

***HYPERICUM ORIGANIFOLIUM* Willd.
HİDROALKOLİK EKSTRESİNİN
FARELERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Bio. Şahin Nuri YAŞAR

Yüksek Lisans Tezi

***HYPERICUM ORIGANIFOLIUM* Willd.
HİDROALKOLİK EKSTRESİNİN
FARELERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Bio. Şahin Nuri YAŞAR

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, 2011

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Jüri ve Enstitü Onayı

Şahin Nuri Yaşar'ın "*Hypericum origanifolium* Willd. Hidroalkolik Ekstresinin Farelerin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 05.01.2011 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi
Üye	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi
Üye	Doç. Dr. Nilgün ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Şahin Nuri Yaşar
Doğum Tarihi ve Yeri : 1984-ESKİŞEHİR
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
İletişim Adresleri : Gökmeşdan Mah. Cumhuriyet Bul. Ölçe Sitesi
139/14 Eskişehir
Telefon : 0222 240 23 70
e-posta : snyasar@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlköğretim : Gemiciler Mehmet İnce İlköğretim Okulu, 1991-1998
Lise : İnebolu Yabancı Dil Ağırlıklı lisesi, 1998-2002
Lisans :Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 2002-2006
Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 2007-
Yabancı Dil : İngilizce

Katılan kurslar ve eğitim programları :

T.C. Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), 'II. Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitim Günleri' Teorik ve Pratik Uygulamaları, Eskişehir, 15-26 Eylül 2008.

ÖNSÖZ

Tezim süresince, bilgisi ve desteği ile bana her zaman yardımcı olan, yoğun mesailer harcayarak çalışmanın sonuçlanmasında büyük emeği geçen, kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans dönemim ve tüm çalışmalarım süresince bana vermiş olduğu destekten dolayı Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e ve tezime sağladığı katkılardan dolayı Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim elemanı Arş. Gör. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda kullandığım bitkinin toplanmasında ve teşhisinde emeği geçen Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. İsmühan POTOĞLU-ERKARA'ya ve test edilen ekstrenin hazırlanmasında ve fitokimyasal içeriğinin analizinde emeği geçen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nilgün ÖZTÜRK'e da ayrıca teşekkür ederim.

Deney çalışmalarım boyunca her zaman beni destekleyen annem ve babama, beni daima anlayışla karşılayan ve destek olan Nur KIRGIZ 'a teşekkürü bir borç bilirim.

***HYPERICUM ORIGANIFOLIUM* Willd.**
HİDROALKOLİK EKSTRESİNİN
FARELERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında, *Guttiferae* familyasına ait *Hypericum origanifolium* Willd' den hazırlanan hidroalkolik ekstrenin, farelerin çeşitli davranışsal parametreleri ve ağrı algıları üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Ekstrenin antidepresan etkinliği modifiye zorlu yüzme testi, anksiyolitik etkinliği delikli platform testi, spontan lokomotor aktivite ve motor koordinasyon parametreleri üzerine etkileri ise sırasıyla aktivite kafesi deneyleri ve dönen mil testleri ile araştırılmıştır. Antinosiseptif etkiyi değerlendirmek için de sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve formalin testleri uygulanmıştır.

Gerçekleştirilen psikofarmakolojik deneyler, ekstrenin akut ve subakut uygulamalarının farelerde antidepresan, anksiyolitik ve analjezik etkilere neden olduğunu göstermiştir. Ekstrenin anksiyolitik etkisinin flumazenil ön uygulaması ile ortadan kalkmış olması söz konusu anksiyolitik etkinin GABA(A)-benzodiazepin reseptör kompleksinin aktivasyonu ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, ekstrenin santral ve periferik düzeylerdeki antinosiseptif etkilerinin non-selektif opioid reseptör antagonisti bir ajan olan nalokson ile antagonize edilmesi de antinosiseptif etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. *Hypericum origanifolium*'dan hazırlanan hidroalkolik ekstrenin fitokimyasal analizi sonucu rutin (2108,79 ppm) ve klorojenik asit (2317,12 ppm)'in ekstrede bulunan ana fenolik bileşikler olduğu saptanmıştır. Hidroalkolik ekstrenin ana bileşenleri olan rutin ve klorojenik asit'in bu çalışmada ortaya konulan psikofarmakolojik etkiler ile olası ilişkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum origanifolium*, analjezi, depresyon, anksiyete, motor koordinasyon, spontan lokomotor aktivite, rutin, klorojenik asit

INVESTIGATING THE EFFECTS of *HYPERICUM ORIGANIFOLIUM* Willd. HYDROALCOHOLIC EXTRACT on CENTRAL NERVOUS SYSTEM of MICE

ABSTRACT

Possible effects of hydroalcoholic extract prepared from *Hypericum origanifolium* Willd. (*Guttiferae*) on behavioral parameters and pain perceptions of mice were investigated, in this present thesis study.

Effects of the extract on depression, anxiety, spontaneous locomotor activity and motor coordination parameters of animals were performed by modified forced swimming, hole board, activity cage and Rota-rod tests, respectively. In addition, antinociceptive effect of the extract was evaluated by applying hot plate, tail clip and formalin tests.

Performed psychopharmacological experiments displayed the antidepressant, anxiolytic and analgesic effect of the extract after acute and subacute administrations to mice. Anxiolytic effect of the extract was antagonized by flumazenil pre-treatment pointed out the participation of GABA(A)-benzodiazepine receptor complex in the activity. On the other hand, centrally and peripherally mediated antinociception induced by the extract was antagonized by naloxone, non-selective opioid receptor antagonist, indicating the involvement of opioid system in the pharmacological action. Phytochemical analysis exhibited that the rutin (2108,79 ppm) and chlorogenic acid (2317,12 ppm) are main phenolic compounds of the *Hypericum origanifolium* hydroalcoholic extract tested in the present work. Active constituent-pharmacological activity relationships were discussed for rutin and chlorogenic acid, two major constituents of the extract.

Key Words: *Hypericum origanifolium*, analgesia, depression, anxiety, motor coordination, spontaneous locomotor activity, rutin, chlorogenic acid

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	2
<i>H. origanifolium</i> Willd.	2
<i>Hypericum origanifolium</i> 'un Yayılışı	2
<i>Hypericum origanifolium</i> 'un Kimyasal İçeriği	3
<i>Hypericum</i> Türlerinin Farmakolojik Etkileri	4
<i>Depresyon</i>	5
<i>Anksiyete</i>	6
<i>Ağrı ve inflamasyon</i>	8
<i>Epilepsi</i>	11
<i>Şizofreni</i>	12
<i>Uyku bozuklukları</i>	13
<i>Bağımlılık</i>	13
<i>Diğer farmakolojik etkiler</i>	14
GEREÇLER	16
Deney Hayvanları	16

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	16
Kullanılan Cihazlar	16
YÖNTEMLER	17
<i>Hypericum origanifolium</i> 'un Hidroalkolik Ekstrenin Hazırlanması	17
<i>Hypericum origanifolium</i> 'un Hidroalkolik Ekstresinde Bulunan Bazı Fenolik Maddelerin Ters Faz Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile Tayini	17
Ekstre uygulanması	18
Davranış Deneyleri	18
<i>Modifiye zorlu yüzme testi</i>	18
<i>Delikli platform (Hole-Board) testi</i>	19
<i>Aktivite kafesi testi</i>	19
<i>Dönen mil (Rota-Rod) testi</i>	19
Ağrı Ölçüm Deneyleri	20
<i>Sıcak plaka (Hot-plate) testi</i>	20
<i>Kuyruk sıkıştırma (Tail-Clip) testi</i>	20
<i>Formalin testi</i>	20
İstatistiksel Değerlendirme	21
BULGULAR ve TARTIŞMA	22
<i>Hypericum origanifolium</i> 'un Hidroalkolik Ekstresi'nde Bulunan Bazı Fenolik Maddelerin Ters Faz YBSK ile Tayinine İlişkin Bulgular	22
Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular	22
<i>Modifiye zorlu yüzme testlerine ilişkin bulgular</i>	22
<i>Delikli platform testlerine ilişkin bulgular</i>	27
<i>Aktivite kafesi testlerine ilişkin bulgular</i>	29
<i>Rota-Rod testlerine ilişkin bulgular</i>	33

Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular	34
<i>Sıcak plaka testlerine ilişkin bulgular</i>	34
<i>Kuyruk sıkıştırma testlerine ilişkin bulgular</i>	35
<i>Formalin testlerine ilişkin bulgular</i>	37
SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
EKLER	63
EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	63
EK 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 <i>Hypericum organifolium</i> 'un İçerisindeki Başlıca Bileşenlerin Kimyasal Yapıları	4
Çizelge 2 YBSK Sistemi Analiz Koşulları	17
Çizelge 3 YBSK Analizi için Doğrusal Gradient Program	18
Çizelge 4 HOE'nin Ters Faz YBSK ile Tayin Edilen Bazı Fenolik Bileşiklerinin Miktarları (ppm)	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1 <i>Hypericum origanifolium</i> 'un Görünümü	3
Şekil 2 <i>Hypericum origanifolium</i> 'un Türkiye'deki Yayılışı	3
Şekil 3 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi	23
Şekil 4 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi	23
Şekil 5 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi	24
Şekil 6 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi	24
Şekil 7 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi	25
Şekil 8 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi	25
Şekil 9 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi	26
Şekil 10 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi	26
Şekil 11 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi	27
Şekil 12 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi	27
Şekil 13 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi	28
Şekil 14 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi	28
Şekil 15 HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	29

Şekil 16	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	30
Şekil 17	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	30
Şekil 18	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	31
Şekil 19	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	32
Şekil 20	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi	32
Şekil 21	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi	33
Şekil 22	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi	33
Şekil 23	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg ⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi	34
Şekil 24	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	34
Şekil 25	7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	35
Şekil 26	14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	35
Şekil 27	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	36
Şekil 28	7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	36
Şekil 29	14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi	37
Şekil 30	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	37
Şekil 31	HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg ⁻¹) Akut Uygulamalarının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	38

Şekil 32	7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	38
Şekil 33	7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	39
Şekil 34	14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	39
Şekil 35	14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg ⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi	40

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu
ANOVA	: Varyans analizi
COX	: Siklooksijenaz enzimi
DAD	: Diyot array dedektör
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSM-IV	: Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı-IV
Dzm	: Diazepam
Flu	: Flumazenil
GABA	: Gama-amino bütirik asit
HOE	: <i>Hypericum origanifolium</i> hidroalkolik ekstresi
<i>i.p</i>	: İntraperitoneal (periton zarı içine)
MAO	: Monoamin oksidaz
MFST	: Modifiye zorunlu yüzme testi
Nlx	: Nalokson
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
Rbx	: Reboksetin
SF	: Serum fizyolojik
SSS	: Santral sinir sistemi
TPA	: 12-O-tetradekanoilforbol 13-asetat
YBSK	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

GİRİŞ ve AMAC

Hypericum perforatum Linn. başta olmak üzere *Guttiferae* familyasına ait değişik *Hypericum* türlerinin santral sinir sistemi (SSS) üzerinde çeşitli farmakolojik etkilere neden oldukları bilinmektedir. *H. perforatum*'dan hazırlanan çeşitli ekstrelerin antidepresan (Öztürk ve ark., 1996; Öztürk, 1997; Stevinson ve ark., 1999; Di Carlo ve ark., 2001; Bach-Rojecky ve ark., 2004), anksiyolitik (Kumar ve ark., 2000; Flausino ve ark., 2002; Kobak ve ark., 2003), antipanic (Yager ve ark., 1999; Beijamini ve ark., 2003), antiobsesif (Kobak ve ark., 2005a), antikönvülzan (Ivetic ve ark., 2002; Hosseinzadeh ve ark., 2005), analjezik (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve ark., 1996b; Öztürk ve Öztürk, 2001) ve sedatif (Coleta ve ark., 2001; Xu ve ark., 2005) etkileri rapor edilmiş ve bu bitkiden hazırlanan ekstreler, tablet ya da kapsül formunda Hyperiforce[®], Jarsin[®] 300, Kira[®], LI 160[®], Remotiv[®] gibi ticari adlar altında Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde hafif ve orta şiddetteki depresyonun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Chatterjee ve ark., 1998a; Rang ve ark., 2003).

Yapılan literatür taramaları, *H. perforatum*'un yanı sıra, *H. calycinum*, *H. caprifoliatum*, *H. triquetrifolium*, *H. empetrifolium*, *H. canariense*, *H. glandulosum*, *H. reflexum*, *H. grandifolium* gibi diğer *Hypericum* türlerin de antidepresan ve analjezik aktivite başta olmak üzere SSS ile ilişkili çeşitli etkilere sahip olduklarını ortaya koymuştur (Öztürk ve ark., 1996a; Apaydın ve ark., 1999; Daudt ve ark., 2000; Trovato ve ark., 2001; Sanchez-Mateo ve ark., 2006). Söz konusu literatürlerden hareketle, aynı familyaya ait ve benzer kimyasal içeriğe sahip olan diğer *Hypericum* türlerinin de SSS üzerine gösterebilecekleri farmakolojik etkiler yönünden incelenmesinde yarar görülmektedir.

H. origanifolium Willd. Ermenistan ve Gürcistan'da yayılış gösteren çok yıllık otsu bir bitkidir. Yapılan literatür çalışmaları, *H. origanifolium*'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrelerin hiperisin, psödohiperisin, proto-psödohiperisin, emodin ve frangulin gibi naftodiantronlar; rutin, kersetin, kersitrin, mirisetin, hiperosid, apigenin-7-*O*-glukozid gibi flavonoidler; mangiferin ve isomangiferin gibi ksantonlar ve klorojenik asit içerdiğini ortaya koymuştur (Mathis ve Ourisson, 1964; Kitanov ve Nedialkov, 1998; Makovestška, 1999; Sirvent ve ark., 2002; Çirak ve ark., 2007; Öztürk ve ark., 2009). Sözü edilen bileşenlerden pek çoğunun SSS ile ilişkili olarak antidepresan, anksiyolitik, sedatif ve antinösetif etkileri olduğu bildirilmiştir (Marder ve Paladini, 2002; Beerhues, 2006; Machado ve ark., 2008; Paulke ve ark., 2008; Lapa ve ark., 2009; Schulte Haas ve ark., 2010).

Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, *H. origanifolium*'dan hazırlanacak olan ekstrenin santral sinir sistemi üzerinde çeşitli farmakolojik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında, *H. origanifolium*'dan hazırlanan hidroalkolik ekstrenin fitokimyasal analizinin yapılması ve bu ekstrenin akut ve subakut uygulamalarının farelerin anksiyete ve depresyon şiddetleri, spontan lokomotor aktiviteleri, motor koordinasyonları ve ağrı duyuları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Guttiferae familyasına ait *Hypericum* türleri, dünyada 46 cins ve 1000 kadar tür, Türkiye’de ise yalnızca bir cins (*Hypericum* L.) ve 69 tür ile temsil edilmekte olup yeryüzünde tropik, subtropik bölgeler, Afrika, Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa’da yayılış göstermektedir (Potoğlu, 1996).

Hypericum perforatum yüzyıllardır çeşitli tıbbi özelliklerinden dolayı şifalı olarak bilinen ve Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde kantaron, peygamber çiçeği, kılıçotu, kanotu, kuzukıran ve binbirdelik otu adları altında sakinleştirici, antiseptik ve antispazmodik olarak kullanılan bir bitkidir (Dias ve ark., 1998; Baytop, 1999; Çirak ve ark., 2007). *H. perforatum*’un drog olarak kullanılan toprak üstü kısımlarına “Hyperici herba” adı verilmektedir (Baytop, 1999).

Hypericum türlerinden hazırlanan çeşitli ekstralar ile yapılan fitokimyasal çalışmalar ile bitkinin kalitatif ve kantitatif olarak değişkenlik gösteren ve çeşitli biyolojik özelliklere sahip olan floroglusinol (hiperforin ve adhiperforin); naftodiantron (hiperisin ve psödohiperisin) ve flavonoit (hiperosid, rutin, kersitrin, kersetin ve biapigenin) türü bileşiklere sahip olduğu ortaya konulmuştur (Patocka, 2003). *Hypericum* türlerinin farmakolojik aktivitelerinin hiperforin, adhiperforin, hiperisin, psödohiperisin ya da flavonoit bileşenleri ile ilişkili olabileceğini öne süren çok sayıda çalışma yapılmıştır (Chavez ve Chavez, 1997; Duncan, 1999; Yoshizumi ve ark., 2001; Agostinis ve ark., 2002; Cervo ve ark., 2002; Kim ve ark., 2002; Noldner ve Schotz, 2002; Müller, 2003; Schulte-Lobbert ve ark., 2004; Zanolli, 2004).

Naftodiantron yapısındaki hiperisin ve psödohiperisin, *Hypericum* türlerinin teşhisinde belirleyici bileşikler olarak kabul edilmektedir. *Hypericum* türlerinden hazırlanan ekstralar içerdikleri hiperisin ya da hiperforin miktarlarına göre standardize edilmektedir (Bilia ve ark., 2002; Çirak ve ark., 2007).

***Hypericum origanifolium* Willd.**

H. origanifolium çok yıllık otsu bir bitkidir. Gövdesi 15-30 cm yarı dik yükselici, dallanmış fakat genellikle tabanda köklü olmayan kısa beyazımsı pubescent tüylere sahiptir. Yapraklar 5-30 mm uzunluğunda, ovat-obovat eliptik-oblong şekillidir. Sepaller dar oblong-oblong spatulata, akut obtus şeklindedir. Petaller 9-15 mm uzunluğunda, siyah yüzeysel glandlı ve bazen kenarları siyah glandlıdır. Tohum kapsülü 7-12 mm büyüklüğünde dorsal vitalli ve yanal veziküllüdür (Potoğlu, 1996).

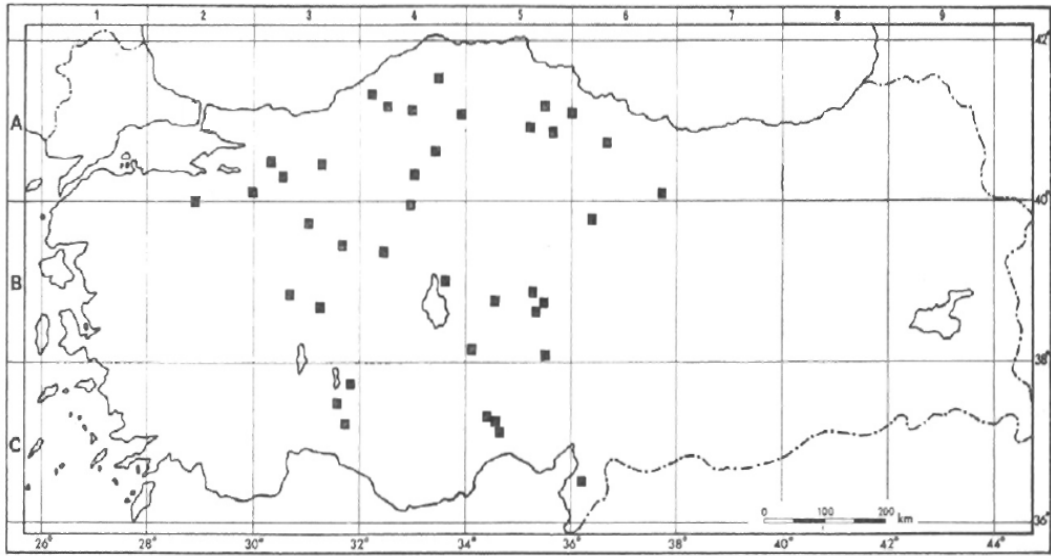
H. origanifolium’un görünümü aşağıdaki şekilde verilmiştir (**Şekil 1**).

***Hypericum origanifolium*’un yayılışı**

Bitki Ermenistan ve Gürcistan’da yayılış göstermektedir. Türkiye’deki yayılışı ise aşağıdaki **Şekil 2**’de verilmiştir.



Şekil 1. *Hypericum organifolium*'un Görünümü (Çırak ve ark., 2007)

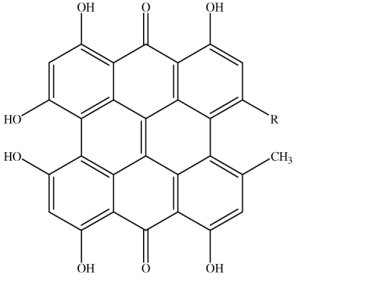
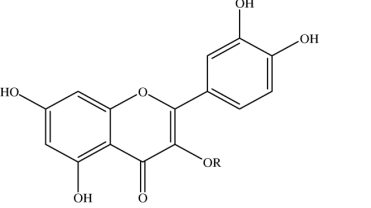
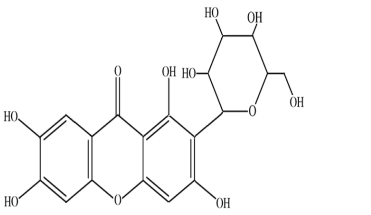
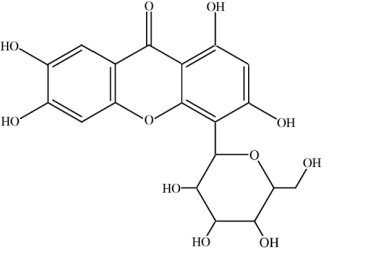
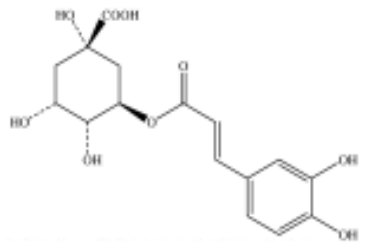


Şekil 2. *Hypericum organifolium* Bitkisinin Türkiye'deki Yayılışı (Flora of Turkey, 1967)

Hypericum organifolium'un kimyasal içeriği

Yapılan literatür çalışmaları, *H. organifolium*'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstraların hiperisin, psödohiperisin, proto-psödohiperisin, emodin ve frangulin gibi naftodiantronlar; rutin, kersetin, kersitrin, mirisetin, hiperosid, apigenin-7-*O*-glukozid gibi flavonoidler; mangiferin ve isomangiferin gibi ksantonlar ve klorojenik asit içerdiğini ortaya koymuştur (Mathis ve Ourisson, 1964; Kitanov ve Nedialkov, 1998; Makovest'ska, 1999; Sirvent ve ark., 2002; Çırak ve ark., 2007; Öztürk ve ark., 2009). *H. organifolium*'da bulunan bazı kimyasal maddelerin molekül şekilleri Çizelge 1'de verilmiştir (Çizelge 1).

Çizelge 1. *Hypericum origanifolium* 'un İçerisindeki Başlıca Bileşenlerin Kimyasal Yapıları

<p>Hiperisin, R= CH₃ Psödohiperisin, R= CH₂OH</p>		<p>(Ayan ve Çirak, 2008)</p>
<p>Rutin; R= Glukoz-Ramnoz Hiperozid; R= Galakatoz Kersitrin R= Ramnoz Kersetin R=H</p>		<p>(Çirak ve ark., 2007)</p>
<p>Mangiferin</p>		<p>(Kitanov ve Nedialkov, 1998)</p>
<p>İzomangiferin</p>		<p>(Kitanov ve Nedialkov, 1998)</p>
<p>Klorojenik asit</p>		<p>(Çirak ve ark., 2007)</p>

***Hypericum* Türlerinin Farmakolojik Etkileri**

Hypericum türlerinin terapötik kullanımı eski Yunan ve Roma uygarlıkları zamanlarından başlayarak günümüze kadar uzanmaktadır.

Hypericum türleri içerisinde tıbbi amaçlı ve ofisinal olarak en yaygın kullanılan tür *H. perforatum*'dur. Bu bitkiden hazırlanan ticari preparatların depresyon başta

olmak üzere SSS ile ilişkili bazı rahatsızlıkların tedavisindeki etkinliği çeşitli klinik araştırmalar ile ortaya konulmuştur (Laakmann ve ark., 1998; Schrader ve ark., 1998; Davidson ve Connor, 2001; Volz ve ark., 2002; Kobak ve ark., 2003). *Hypericum* türlerine duyulan ilgi arttıkça, diğer bazı *Hypericum* türleri de çeşitli farmakolojik aktiviteleri açısından araştırılmaya başlanmıştır. *H. perforatum* başta olmak üzere *Hypericum* türlerinin etkili bulunduğu çeşitli endikasyonlar aşağıda özetlenmiştir:

Depresyon

Depresyon, derin üzüntü veya keder, uykusuzluk, iştah azalması, anhedoni, ümitsizlik, sinirlilik, kendini beğenmeme ve intihar eğilimi gibi belirtiler ile ortaya çıkan bir duygu-durum bozukluğudur. Depresyon, hemen tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunudur (Küey ve Güleç, 1989; American Psychiatric Association, 2000; Ünsal ve ark., 2008).

Depresyonun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, stres ile ilişkili olduğu ve kısmen de kalıtsal bir beyin hastalığı olduğu kabul edilmektedir. Beynin monoaminerjik sisteminin genetik ve çevresel etkenlerin etkisiyle değişikliklere uğramasının depresif belirtilerin zeminini oluşturduğuna inanılmaktadır (McClung, 2007; Ünsal ve ark., 2008).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), depresyonu dünyada en çok yeti yitimine neden olan hastalıklardan biri olarak nitelendirmektedir. DSÖ istatistiklerine göre, yaşam boyu depresyona yakalanma riski erkeklerde %7-12, kadınlarda ise %20-25’tir (DSÖ, 2001). 65 yaş ve üzerindeki insanların %15’inin depresyondan etkilendiği bildirilmiştir (Katona, 2000). Tüm dünyada depresyondan etkilenenlerin 340 milyondan çok olduğu ve Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlar için depresyonun yaşam boyu yaygınlığının %10-25 olduğu tahmin edilmektedir (Buys ve ark., 2008). Depresyonun Amerika Birleşik Devletleri ekonomisine maliyetinin her yıl ilaç tedavisi ve performans kaybı ile birlikte 43 milyar doları aştığı rapor edilmiştir (DSÖ, 2001).

Dünya genelinde depresyon hastalarının yalnızca %30’luk bölümünün uygun tanı ve tedavi olanağına sahip olduğu, bu oranın DSÖ’ne üye olan güney doğu Asya ülkelerinde daha da düşük olduğu rapor edilmiştir (DSÖ, 2001).

Depresyonun farmakoterapisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından farklı gruplara ayrılmaktadırlar (Kayaalp, 2009).

- √ Trisiklik antidepressanlar (imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin gibi) ve benzeri (maprotilin, trazodon, mianserin gibi),
- √ Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, sertralın, paroksetin, esitalopram gibi) ve benzeri ilaçlar (mirtazapın, venlafaksin, reboksetin (Rbx), milnaspınan gibi),
- √ Monoaminoksidaz inhibitörleri (fenelzin, feniprazin, nialamid izokarboksazid, moklobemid gibi)
- √ Diğer ilaçlar (amineptin, tianeptin gibi)

Hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisinde kullanılan bitkisel kökenli ilaçlardan biri de *H. perforatum* ekstreleridir. (Kasper ve ark., 2010). *H. perforatum*'dan hazırlanan çeşitli ekstrelerin klinikte depresif bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile diğer *Hypericum* türlerinin olası farmakolojik etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

Antidepresan etkinliği araştırılan *Hypericum* türlerinden biri *H. enschiense*'dir. Bu bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan hidroalkolik ekstrenin antidepresan etkisi, antidepresan etki taraması için en sık kullanılan testlerden olan zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ile araştırılmıştır. Söz konusu ekstre farelere 250-500 mg.kg⁻¹ dozlarda oral yolla uygulandığında, hayvanların immobilité sürelerinin her iki testte de önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2010).

Porsolt'un zorlu yüzme testi uygulanarak antidepresan etkinliği araştırılan bir başka tür de *H. calycinum*'dur. Bu bitkiden hazırlanan hidroalkolik ekstrenin farelerin yüzme sürelerinde kısaltmaya neden olduğu bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 1996b).

Zorlu yüzme testi ile antidepresan etkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, *H. perforatum* bitkisinde bulunan hiperfoliatin adlı bileşiğin 10 ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarda intraperitoneal (*i.p*) yolla uygulanmasının farelerin immobilité sürelerini azalttığı bildirilmiştir. Hiperfoliatin'in fareler üzerindeki antidepresan-benzeri etkisini dopaminin, serotoninin ve noradrenalinin sinaptozomal geri alınımını inhibe ederek gösterdiği ileri sürülmüştür (do Rego ve ark., 2007).

H. reflexum adlı türden hazırlanan çeşitli eksterelerin antidepresan etkilerinin zorlu yüzme testi ile araştırıldığı bir başka çalışmada da farelere 500 mg.kg⁻¹ dozda oral yolla uygulanan *H. reflexum* ekstresinin, hayvanların immobilité sürelerini kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısalttığı bildirilmiş ve söz konusu antidepresan etkinin serotonerjik mekanizmalar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Sánchez-Mateo ve ark., 2007).

