Seitz G, Fuchs J, Schaefer JF, Warmann SW. Molecular imaging and photodynamic therapy in hepatoblastoma. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4:487-92. [Crossref] [PubMed]
40. Kim H, Kim SW, Seok KH, Hwang CW, Ahn JC, Jin JO, Kang HW. Hypericin-assisted photodynamic therapy against anaplastic thyroid cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018;24:15-21. Epub 2018 Aug 15. [Crossref] [PubMed]
41. Damke GMZF, Damke E, de Souza Bonfim-Mendonça P, Ratti BA, de Freitas Meirelles LE, da Silva VRS, Gonçalves RS, César GB, de Oliveira Silva S, Caetano W, Hioka N, Souza RP, Consolaro MEL. Selective photodynamic effects on cervical cancer cells provided by P123 Pluronic®-based nanoparticles modulating hypericin delivery. Life Sci. 2020;255:117858. Epub 2020 Jun 1. [Crossref] [PubMed]
42. Höpfner M, Maaser K, Theiss A, Lenz M, Sutter AP, Kashtan H, et al. Hypericin activated by an incoherent light source has photodynamic effects on esophageal cancer cells. Int J Colorectal Dis. 2003;18(3):239-47. [Crossref] [PubMed]
43. Wang X, Zhang J, Liu J, Yang R. Photocytotoxic effect of hypericin extract from Hypericum perforatum L. on MDA231 human mammary carcinoma cell lines in vitro. The Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy. 2008;1:1-4. [Link]
44. Wessels JT, Busse AC, Rave-Fränk M, Zänker S, Hermann R, Grabbe E, et al. Photosensitizing and radiosensitizing effects of hypericin on human renal carcinoma cells in vitro. Photochem Photobiol. 2008;84(1):228-35. [PubMed]
45. Sacková V, Fedorocko P, Szilárdiová B, Mikes J, Kleban J. Hypericin-induced photocytotoxicity is connected with G2/M arrest in HT-29 and S-phase arrest in U937 cells. Photochem Photobiol. 2006;82(5):1285-91. [Crossref] [PubMed]
46. Seitz G, Warmann SW, Armeanu S, Heitmann H, Ruck P, Hoffman RM, et al. In vitro photodynamic therapy of childhood rhabdomyosarcoma. Int J Oncol. 2007;30(3):615-20. [Crossref] [PubMed]
47. Theodossiou TA, Hothersall JS, De Witte PA, Pantos A, Agostinis P. The multifaceted photocytotoxic profile of hypericin. Mol Pharm. 2009;6(6):1775-89. [Crossref] [PubMed]
48. Skalkos D, Gioti E, Stalikas CD, Meyer H, Papazoglou TG, Filippidis G. Photophysical properties of Hypericum perforatum L. extracts--novel photosensitizers for PDT. J Photochem Photobiol B. 2006;82(2):146-51. [Crossref] [PubMed]
49. Zhang Q, Li ZH, Li YY, Shi SJ, Zhou SW, Fu YY, et al. Hypericin-photodynamic therapy induces human umbilical vein endothelial cell apoptosis. Sci Rep. 2015;5:18398. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Sams WM Jr, Winkelmann RK. The effect of ultraviolet light on isolated cutaneous blood vessels. J Invest Dermatol. 1969;53(1):79-83. [Crossref] [PubMed]
51. Bloomfield HH, Nordfors M, McWilliams P. Hypericum (St. John's Wort) and Depression. Los Angeles: Prelude Press; 1996. [Link]
52. Bove GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's Wort. Lancet. 1998;352(9134):1121-2. [Crossref] [PubMed]
53. Golsch S, Vocks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J. Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskrautextrakt-Präparate. Der Hautarzt. 1997;48(4): 249-52. [Crossref] [PubMed]
54. Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wiltse J, Crumpacker C, Liebes L, Stein DS, et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258. Ann Intern Med. 1999;130(6):510-4. [PubMed]
55. Brockmöller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on pho tosensitivity in humans. Pharmacopsychiatry. 1997;30 Suppl 2:94-101. [Crossref] [PubMed]
56. Holme SA, Roberts DL. Erythroderma associated with St John's wort. Br J Dermatol. 2000;143(5):1127-8. [Crossref] [PubMed]
57. Wielgus AR, Chignell CF, Miller DS, Van Houten B, Meyer J, Hu DN, et al. Phototoxicity in human retinal pigment epithelial cells promoted by hypericin, a component of St. John's wort. Photochem Photobiol. 2007; 83(3):706-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Schempp CM, Winghofer B, Müller K, Schulte-Mönting J, Mannel M, Schöpf E, et al. Effect of oral administration ofHypericum perforatum extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. Phytother Res. 2003;17(2):141-6. [Crossref] [PubMed]