H. caprifoliatum ile farelerde yapılan diğer bir çalışmada, bitkinin sikloheksan ekstresinin 270 ve 360 mg.kg⁻¹ dozlarında zorlu yüzme testi uygulanan hayvanlarda immobilité süresini kısalttığı bildirilmiştir. Söz konusu antidepresan etkinin sinaptik uçlarda monoaminerjik geriliminin inhibisyonu ve monoaminerjik nörotransmisyonun artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Viana ve ark., 2008).

H. canariense ve *H. glandulosum* türlerinden hazırlanan çeşitli ekstrelerin, 500 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulandıklarında farelerde antidepresan etki gösterdikleri bildirilmiştir. Söz konusu antidepresan etkinin santral serotonerjik mekanizmaların direkt ya da indirekt fasilitasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Sánchez-Mateo ve ark., 2005).

H. grandifolium (Sánchez-Mateo ve ark., 2009) ve *H. faberi* (Wan ve ark., 2003)'nin antidepresan etkinlikleri prelinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur.

Anksiyete

Anksiyete çoğu zaman kişinin içindeki çatışmaya veya dışında oluşan sıkıntılı duruma karşı gelişen emosyonel ve somatik nitelikli bir psikomotor bozukluktur. Anksiyete bozuklukları, yaygın olarak görülmekte ve önemli düzeyde işlev kaybına yol açmaktadır (Aydın ve ark., 2009; Kayaalp, 2009). Sterotipik dış

durumlara karşı, kompulsif reaksiyon derecesinde oluşan anksiyete durumlarına fobiler adı verilir. Dış bir faktöre bağlı olarak veya görünüşe göre dış bir motif olmaksızın birden ortaya çıkan kısa süreli anksiyete durumu ise panik reaksiyonu olarak adlandırılır. Anksiyete akut olabildiği gibi, semptomlar kalıcı hale gelerek kronikleşebilmektedir (Aydın ve ark., 2009; Kayaalp, 2009).

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı (DSM-IV) sınıflandırmasına göre anksiyeteli bozuklukların panik bozukluğu, panik bozukluğu öyküsü olmayan agorafobi, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu, akut stres bozukluğu, jeneralize anksiyete bozukluğu ve diğer anksiyete bozuklukları gibi klinik tipleri bulunmaktadır (Kayaalp, 2009).

Jeneralize anksiyete bozukluğu sıklıkla karşılaşılan, yaygın anksiyete bozukluklarından biridir. Yapılan çalışmalar hastalarda yalnızca anksiyete bozukluğuna rastlanma sıklığının düşük olduğunu; bu bozukluklara genellikle depresif bozuklukların da eşlik ettiğini ortaya koymuştur (Dupuy ve Ladouceur, 2008).

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk seçim ilaçlar seçici serotonin gerialım inhibitörleridir. Bunların yanı sıra trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri de tedavide kullanılan diğer ilaç grupları arasında yer almaktadır. Seçici serotonin gerialım inhibitörleri, yan etki profillerinin daha az olması, fizyolojik bağımlılık yapmamaları ve kötüye kullanıma potansiyellerinin düşük olması gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılmalarına karşın hastaların yalnızca %50-60'ında etkin tedavi sağlayabilmektedirler. Tedavide kullanılan diğer grup olan benzodiazepinler ise etkisi hızlı başlayan ancak uzun süreli kullanımda bağımlılık, kesilme, sedasyon gibi yan etkilere neden olan ilaçlardır. Son yıllarda bu tedavi yöntemlerine ek olarak atipik antipsikotik ilaçların da tek başlarına ya da kombine tedavi olarak anksiyete bozukluklarında kullanılabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır. Anksiyete bozukluklarında standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda son yıllarda güçlendirme tedavisi ya da monoterapi olarak antiepileptik ilaçlar da denenmektedir (Aydın ve ark., 2009).

Hypericum türlerinin özellikle de *H. perforatum*'un beyinde monoaminerjik sistem başta olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin işlevleri üzerinde etkili olduğu anlaşıldıktan sonra, bu bitkilerin anksiyete tedavisinde etkili olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır.

Çeşitli prelinik çalışmalar *H. perforatum*'dan hazırlanan ekstrelerin akut ve kronik uygulamalarının deney hayvanlarında anksiyolitik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Kumar ve ark., 2000; Vandenbogaerde ve ark., 2000; Flausino ve ark., 2002). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada *H. perforatum*'un ticari bir preparatı olan LI 160[®]'ın 125 mg.kg⁻¹ oral dozunun anksiyolitik etkisi ortaya konulmuş ve bitkinin yaygın anksiyete rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Flausino ve ark., 2002). Diğer bir çalışmada ise sıçanlarda oral yolla 926, 1852 ve 2778 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan *H. perforatum* ekstresinin yalnız 1852 mg.kg⁻¹ dozunda anksiyolitik etki gösterdiği saptanmıştır (Vandenbogaerde ve ark., 2000). *H. perforatum*'un anksiyolitik etkisini rapor eden bazı klinik

çalışmalar ve olgu sunumları da bulunmaktadır (Yager ve ark., 1999; Davidson ve Connor, 2001; Kobak ve ark., 2003).

Yapılan bir başka çalışmada *H. hircinum* ve *H. perfoliatum*'dan hazırlanan metanolik ekstrelerin anksiyete parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Söz konusu ekstrelerin açık alan testi uygulanan farelerin lokomotor ve stereotipik aktivite sürelerini azalttıkları bildirilmiştir (Diana ve ark., 2007).

Ağrı ve inflamasyon

Ağrı çok sayıda subjektif ve öngörülemeyen ve/veya tanımlanamayan faktörlerin bileşiminden ileri gelmektedir. Buna göre ağrı, organik bir bozuklukla ilişkili veya ilişkisiz bir psikolojik stress haline işaret eden bir semptom ya da bundan kaynaklanan bir reaksiyonun dışı vurumu olarak tanımlanabilir (Ely, 2003; Kelle, 2006).

Ağrı yakınması akut ya da kronik tipte olabilmektedir. Akut ağrıda, ağrıya neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın bir ilişkinin var olduğu bilinmektedir (Kayaalp, 2009). Kronik ağrı ise tedavi amaçlı girişimlere karşın aylar hatta yıllar süren ağrı yakınması şeklinde tanımlanmaktadır. Toplumun %60'ının yaşamının belli bir döneminde kronik ağrıya yol açabilecek spor veya diğer nedenlere bağlı travma, inflamasyon, diyabet, kanser ve edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) gibi patolojik süreçlerle bir şekilde karşılaştığı bildirilmiştir (Ely, 2003; Kelle, 2006; Kayaalp, 2009). Diğer bir ağrı türü olan psikojenik ağrı ise ağrıyı açıklayabilecek organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikâyetler ya da var olan organik lezyona göre şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılı algılanan ağrı şeklinde tanımlanmaktadır. Psikojenik ağrının bazen depresyonlu hastalarda ortaya çıktığı ve depresyonun antidepresan ilaçlar ile tedavi edilmesinin ağrıyı da ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Kayaalp, 2009).

Analjezik ilaçlar; non-opioid analjezikler, opioid analjezikler ve adjuvan (sekonder) ilaçlar olmak üzere üç başlık altında incelenebilirler. Bu ilaçların büyük bölümünü içeren non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ), antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik etkilere sahip oldukları bilinmektedir (Çizmeci ve Babacan, 2007). NSAİİ'ler etkilerini hem periferik hem de santral yapılarda siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek göstermektedirler. NSAİİ, COX enzim tipleri üzerine olan etkileri bakımından iki gruba ayrılmaktadırlar. İlk grup; vücutta mide, böbrekler ve plateletlerin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde hayati önem taşıyan, yapısal bir enzim niteliğindeki COX-1 enzimini inhibe eden ilaçlardan oluşmaktadır. İkinci grupta ise, enflamatuvar süreçlerde rol oynayan, indüklenebilir nitelikteki COX-2 enzimini aktifliğini baskılayarak etki gösteren ilaçlar bulunmaktadır. NSAİİ kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ciddi yan etkilerin başında gastrointestinal sistem kanamaları gelmektedir ve söz konusu yan etkinin görülme sıklığının yaşa bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Ely, 2003; Kelle, 2006).

Opioid analjezikler ağrı tedavisinde özellikle de dirençli olgularda sıklıkla başvurulan ilaçlardır (Kelle, 2006). Bu ilaçların gerek SSS'de gerekse periferde bulunan özel reseptörlerine bağlanarak analjezik etki oluşturdukları bilinmektedir. Opioidlerin spinal kord düzeyinde periferden gelen ağrılı uyaranların SSS'ne iletimini doza bağlı olarak inhibe ettikleri; bazal gangliyonlar düzeyinde ise spinal

korrdaki periferik nosiseptif uyarıları modüle eden aşağı inhibitör sistemi aktive ettikleri bilinmektedir. Bu ilaçlar, ayrıca limbik sistemde ağrıya karşı emosyonel cevabı değiştirerek ağrıyı daha dayanılabilir hale getirmektedirler (Çizmeci ve Babacan, 2007). Ancak, opioidlerin solunum depresyonu, sedasyon, bulantı-kusma, konstipasyon, kaşıntı, gibi yüksek yan etki potansiyelleri bu ajanların kullanımını sınırlamaktadır. Diğer yandan, opioidlerin ağrı tiplerinin tümünde aynı düzeyde etki oluşturamadıkları bilinmektedir. Örneğin nöropatik ağrının opioidlerin analjezik etkilerine karşı direnç gösterdiği rapor edilmiştir (Kelle, 2006).

Adjuvan analjezikler ise primer olarak analjezik olmamalarına karşın analjeziklerin etkilerini artırmak amacı ile onlarla birlikte ya da bazen yalnız başlarına kullanılan ilaçlardır. Analjezik ilaçlara dirençli ağrıların kontrolünde, analjezik ilacın dozunu azaltılması, yan etkilerin azaltılması ya da ağrı dışındaki semptomların tedavi edilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadırlar. Söz konusu amaçlar için antidepresanlar, nöroleptikler, antikonvülzanlar, kortikosteroidler, lokal anestezi ilaçları, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini antagonize eden ilaçlar, klonidin, kalsitonin, bifosfonatlar, kafein, baklofen, kapsaisin, radyofarmasötikler, kalsiyum kanal blokörleri, somatostatin, hyaluronik asit gibi ilaçlardan yararlanılmaktadır (Çizmeci ve Babacan, 2007).

Antidepresanlar, antikonvülzanlar, gama-amino bütirik asit (GABA) reseptör agonistleri, lokal anestezi ilaçları, sempalolitikler, NMDA reseptör blokörleri ve kalsitonin ise nöropatik ağrı yakınmasına karşı kullanılan ilaçlardır (Kelle, 2006; Çizmeci ve Babacan, 2007).

Orfenadrin, metokarbamol, karisoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin ve metoksalon gibi ilaçlar, kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarda, kas gevşetici özellikleriyle analjezi sağlayabilen ajanlardır. Her ne kadar sayılan ajanlar kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarda ilk seçim ilaçlar olmasalar da analjezik etki gücü bakımından potent ajanlar olarak nitelendirilmektedirler (Ely, 2003; Kelle, 2006).

H. perforatum'dan hazırlanan ekstreler, SSS üzerindeki etkinlikleri nedeni ile olası analjezik etkinlikleri açısından da araştırılmıştır. Başta *H. perforatum* olmak üzere çeşitli *Hypericum* türlerinin olası analjezik etkinliklerinin rapor edildiği pekçok çalışma bulunmaktadır.

Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada, *H. perforatum*'dan hazırlanan ve 125-250 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* yolla uygulanan hidroalkolik ekstrenin ağrı kesici etkileri ortaya konulmuştur (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve Öztürk, 2001). İran'da yetişen *H. perforatum*'u ile yapılan bir çalışmada da yine *i.p* olarak 25-250 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan metanolik ekstrenin, deney hayvanları üzerinde analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (Morteza-Semnani ve ark., 2003). Bir başka çalışmada, *H. perforatum*'un 100 ve 200 mg.kg⁻¹ dozlarında oral olarak uygulanan %50 hidroalkolik ekstresinin, analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu; ekstrenin indometazinin antiinflamatuvar etkisini, pentazosinin ve aspirinin de analjezik etkilerini potansiyelize ettiği rapor edilmiştir (Kumar ve ark., 2001). Bitkinin 30 mg.kg⁻¹ dozlarında oral olarak uygulanan metanol ekstresinin karragen ile oluşturulan ödeme karşı güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Menegazzi ve ark., 2006).

Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada oral yolla uygulanan *H. perforatum* ekstresinin formalin testinin her iki fazında da analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir. Söz konusu etkinin opioid reseptör antagonisti Nalokson (Nlx) ile geri çevrilemediği dolayısıyla analjezik etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür. Diğer yandan, *H. perforatum*'un morfinin analjezik etkisini farmakodinamik bir etkileşim ile potansiyalize edebileceği öne sürülmüştür (Uchida ve ark., 2008).

Çok yeni bir çalışmada ise *H. perforatum* ekstresinin kloroform ve metanol fraksiyonlarının farelerde termal ve kimyasal uyarılar ile oluşturulan akut ağrı modellerinde analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bitkinin ana aktif bileşenlerinden olan hiperisinin hücre içinde protein kinaz C aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olarak termal ve kimyasal antinosisepsiyona aracılık ettiği; diğer aktif bileşen olan hiperforinin de opioid aracılıklı termal nosisepsiyona neden olduğu gösterilmiştir (Galeotti ve ark., 2010).

H. caprifoliatum ile *H. polyanthemum*'un analjezik etkilerinin sıcak plaka ve asetik asit aracılıklı kıvrınma testleri ile araştırıldığı bir başka çalışmada her iki ekstrenin de fareler üzerinde antinosiseptif etki gösterdiği ve söz konusu etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Viana ve ark., 2003).

H. calycinum'dan hazırlanan hidroalkolik ekstrenin fareler ile yapılan kuyruk çekme testinde, yanıt sürelerinin uzamasına yani analjezik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 1996b).

H. brasiliense'den hazırlanan hidroalkolik ekstrenin olası analjezik etkinliği sıcak plaka testi ile araştırılmıştır. *I.p* (50 mg.kg⁻¹) ve oral (100 ve 500 mg.kg⁻¹) yollar ile uygulanan ekstrenin, farelerin termal uyarana verdikleri yanıtın uzamasına, dolayısıyla analjezik etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür (Rieli Mendes ve ark., 2002).

H. triquetrifolium'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan sikloheksan ekstresinin termal nosiseptif bir test olan kuyruk çekme deneyinde ve kimyasal nosiseptif bir test olan formalin testinde antinosiseptif etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Söz konusu antinosiseptif etkinin noradrenalin ve serotonin geri alımının inhibisyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Apaydin ve ark., 1999). Bitkinin metanolik ekstresi ile yapılan bir başka çalışmada, sıçanlara 25, 50, 60 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan ekstrenin karagenin aracılıklı pençe ödemi testinde doza bağımlı antiinflamatuvar etki gösterdiği rapor edilmiştir (Öztürk ve ark., 2002).

Analjezik etkinliğin araştırıldığı *H. empetrifolium* türü ile farelerde yapılan bir çalışmada, 50 ve 100 mg.kg⁻¹ (*i.p*) dozlarda uygulanan metanolik ekstrenin sıcak plaka testinde analjezik etki göstermediği fakat asetik asit aracılıklı kıvrınma testinde 100 mg.kg⁻¹ dozunda antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir. Söz konusu antinosiseptif etkinin santral değil, periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada, ekstrenin karagen ile oluşturulan pençe ödemi etkin şekilde azaltarak antiinflamatuvar etki de gösterdiği bildirilmiştir (Trovato ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada, *H. reflexum*'dan türünden hazırlanan ve oral yolla uygulanan metanolik ekstrenin hem asetik asit aracılıklı kıvrınma testinde hem de formalin testinin her iki fazında anlamlı derecede analjezik etki gösterdiği ortaya

konulmuştur. Diğer yandan, aynı ekstre kuyruk çekme testinde de etkili bulunmuştur. Bu bulguların ışığında ekstrenin hem santral hem de periferik mekanizmaları etkileyerek analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir. Aynı bitki elstresinin farelerin kulağına topikal yolla uygulanmasının 12-O-tetradekanoilforbol 13-asetat (TPA) ile oluşturulan ödemi azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Sánchez-Mateo ve ark., 2006).

H. canariense ve *H. glandulosum*'dan hazırlanan ve oral yol ile farelere uygulanan metanol ekstrelerinin asetik asit aracılıklı kıvrınma testlerinde analjezik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Diğer yandan, *H. glandulosum* metanol ekstresinin kuyruk çekme testinde de etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca söz konusu ekstrelerin antiinflamaüvar etkiye de sahip olduğu TPA ile oluşturulan kulak ödemi testi ile ortaya konulmuştur (Rabanal ve ark., 2005).

H. grandifolium ile yapılan bir çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan ve oral yolla uygulanan metanol ekstresinin (1.000 mg.kg⁻¹) ve kloroform fraksiyonunun (500 mg.kg⁻¹) formalin aracılıklı ağrıyı, formalin testinin her iki fazında da anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Kuyruk çekme testinde ise yalnızca kloroform fraksiyonu (500 mg.kg⁻¹) analjezik etki göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına dayanılarak, *H. grandifolium*'un analjezik etkisinin hem santral hem de periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Bonkanka ve ark., 2010).

H. richeri'nin çiçekli kısımlarından hazırlanan yağlı ekstrenin antiinflamatuvar etkinliği sıçanlarda karagen ile oluşturulan pençe ödemi testi ile gösterilmiştir (Zdunić ve ark., 2010). *H. rumeliacum*'dan hazırlanan metanolik ekstrenin 70 mg.kg⁻¹ dozunda sıçanlardaki antiinflamatuvar etkisi de aynı test ile ortaya konulmuştur (Galati ve ark., 2008). Çeşitli *Hypericum* türlerinin antiinflamatuvar etkilerinin karagen ile oluşturulan pençe ödemi testi ile araştırıldığı bir başka çalışmada, Savikin ve arkadaşları *H. barbatum*, *H. androsaemum*, *H. richerii*, *H. hirsutum* ve *H. perforatum* türlerinden hazırlanan çeşitli etanol ekstrelerinin antiinflamatuvar etkilerini ortaya koymuşlardır (Savikin ve ark., 2007).

H. lalandii'den hazırlanan çeşitli ekstrelerin olası antiinflamatuvar etkilerinin farelerde TPA ile oluşturulan kulak ödemi ve sıçanlarda karagen ile oluşturulan pençe ödemi testleri ile değerlendirildiği bir çalışmada, ekstrenin söz konusu hayvanlarda antiinflamatuvar etkiye neden olduğu rapor edilmiştir (Recio ve ark., 1995).

Epilepsi

Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan, kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan pozitif belirtilerin (fokal ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) ya da negatif belirtilerin (çevreyle ilişkinin kesilmesi gibi) eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi nöbetlerine tutarık (seizure) adı verilir (Kayaalp, 2009).

Epilepsi insidansının ve prevalansının araştırıldığı çalışmaların sonuçları değişiklik göstermekle birlikte, epilepsi prevalansının ortalama her 1000 kişide 5-10, insidansının ise yaklaşık 100.000 kişide 50 civarında olduğu bildirilmiştir (Sander, 2003; Şıpka Kurtulmuş, 2006).

Epilepsinin etiopatolojik mekanizmaları henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle klinikte epilepsi hastalarının tedavisi için epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok kronik antiepileptik ilaç kullanımı ile semptomların kontrolü ve nöbetlerin baskılanması yoluna gidilmektedir. Antiepileptik ilaçlar, epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabiliteyi azaltarak ya da patolojik hücreler üzerindeki inhibisyonu artırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önlemektedir. Epileptik hastaların yaklaşık %80'inde nöbetler antiepileptik tedavi ile tam olarak kontrol altına alınabilmekte ya da sıklığı azaltılabilmektedir. Antikonvulzif tedavi sadece semptomatik etkilidir, hastalığın kendisini tedavi etmemektedir (Löscher, 1998; Şıpka Kurtulmuş, 2006).

Literatür araştırmalarımız sırasında *H. perforatum*'dan hazırlanan çeşitli etkstrelerin antikonvulzan etkileri olduğunu ileri süren bazı prelinik çalışmalar olduğu görülmüştür. Fareler ile yapılan bir çalışmada, pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet testinde *H. perforatum*'un sulu ve etanolik ekstrelerinin 0.1-1 g.kg⁻¹ (*i.p*) dozlarında tonik konvülsiyonların başlangıcını geciktirdiği ve mortaliteyi önlediği bildirilmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrenin petit mal tipi epilepsi nöbetleri kontrol etmekte yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, nitrik oksid (NO) sentaz inhibitörü olan L-NAME (1-10 mg.kg⁻¹, *i.p*)'nin ekstrenin antikonvülsan etkisini azalttığı, dolayısı ile söz konusu antikonvülsan etkinin NO yolağı ile kısmen de olsa ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hosseinzadeh ve ark., 2005).

Chinchilla türü tavşanların kortikal yapılarına ve hipokampuslarına implante edilen elektrodlar ile oluşturulan bir kindling epilepsi modelinde, *H. perforatum*'dan hazırlanan etanolik ekstrenin sulu fraksiyonunun test edilen hayvanların tamamında, n-butanol fraksiyonunun ise test edilen hayvanların %40'ında antiepileptik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Eter fraksiyonunda bulunan maddelerin ise epileptojenik aktiviteyi artırdıkları ileri sürülmüştür (Ivetic ve ark., 2002).

Şizofreni

Şizofreni, bireyin kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı; düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü psikotik bir bozukluktur (Öztürk, 1997). Hastada kaygılı davranışlara, sanrı ve var sanılara, sıradan olayların garip yorumlarına, paylaşılmış yaşantıların paramparça olmasına ve öz bakım yetersizliklerine neden olan şizofreni, üretkenliğin yitimi ve klinikte bakım gereksinimi gibi nedenlerle sosyal maliyeti de yüksek olan bir hastalıktır (Breier, 1998; Altınay, 2005).

H. perforatum'un şizofreni üzerindeki olası terapötik etkinliği de araştırılmıştır. Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmada *H. perforatum*'un ticari bir preparatı olan LI 160[®]'in insanların işitsel uyarı potansiyellerinde ketamin ile oluşturulan değişiklikleri geri çevirdiği ortaya konulmuş ve ekstrenin şizofreninin negatif semptomları ve şizofreni kaynaklı bilişsel bozukluklar üzerindeki olası etkinliği tartışılmıştır (Murck ve ark., 2006). Diğer yandan, depresyon, anksiyete ya da uykusuzluğu tedavi etmek gibi amaçlar ile *H. perforatum* ekstrelerini kullanan bazı hastalarda şizofrenik belirtiler geliştiğini (Stevinson ve Ernst, 2004) ya da *H. perforatum* kullanımının şizofreni

belirtilerinin nüks etmesine neden olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Lal ve Iskandar, 2000).

Uyku bozuklukları

Uyku bozuklukları, çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilen, görece sık görülen ve toplumun önemli bir kısmını etkileyen rahatsızlıklardır. Günümüzde 80 çeşit uyku bozukluğu tanımlanmıştır. Uyku bozuklukları, primer uyku bozuklukları ve sekonder uyku bozuklukları olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (Kayaalp, 2009).

Primer uyku bozukluğu; belirgin bir neden olmaksızın görülen uyku bozukluğudur. Uyku/uyanıklık döngüsünü meydana getiren ve zamanlayan mekanizmaların bozulması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Kayaalp, 2009).

Sekonder uyku bozukluklarında ise uykusuzluğa neden olan bir etken söz konusudur. Sekonder uyku bozuklukları stres, yaşam stilindeki değişiklikler, çevresel faktörler ile ortaya çıkan *duruma bağlı geçici uykusuzluk*; ağrılı ve kaşıntılı durumlar, öksürüklü durumlar, çizgili kas krampları, solunumun sorunlu olduğu durumlar gibi *tıbbi (somatik) hastalıklara bağlı uykusuzluk*; *yaşlanmaya bağlı uykusuzluk*; çay, kahve, amfetaminler, efedrin, fenilpropanolamin, glukokortikoidler gibi *stimülan maddelerin tüketimine bağlı uykusuzluk*; uyku sırasında gelişen *solunum bozukluğuna bağlı uykusuzluk*; depresyon, mani, anksiyete gibi *psikiyatrik hastalıklara bağlı uykusuzluk*; *alkol ve madde kötüye kullanımına bağlı uykusuzluk* gibi gruplara ayrılabilir (Kayaalp, 2009).

Yapılan klinik bir çalışmada, uyku bozukluğu çeken depresif hastalarda LI 160® uygulamasının, yavaş dalga uykunun süresini arttırdığı rapor edilmiştir (Holsboer-Trachsler ve ark., 2000).

Bağımlılık

Madde bağımlılığı, psikotrop bir madde ile SSS arasındaki etkileşmeden doğan ve ilacın keyif artırıcı psişik tesirlerini duyumsamak ve bazen de yokluğunun vereceği huzursuzluktan sakınmak için, ilacı devamlı veya periyodik olarak alma dürtüsü veya kompülsiyonu başta olmak üzere çeşitli davranışsal ve diğer reaksiyonların eşlik ettiği psişik ve bazen de ek olarak somatik (fiziksel) nitelikli bir durumdur (Kayaalp, 2009).

Bir maddeye bağımlılık kazanmış bir kimsede iki türlü bağımlılık durumu ayırt edilir: psişik bağımlılık ve fiziksel bağımlılık. Maddeye bağımlılık bazen sadece psişik bağımlılık şeklinde olabilir; fakat tek başına fiziksel bağımlılık özel bazı durumlar dışında gelişmez. Fiziksel bağımlılık gelişmiş ise beraberinde genellikle psişik bağımlılık da gelişmiştir (Kayaalp, 2009).

H. perforatum'un beyinde dopamin geri alımını güçlü ve doza bağımlı şekilde inhibe etmiş olmasından hareketle, bitkinin madde bağımlılığı tedavisinde olası bir terapötik etkinliğe sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Ruedeberg ve ark., 2010). Preklinik çalışmalar bitkinin çeşitli maddelerin bağımlılıklarının ve yoksunluk sendromlarının tedavisinde yararlı olduğunu ortaya koymuştur (Catania ve ark., 2003; Wright ve ark., 2003; Perfumi ve ark., 2005).

H. perforatum'dan hazırlanan hidroalkolik ekstrenin 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* yolla uygulamasının, alkole bağımlı hale getirilmiş sıçanlarda alkolün aniden

kesilmesi sonucu oluşan yoksunluk sendromunu hafiflettiği ortaya konulmuştur (Uzbay ve ark., 2005a; Coşkun ve ark., 2006). Bir başka çalışmada LI 160[®] ile tedavi edilen alkole bağımlı sıçanlarda, alkol tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (Rezvani ve ark., 1999). *Hypericum perforatum*'un 600 mg.kg⁻¹'lik tek bir oral dozunun yoksunluk sendromunu önleyici etkisinin, naltreksonun 25 mg.kg⁻¹ oral dozundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Rezvani ve ark., 1999; Overstreet ve ark., 2003).

Kronik olarak nikotin enjekte edilerek sigara bağımlılığı modeli geliştirilen farelerle yapılan bir çalışmada, 125–500 mg.kg⁻¹ dozlarında oral olarak uygulanan *H. perforatum* ekstresinin nikotin yoksunluk sendromunun belirtilerini azaltıcı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Catania ve ark., 2003; Uzbay ve ark., 2005). Diğer yandan sigara bağımlıları ile yapılan ve üç ay süren klinik bir çalışmada LI 160[®] uygulamasının, sigara bağımlılığını tedavi etmekte her hangi bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir (Barnes ve ark., 2006).

Bunlara ek olarak *H. perforatum* ekstresinin 6, 12 ve 24 mg.kg⁻¹ dozlarının (*i.p.*), kafein aracılığı ile oluşan lokomotor aktivite artışını önlediği dolayısı ile kafein bağımlılığının tedavisinde de yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Uzbay ve ark., 2007).

Morfin bağımlılığı oluşturulmuş olan erişkin erkek Wistar sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, *H. perforatum*'dan hazırlanan ekstrenin morfin yoksunluk sendromunun belirtilerini azaltıcı etkilerinin klonidin ile kıyaslanabilir ölçüde olduğu bildirilmiştir (Feily ve Abbasi, 2009).

Diğer farmakolojik etkiler

Hypericum türleri özellikle hayvan davranışları ve SSS üzerine etkileri açısından araştırılmış olmakla birlikte bu bitkilerin diğer bazı farmakolojik etkilerini bildiren çeşitli kaynaklarda bulunmaktadır.

Örneğin, *H. perforatum* (Reichling ve ark., 2001; Males ve ark., 2006; Saddiçe ve ark., 2010); *H. kazdaghensis* (Dulger ve Gonuz, 2005), *H. caprifoliatum*, *H. polyanthemum*, *H. ternum* (Dall'Agnol ve ark., 2003), *H. sampsonii* (Xin ve ark., 2010), *H. densiflorum* (Henry ve ark., 2009), *H. beanii* (Shiu ve Gibbons, 2006), *H. triquetrifolium* (Pistelli ve ark., 2005), *H. foliosum* (Gibbons ve ark., 2005), *H. scabrum*, *H. scabroides*, *H. triquetrifolium* (Kızıl ve ark., 2004), *H. revolutum*, *H. choisianum* (Shiu ve ark., 2009) ve *H. atomarium* (Savikin-Fodulović ve ark., 2003) gibi türlerden hazırlanan ekstrelerin ve/veya bu türlerden izole edilen çeşitli maddelerin çeşitli bakteri türlerine karşı antibakteriyel etkinlikleri rapor edilmiştir. *H. sikokumontanum*'un metanolik ekstresinden izole edilen kromon ve kromanon glikozitlerinin ve *H. perforatum*'dan hazırlanan çeşitli ekstrelerin de *Helicobacter pylori*'e karşı etkili oldukları bildirilmiştir (Yeşilada ve ark., 1999; Tanaka ve ark., 2009).

H. perforatum, *H. calycinum*, *H. richeri*, *H. hirsutum*, *H. tetrapterum* (Cecchini ve ark., 2007), *H. mysorensis*, *H. patulum* (Mukherjee ve ark., 2002), *H. hyssopifolium* ve *H. lysimachioides* (Toker ve ark., 2006) gibi türlerin antibakteriyel etkinliklerinin yanı sıra antifungal etkinliğe de sahip oldukları rapor edilmiştir. *H. ternum*'dan hazırlanan kloroform ve hekzan ekstrelerinin (Fenner

ve ark., 2005) ve *H. pseudopetiolum* (Tanaka ve ark., 2008)'dan izole edilen çeşitli bileşenlerin antifungal aktiviteleri de bildirilmiştir.

H. perforatum (Hudson ve ark., 1991; Birt ve ark., 2010; Pang ve ark., 2010), *H. connatum* (Schmitt ve ark., 2001; Fritz ve ark., 2007) ve *H. japonicum* (Liu ve ark., 2008) türleri de çeşitli virüslere karşı antiviral etkinlikleri rapor edilmiş olan türlerdir. Ayrıca *Hypericum* türlerinin aktif bileşenlerinden biri olan hiperisinin antiviral etkinliğini rapor eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Lopez-Bazzocchi ve ark., 1991; Degar ve ark., 1992; Carpenter ve ark., 1994; Weber ve ark., 1994; Park ve ark., 1998).

H. aucheri, *H. barbatum*, *H. cerastoides*, *H. elegans*, *H. linarioides*, *H. maculatum*, *H. montbretii*, *H. olympicum*, *H. perforatum*, *H. richeri*, *H. rumeliacum*, *H. tetrapterum*, *H. umbellatum* türlerinin radikal süpürücü etkileri ortaya konulmuş, özellikle *H. perforatum*, *H. cerastoides* ve *H. maculatum* türlerinin antioksidan etkinliklerinin güçlü olduğu ileri sürülmüştür (Galati ve ark., 2008; Öztürk ve ark., 2009; Zheleva ve ark., 2010). Ayrıca, *H. montanum*, *H. hyssopifolium*, *H. hirsutum*, *H. hircinum*, *H. tetrapterum* (Sagrati ve ark., 2008), *H. hookerianum* (Raghu ve ark., 2009), *H. calycinum* (Kirmizibekmez ve ark., 2009), *H. androsaemum* (Almeida ve ark., 2009), *H. densiflorum* (Henry ve ark., 2009), *H. triquetrifolium* (Conforti ve ark., 2002), *H. geminiflorum* (Wu ve ark., 2008) gibi türlerin ve/veya bu türlerden izole edilen çeşitli maddelerin antioksidan etkinlikleri rapor edilmiştir.

Bazı *Hypericum* türleri çağın hastalığı olan kanserin tedavisi açısından da araştırılmıştır. *Hypericum* ekstrelerinin aktif bileşenlerinden olan hiperforinin anjiyojenezi önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir (Gartner ve ark., 2005; Lorusso ve ark., 2009). Diğer yandan, *H. perforatum* (Tepkeeva ve ark., 2001; Quiney ve ark., 2006) başta olmak üzere *H. polyanthemum* (Ferraz ve ark., 2005), *H. hookerianum* (Dongre ve ark., 2008), *H. henryi* (Chen ve ark., 2010) ve *H. densiflorum*'un antitümöral (Henry ve ark., 2009); *H. prolificum* (Henry ve ark., 2006), *H. sampsonii* (Zeng ve ark., 2006), *H. adenotrichum* (Ozmen ve ark., 2009) ve *H. polyanthemum* (de Barros Falcão Ferraz ve ark., 2009) gibi çeşitli türlerden hazırlanan ekstrelerin ve/veya izole edilen çeşitli bileşenlerin de antitümör/antiproliferatif etkili oldukları bildirilmiştir.

H. perforatum (Lavagna ve ark., 2001; Öztürk ve ark., 2006a; Dikmen ve ark., 2010; Samadi ve ark., 2010; Süntar ve ark., 2010), *H. patulum* (Mukherjee ve ark., 2000), *H. hookerianum* (Mukherjee ve Suresh, 2000) gibi türlerin yara iyi edici etkileri gösterilmiştir.

H. erectum (An ve ark., 2009) ve *H. japonicum* (Wang ve ark., 2008) gibi türlerin hepatoprotektif; *H. perforatum*'un gastroprotektif ve antiülser (Yeşilada ve ark., 1999; Cayci ve Dayioğlu, 2009; Zdunić ve ark., 2009) ve *H. richeri*'nin yağlı ekstrelerinin de gastroprotektif etkileri rapor edilmiştir (Zdunić ve ark., 2010).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta 30-40 g ağırlığında Swiss-albino erkek fareler kullanılmıştır. Deneylede kullanılan hayvanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24±1°C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda bulundurulmuş standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Deneyle süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması uygulanmamıştır.

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Reboksetin mezilat	(Edronax [®] , Pfizer, İtalya)
Diazepam	(Diazem [®] ampül, Deva, Türkiye)
Flumazenil	(Anexate [®] ampül, Deva, Türkiye)
Nalokson HCl	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Formalin solüsyonu	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
<i>Hypericum origanifolium</i> hidroalkolik ekstresi	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)

Kullanılan Cihazlar

Aktivite Kafesi	(Ugo-basile, 47420, Verase, İtalya)
Hole-board cihazı	(Ugo-basile, 6650, Verase, İtalya)
Rota-Rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Sıcak plaka düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Liyofilizatör	(Leybold-Heraeus Lyovac GT-2)
Rotavapor	(Bibby Sterilin, RE 100, İngiltere)
Geri çeviren soğutucu	(İldam, Ankara, Türkiye)
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heildoph, Almanya)
Vakumlu süzme cihazı	(Sartorius, İsviçre)
Su banyosu	(Heto Tbus)
Hassas Terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Kronometre	
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

YÖNTEMLER

***Hypericum origanifolium*'un Hidroalkolik Ekstresinin Hazırlanması**

H. origanifolium L., Haziran 2009 tarihinde Eskisehir, Sivrihisar, Tekören köyü civarında 1100 m yükseklikten toplanmıştır (OUFE 10334), Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. İsmühan Potoğlu-Erkara tarafından tayin edilmiştir. Bitkinin açık havada kurutulan toprak üstü kısımları kaba toz edilerek kullanılmıştır.

Bitkisel materyal 1:10 oranında %50 etanol ile bir gece maserasyona bırakılmış, 8 saat geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ekstre edilmiştir. Süre sonunda ekstre vakumdan süzölmüştür. Bu işlem üç kez tekrarlanmış ve süzöntüler birleştirilmiştir. Süzöntüler 40°C'lik su banyosunda, alçak basınç altında rotavaporda yoğunlaştırılarak etanolden uzaklaştırılmıştır. Kalan sulu kısım derin dondurucuda, -80°C'de dondurularak liyofilize edilmiştir. Kuru ekstre miktarı yüzde olarak hesaplanmıştır (%2,23). Hazırlanan ekstre hayvanların vücut ağırlıklarına göre gerekli dozları hazırlamak üzere tartılmış ve serum fizyolojik içerisinde çözölmek üzere kullanılmıştır.

***Hypericum origanifolium*'un Hidroalkolik Ekstresinde Bulunan Bazı Fenolik Maddelerin Ters Faz Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile Tayini**

Tez kapsamında çalışılan *H. origanifolium*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen hidroalkolik ekstrenin içerdiği fenolik bileşenlerin miktar tayinleri ters-faz kolon ve gradient elüsyon çözöcü sistemi kullanılarak YBSK yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Çizelge 2 ve 3).

Çizelge 2. YBSK Sistemi Analiz Koşulları

YBSK Cihazı	Hewlett Packard (HP 1100)
İşlemci (Software)	ChemStation (Rev. A, 06.03)
Enjektör	Hewlett Packard otomatik enjektör
Detektör	DAD dedektör
Kolon	Ters faz C ₁₈ kolon (Phenomenex, USA, 150 mmx 4.6 mm iç çap, partikül çapı 3µm) Luna C ₁₈ Ön-kolon (Phenomenex, USA, 4 cm x 2mm iç çap, partikül çapı 3µm)
Çözöcü Sistemi	Çözöcü A = su ve fosforik asit çözöltisi (pH 2.7) Çözöcü B = asetonitril: metanol (90: 10, v/v) Çözöcü C = etil asetat: (A: B, 10: 90, v/v) çözöcü karışımı (10: 90, v/v)
Gradient Program	Çizelge 3' de verilmiştir.
Enjeksiyon Miktarı	20 µl
Akış Hızı	1 ml / dak
Dalga Boyu	210 nm (fenolik maddeler için) 270 nm (hiperforin için) 590 nm (hiperisin için)

Ekstredeki bileşiklerin tanınması için; bileşiklerin alıkonma zamanlarının aynı koşullarda analiz edilen standartların alıkonma zamanları ile karşılaştırılması yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca, ekstredeki aktif bileşiklerin ve standartlarının spektrumları DAD dedektör kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Çizelge 3. YBSK Analizi için Doğrusal Gradient Program

Zaman (dk)	Çözücü A (%) ^a	Çözücü B (%) ^b	Çözücü C (%) ^c
0	85	15	0
10	85	15	0
30	65	35	0
45	10	90	0
60	10	90	0
61	0	0	100
70	0	0	100
75	0	100	0
105	0	100	0
110	85	15	0
130	85	15	0

^a Çözücü A = su ve fosforik asit çözeltisi (pH 2.7)

^b Çözücü B = asetonitril: metanol (90: 10, v/v)

^c Çözücü C = etil asetat: (A: B, 10: 90, v/v) çözücü karışımı (10: 90, v/v)

Ekstre Uygulaması

Liyofilize edilen *H. origanifolium* ekstresi (HOE) serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülerek uygulandığı için kontrol solüsyonu olarak SF kullanılmıştır. Araştırma için hayvanlara ekstrenin 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozları oral gavaj yolu ile her gün aynı saatte (09:00) uygulanmıştır. Deneyle 1., 7. ve 14. günlerde ekstre uygulamalarından 45'er dakika sonra yapılmıştır.

Davranış Deneyleri

Modifiye zorlu yüzme testi

Ekstrenin olası antidepresan etkinliğini araştırmak üzere modifiye zorlu yüzme testi (MFST) uygulanmıştır. Deney, hayvanın 12 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde ve 20 cm su (25±1°C) ile dolu bir silindirde hareketsiz (immobil) duruma gelmesi, diğer bir ifadeyle kaçma davranışından vazgeçmesi esasına dayanmaktadır (Tanaka ve Telegdy, 2008).

Ölçüm yapmadan 24 saat önce hayvanlar deney yapılacak düzenekte 15 dakika süre ile yüzdürülerek alıştırma (training) yapılmıştır. Çalışma boyunca farelerin immobilitate, tırmanma ve yüzme süreleri kronometre yardımı ile kaydedilmiştir (Tanaka and Telegdy, 2008). Suya koyulan hayvanların ortama alışmaları için 30 saniye beklendikten sonra 5 dakika süresince, 5 saniyeden daha uzun süren

immobilite, tırmanma ve yüzme süreleri kaydedilmiştir (Cryan ve ark., 2002; Otobone ve ark., 2007).

Bir önceki hayvan tarafından salınan alarm maddelerinin olası etkilerinden sakınmak için, silindirin içerisindeki su her hayvandan sonra değiştirilmiş ve yeniden 25°C'ye kadar ısıtılmıştır. Test süresinin bitiminde hayvanlar ısı kaynağının yanına alınarak kurutulmuştur (Tanaka ve Telegdy, 2008).

Referans ilaç olarak kullanılmak üzere yedi hayvandan oluşan bir başka gruba antidepressan bir ilaç olan Rbx (20 mg.kg⁻¹) verilerek yukarıdaki uygulama tekrar edilmiştir (Wong ve ark., 2000; Dziedzicka-Wasylewska ve ark., 2006; Andreasen ve Redrobe, 2009).

Delikli platform (Hole-board) testi

Hayvanların keşif davranışlarını ölçmek amacıyla Hole-board cihazı kullanılmıştır (Takeda ve ark., 1998). Hole-board cihazı, 16 adet 3 cm çaplı eşdeğer delik içeren 40×40 cm²'lik gri pleksiglas bir panelden oluşmuştur. Cihaz yerden 15 cm yüksekte konumlandırılmıştır. Hayvanlar tek tek yüzü araştırmacıya ters dönmüş şekilde cihazın ortasına konulmuş ve 5 dakika süre içerisinde keşfettikleri delik sayıları cihaz tarafından kaydedilmiştir (Fiore ve ark., 1998; Takeda ve ark., 1998).

Referans ilaç olarak kullanılmak üzere yedi hayvandan oluşan bir başka gruba da anksiyolitik bir ilaç olan diazepam (Dzm) oral yolla 1 mg.kg⁻¹ dozunda uygulanmış ve yukarıdaki uygulama tekrar edilmiştir (Seo ve ark., 2007).

Ekstrenin etkisinde benzodiazepin reseptörlerinin rol oynayıp oynamadığını araştırmak amacıyla flumazenil (Flu) ile antagonizma çalışması yapılmıştır. Bu amaçla Flu (2.5 mg.kg⁻¹) ekstre uygulamasından 15 dakika önce *i.p* yolla uygulanmış ve yukarıdaki uygulama tekrar edilmiştir (Venâncio ve ark., 2010).

Aktivite kafesi testi

Aktivite kafesi, hayvanların yatay ve dikey aktivitelerini ve keşif davranışlarını ölçmekte kullanılan, 40x40x31 cm boyutlarında saydam, pleksiglas, kafes şeklinde bir cihazdır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmekte ve hayvan yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri ile fotosellere uzanan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmaktadır. Bu ışınlarda oluşan kesintiler de cihaz tarafından kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği ölçülen veriyi önceden belirlenmiş olan aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır. Bu çalışma için ölçüm süresi 4 dakika olarak belirlenmiştir ve cihaz yardımıyla bu süre boyunca hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktiviteleri kaydedilmiştir (Votava ve ark., 2005).

Delikli platform testlerine benzer biçimde aktivite kafesi testleri için de referans ilaç olarak Dzm (1 mg.kg⁻¹) seçilmiş; antagonizma çalışmaları için de Flu (2.5 mg.kg⁻¹) kullanılmıştır.

Dönen mil (Rota-Rod) testi

Hayvanların motor koordinasyon parametrelerini ölçmek amacıyla Rota-Rod cihazı kullanılmıştır. Deneye alınacak hayvanlara, uygulamalardan önce üç gün süre ile alıştırmaya (training) yapılmıştır. Bu alıştırmalar sonucunda dönen milin

üzerinde 180s'den daha uzun süre kalamayan hayvanlar deneye alınmamıştır. Hayvanlar 4 rpm'den 40 rpm'e kadar hızlanarak dönen milin üzerine konulmuş ve düşme zamanları cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. Milin üzerinde kalma süreleri, motor koordinasyon için parametre olarak kabul edilmiştir (Rogers ve ark., 1999; Pollak ve ark., 2005).

Dönen mil testleri için referans ilaç olarak Dzm (1 mg.kg⁻¹) seçilmiştir.

Ağrı Ölçüm Deneyleri

Sıcak plaka (Hot-plate) testi

Sıcak plaka testi, hayvanların termal ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Woolfe ve MacDonald, 1944). Bu test, sıcaklığı su banyosunda 55±1.0°C 'ye ayarlanmış olan cam bir beherin içerisine konulan hayvanların, ayaklarını yalamaya başlama ve/veya zıplama sürelerinin kronometre ile kaydedilmesi esasına dayanır. Reaksiyon süresindeki uzama analjezik etki için parametre olarak kabul edilmiştir. Uyarı maksimum 45 s süre ile uygulanmıştır (Mekonnen ve ark., 2010).

Kuyruk sıkıştırma (Tail-clip) testi

Tail-clip testi, hayvanların mekanik ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (D'Amour ve Smith, 1941). Bu test, kuyruğuna metal klamp takılarak mekanik ağırlı uyarana uygulanan deney hayvanlarının dönüp klampı ısırma sürelerinin bir kronometre yardımı ile kaydedilmesi esasına dayanır. Deneye başlamadan önce duyarlılık testi yapılmış ve klampe 10 s içinde yanıt vermeyen hayvanlar teste alınmamıştır (Adeyemi ve ark., 2004). Testler sırasında kuyruğun hasar görmemesi için uyarı maksimum 10 saniye süre ile uygulanmıştır (Öztürk ve ark., 2002).

Formalin testi

Formalin testi, hayvanların kimyasal nitelikli ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Hunskar ve ark., 1985). Bu test, sağ arka pençelerinin dorsal yüzeyine sübkütan olarak 20 mikrolitre %2.5'lik formalin solüsyonu enjekte edilen farelerin pençelerini yalama sürelerinin kaydedilmesi esasına dayanır. Kayıt işlemi enjeksiyondan sonraki 30 dakikanın ilk 5 dakikası (erken faz) ve son 15 dakikası (geç faz) süresince yapılmıştır (Riditid ve ark., 2008; Ruangsang ve ark., 2010). Uygulanan ekstrenin pençe yalama süresini azaltıcı etkisi yani hayvanları pençe yalama davranışından koruyucu etki, analjezi için parametre olarak kabul edilmektedir.

Elde edilecek sonuçların karşılaştırılması için referans ilaç olarak kullanılmak üzere bir başka hayvan grubuna da morfin sülfat (10 mg.kg⁻¹, *i.p*) uygulanarak analjezi deneyleri tekrar edilmiştir (Kaplancikli ve ark., 2009).

Ekstrenin etkisinde opioid reseptörlerinin rol oynayıp oynamadığını araştırmak amacıyla Nlx ile antagonizma çalışması yapılmıştır. Bu amaçla Nlx (5 mg.kg⁻¹) ekstre uygulamasından 15 dakika önce *i.p* yolla uygulanmış ve yukarıdaki analjezi çalışmaları tekrar edilmiştir (Gomes ve ark., 2007).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için her grupta yedişer hayvandan alınan veriler kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır. Farklı gruplardan elde edilen ve gruplar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 4.03 programından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Hypericum origanifolium'un Hidroalkolik Ekstresinde Bulunan Bazı Fenolik Maddelerin Ters Faz YBSK ile Tayinine İlişkin Bulgular

YBSK analizinin değerlendirilmesi sonucunda, klorojenik asit ve rutin test edilen hidroalkolik ekstrenin içerisinde bulunan ana fenolik bileşenler olduğu görülmüştür. Ekstrenin içerdiği diğer fenolik bileşikler ise bu iki ana bileşene göre oldukça düşük miktarlarda tesbit edilmiştir. Ekstrede bulunan fenolik bileşenler ve miktarları **Çizelge 4**'de verilmiştir.

Çizelge 4. HOE'nin Ters Faz YBSK ile Tayin Edilen Bazı Fenolik Bileşiklerinin Miktarları (ppm)

Fenolik bileşik	Miktar (ppm)
Klorojenik asit	2317,12
Rutin	2108,79
Hiperozid	17,23
Isokersitrin	12,57
Kersitrin	271,38
Kersetin	11,23
Hiperforin	99,12
Hiperisin	20,14

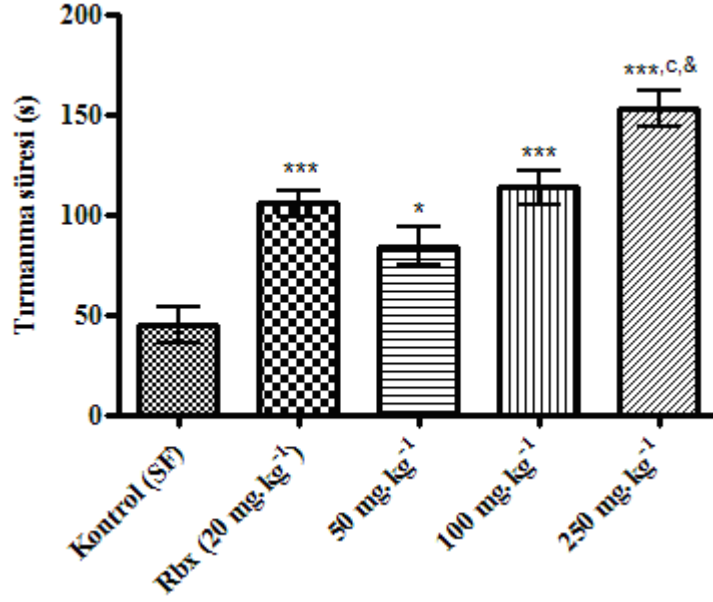
Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular

Modifiye Zorlu yüzme testlerine ilişkin bulgular

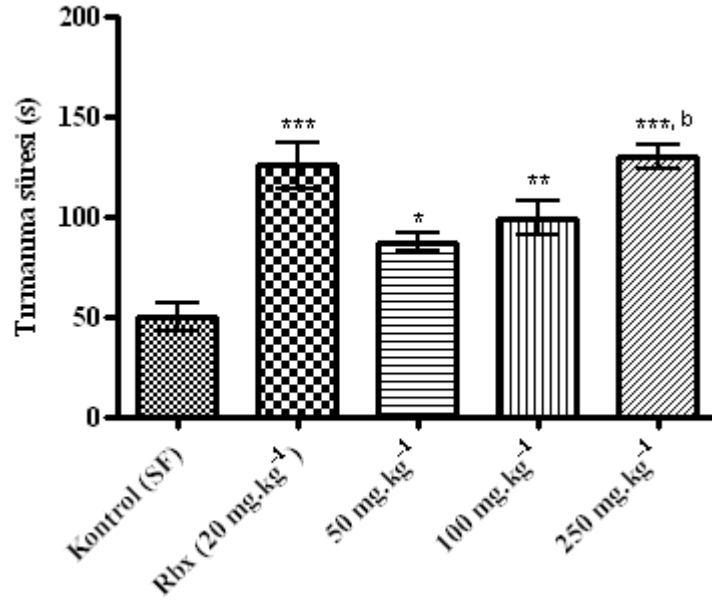
HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve yedi ve ondört gün süre ile subakut olarak uygulandığında hayvanların tırmanma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmıştır. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür. Referans ilaç Rbx tüm uygulamalarda hayvanların tırmanma sürelerini artırmıştır (**Şekil 3-5**).

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut olarak uygulandığında hayvanların immobilité sürelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ve doza bağımlı olarak azaltmıştır. Akut uygulamada, ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 100 mg.kg⁻¹ dozundan ve 100 mg.kg⁻¹ dozunun da 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür (**Şekil 6**). Diğer yandan, yedi ve ondört gün süre ile HOE uygulanan hayvanların immobilité süreleri de kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde kısalmıştır. Subakut deneylerde ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 7 ve 8**). Rbx tüm uygulamalarda hayvanların immobilité sürelerini azaltmıştır (**Şekil 6-8**). HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulandığında hayvanların yüzme

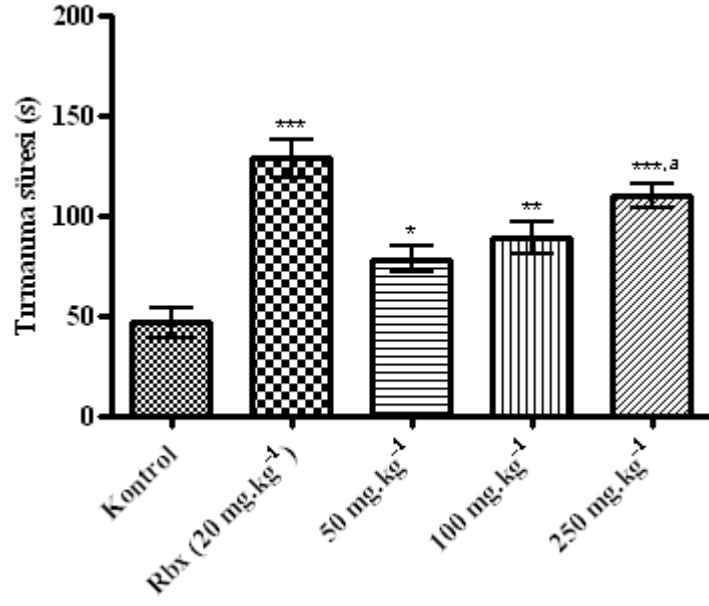
sürelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır. Rbx uygulamaları da hayvanların yüzme sürelerini azaltıcı yönde etki göstermiştir (Şekil 9-11).



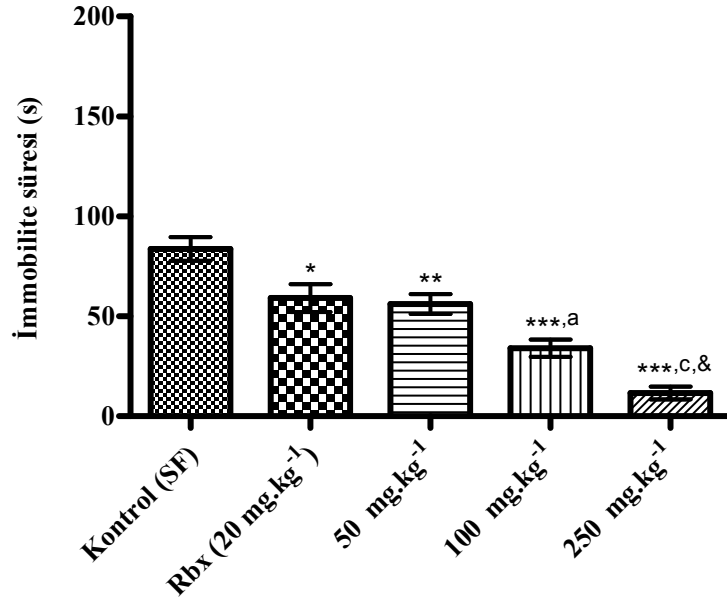
Şekil 3. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &p<0,05, n=7.



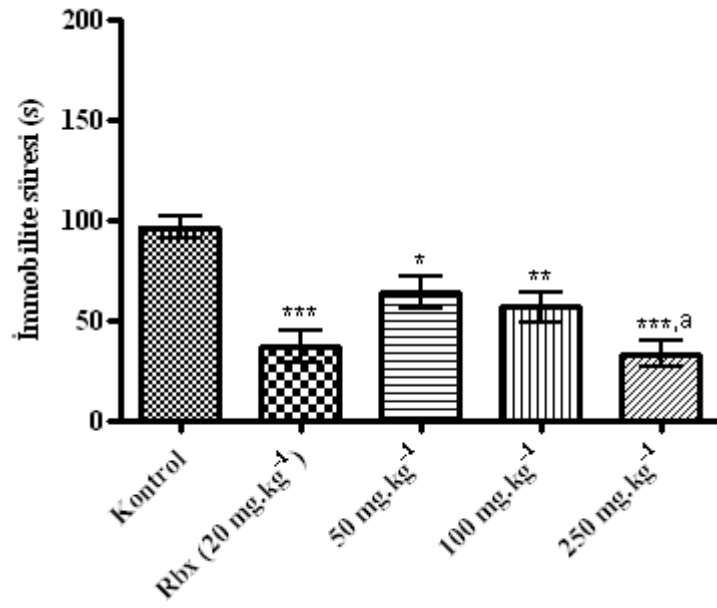
Şekil 4. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, n=7.



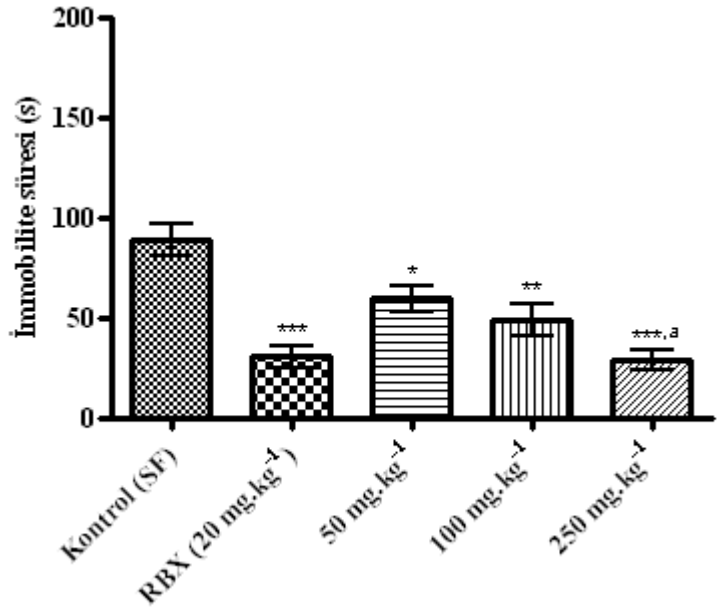
Şekil 5. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Tırmanma Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, n=7.



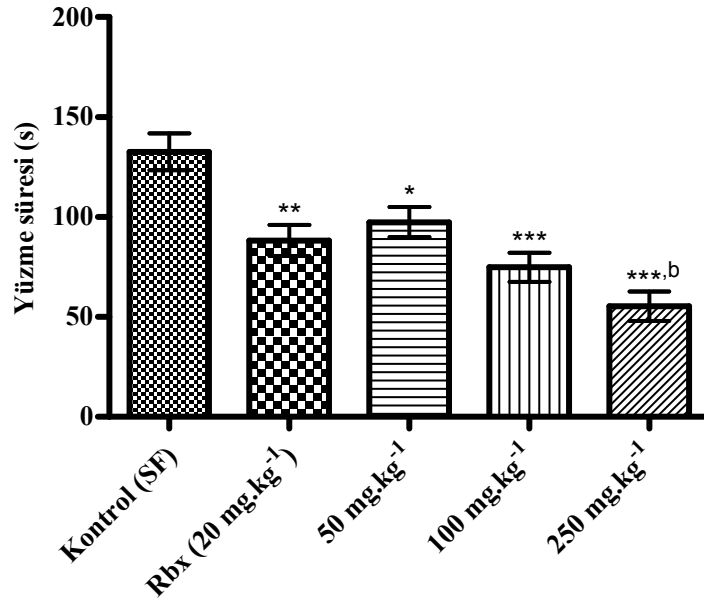
Şekil 6. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik [&]p<0,05, n=7.



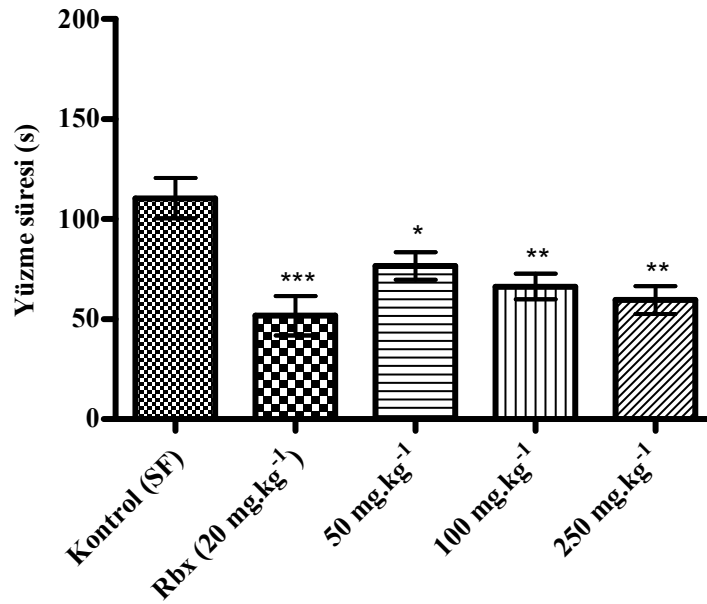
Şekil 7. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, n=7.



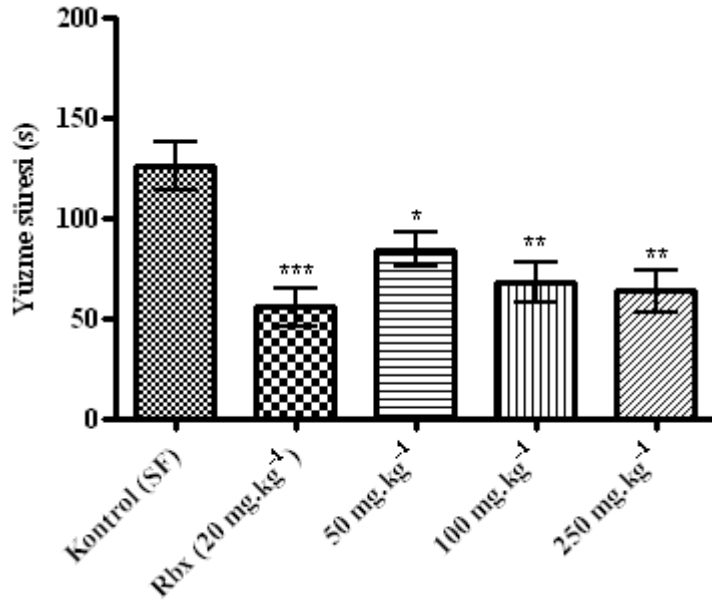
Şekil 8. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların İmmobilite Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, n=7.



Şekil 9. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^bp<0,01, n=7.



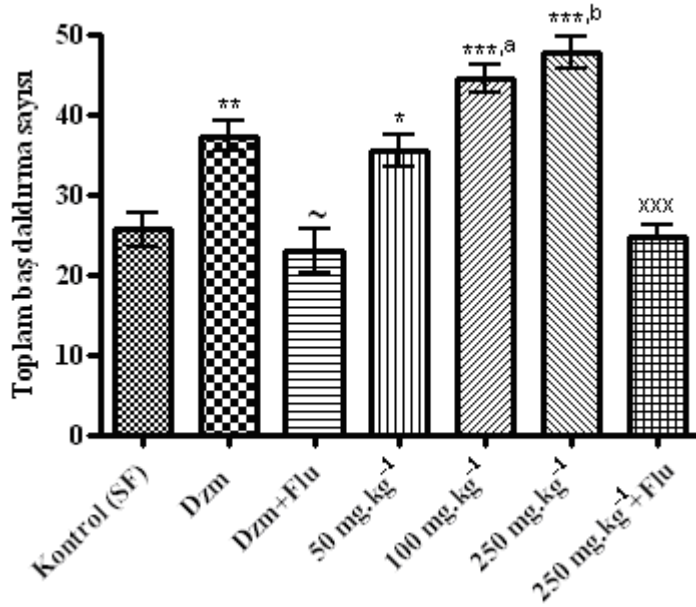
Şekil 10. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, n=7.



Şekil 11. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Rbx'in (20 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yüzme Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001, n=7.

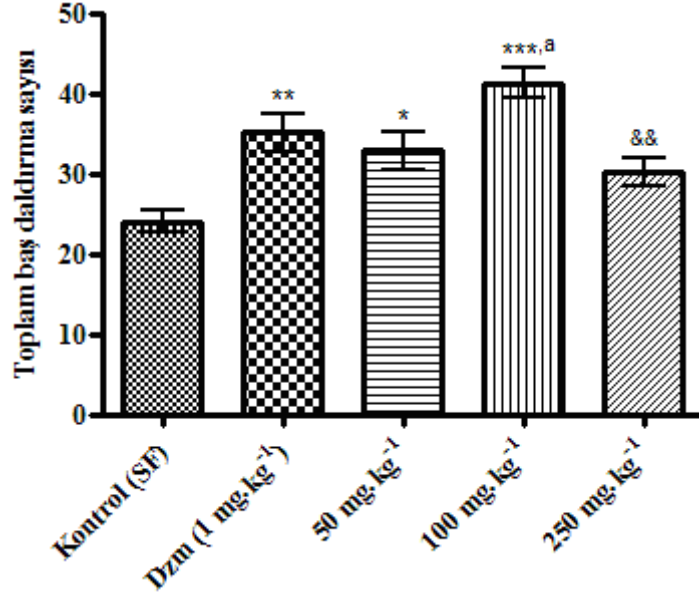
Delikli platform testlerine ilişkin bulgular

HOE'nin 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut olarak uygulanmasının hayvanların toplam baş daldırma sayılarını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı ve ekstrenin 250 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarının 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 12).

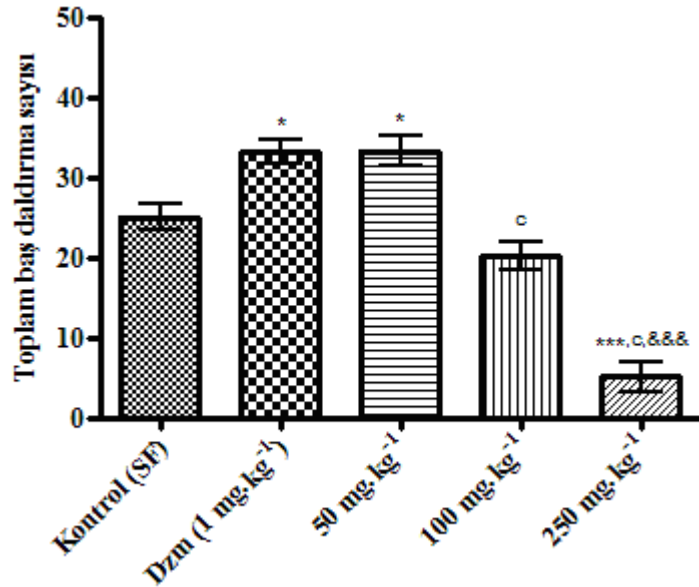


Şekil 12. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 1 mg.kg⁻¹ Dzm Grubuna Göre Anlamli Farklilik ~ p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, ^bp<0,01; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik, ^{xxx}p<0,001, n=7.

Flu (2.5 mg.kg^{-1}) ön uygulamasının, Dzm ve ekstre (250 mg.kg^{-1}) uygulamalarının toplam baş daldırma sayısını artırıcı etkilerini antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 12). HOE 50 ve 100 mg.kg^{-1} dozlarda yedi gün süre ile uygulandığında hayvanların toplam baş daldırma sayılarını doza bağlı biçimde artırmıştır. Ancak, yedi gün süre ile 250 mg.kg^{-1} doz HOE uygulanan hayvanların toplam baş daldırma sayıları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (Şekil 13).



Şekil 13. HOE ($50, 100$ ve 250 mg.kg^{-1}) ve Dzm'nin (1 mg.kg^{-1}) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; 50 mg.kg^{-1} HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,05$; 100 mg.kg^{-1} HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık && $p < 0,01$, $n=7$.



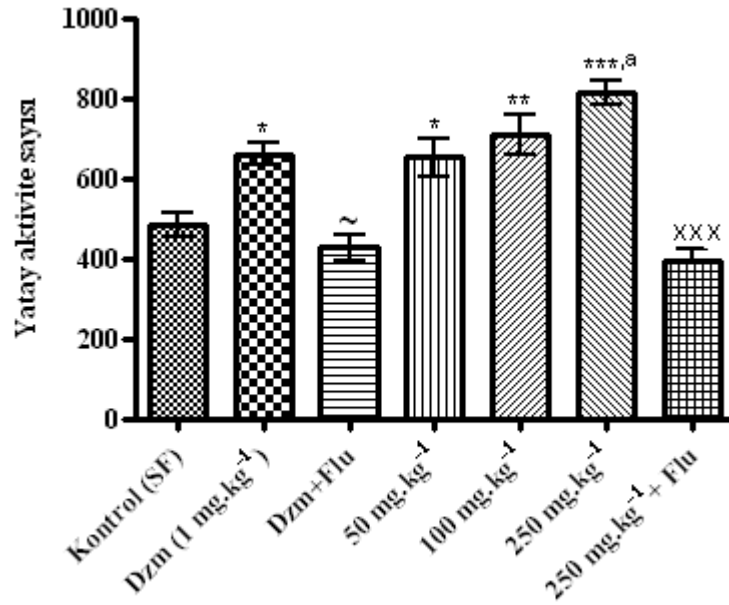
Şekil 14. HOE ($50, 100$ ve 250 mg.kg^{-1}) ve Dzm'nin (1 mg.kg^{-1}) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Total Baş Daldırma Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$; 50 mg.kg^{-1} HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^c $p < 0,001$; 100 mg.kg^{-1} HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p < 0,001$, $n=7$.

HOE ondört gün süre ile uygulandığında, 50 mg.kg⁻¹ dozda hayvanların toplam baş daldırma sayılarını artırırken, 250 mg.kg⁻¹ uygulamaları toplam baş daldırma sayılarında kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 14).

Dzm tüm uygulamalarda hayvanların toplam baş daldırma sayılarını artırmıştır (Şekil 12-14).

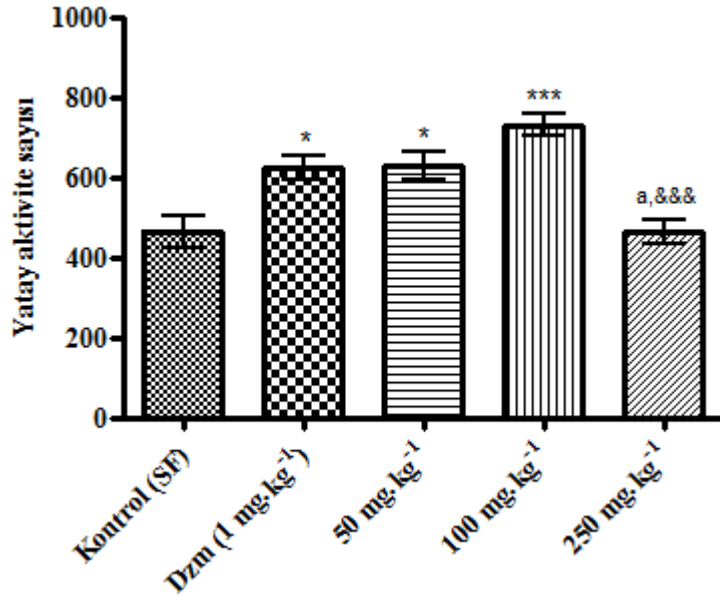
Aktivite kafesi testlerine ilişkin bulgular

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut olarak uygulandığında hayvanların yatay hareket sayılarını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmıştır. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür. Diğer yandan, Flu (2.5 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, Dzm ve ekstre (250 mg.kg⁻¹) uygulamalarının yatay aktivite sayısını artırıcı etkilerini antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 15).



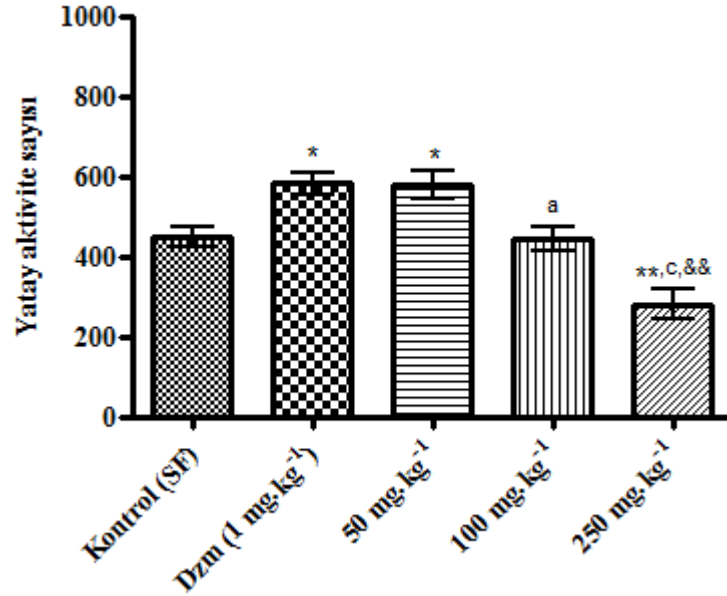
Şekil 15. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 1 mg.kg⁻¹ Dzm Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ~p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{xxx}p<0,001, n=7.

HOE 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarında yedi gün süre ile uygulandığında hayvanların yatay hareket sayılarını doza bağlı biçimde artırmıştır. Ancak, yedi gün süre ile 250 mg.kg⁻¹ HOE uygulanan hayvanların yatay hareket sayıları kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Şekil 16).



Şekil 16. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^{&&&}p<0,001, n=7.

Ondört gün süre ile uygulanan HOE, 50 mg.kg⁻¹ dozda hayvanların yatay hareket sayılarını artırırken, 250 mg.kg⁻¹ dozda kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamli bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 17).

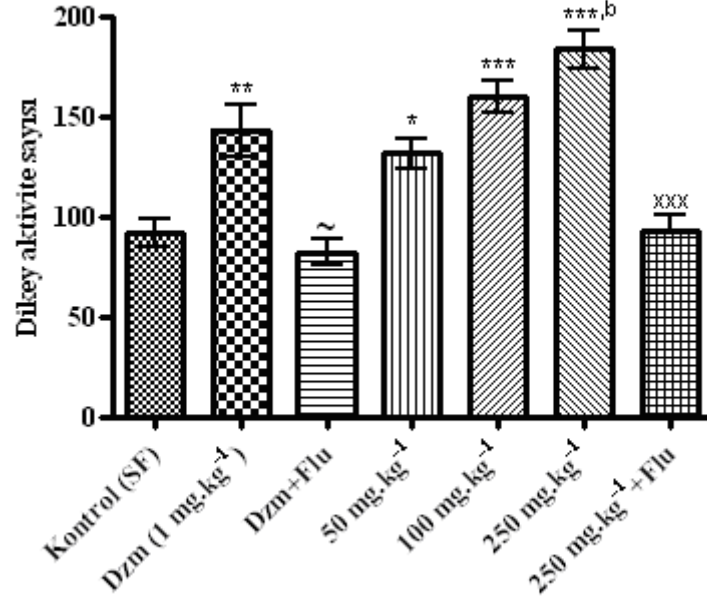


Şekil 17. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Yatay Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, **p<0,01; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^{&&}p<0,01, n=7.

Dzm tüm uygulamalarda hayvanların yatay hareket sayılarını artırmıştır (Şekil 15-17).

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut olarak uygulandığında hayvanların dikey hareket sayılarını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmıştır. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür.

Flu (2.5 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, Dzm ve ekstre (250 mg.kg⁻¹) uygulamalarının dikey aktivite sayısını artırıcı etkilerini antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 18).

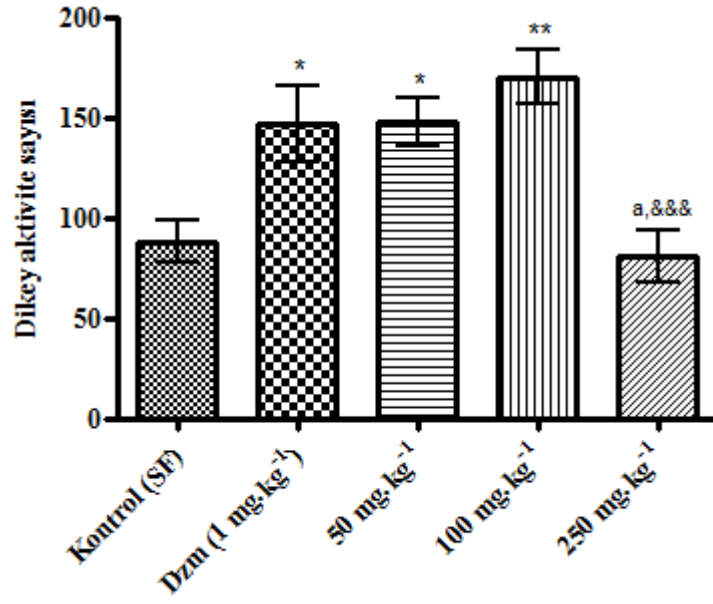


Şekil 18. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; 1 mg.kg⁻¹ Dzm Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ~ p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{xxx}p<0,001, n=7.

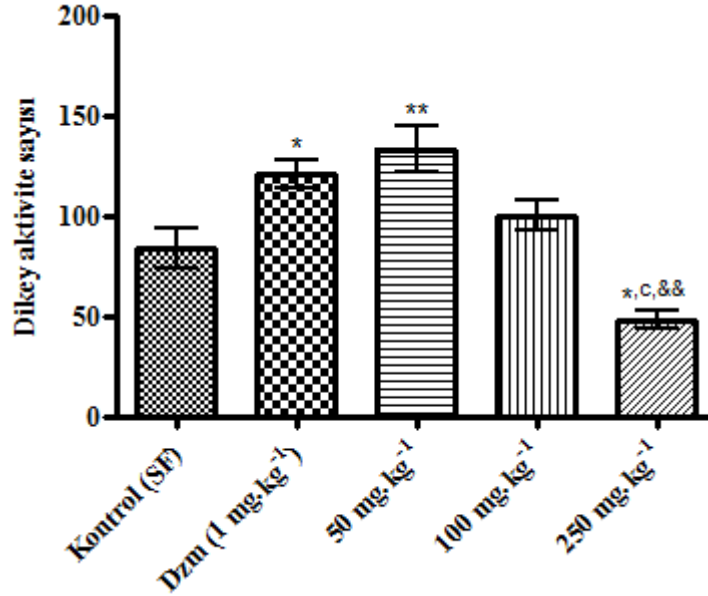
Yedi gün süre ile uygulanan HOE 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarında hayvanların dikey hareket sayılarını doza bağlı biçimde artırmıştır. Ancak, yedi gün süre ile 250 mg.kg⁻¹ HOE uygulanan hayvanların dikey hareket sayıları kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Şekil 19).

On dört gün süre ile uygulanan HOE, 50 mg.kg⁻¹ dozda hayvanların dikey hareket sayılarını artırırken, 250 mg.kg⁻¹ dozda kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 20).

Dzm tüm uygulamalarda hayvanların dikey hareket sayılarında artışa neden olmuştur (Şekil 18-20).



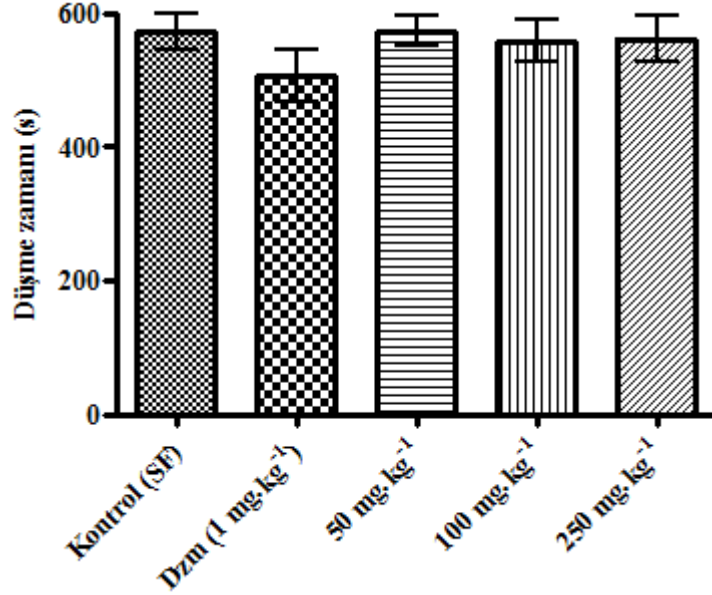
Şekil 19. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&&p<0,001, n=7.



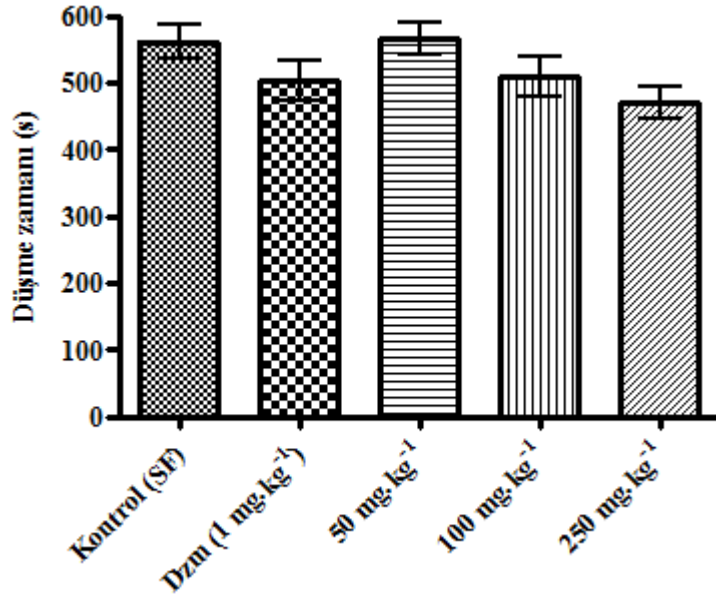
Şekil 20. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dikey Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&p<0,01, n=7.

Rota-Rod testlerine ilişkin bulgular

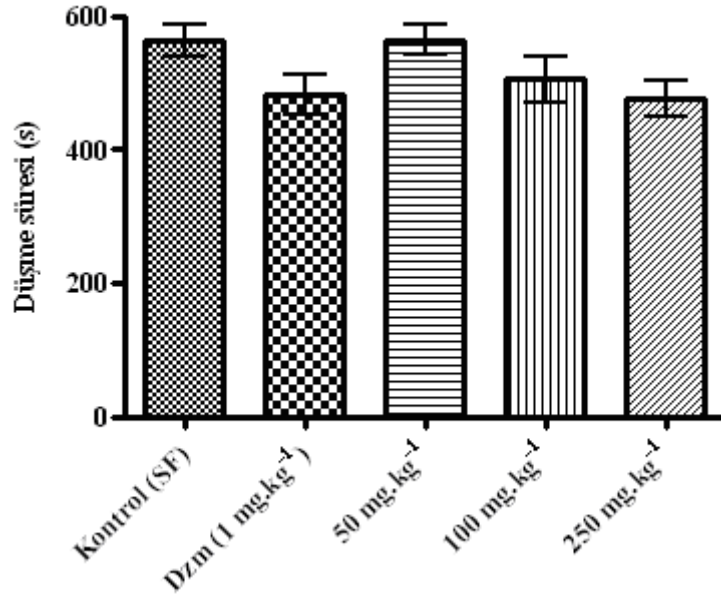
HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulandığında hayvanların dönen milden düşme sürelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Benzer şekilde Dzm'nin 1 mg.kg⁻¹ dozunda uygulanması da hayvanların dönen milden düşme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 21-23).



Şekil 21. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi. n=7.



Şekil 22. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 7 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi. n=7.

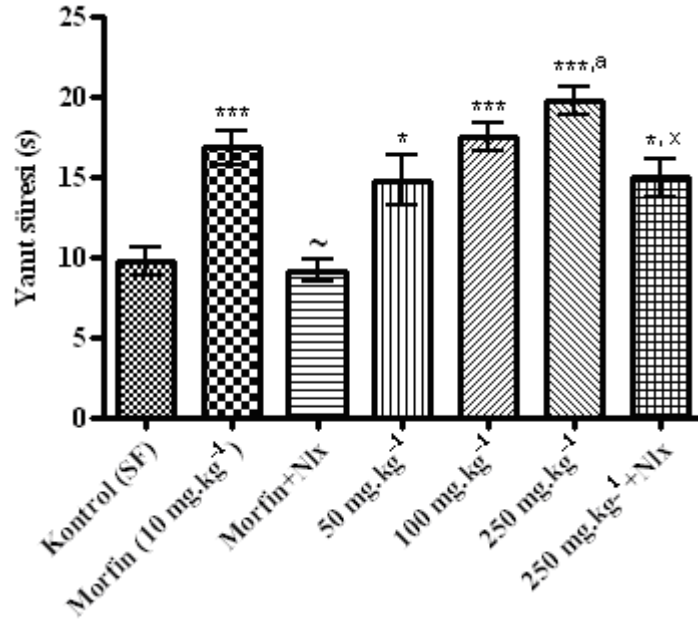


Şekil 23. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Dzm'nin (1 mg.kg⁻¹) 14 Günlük Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi. n=7.

Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular

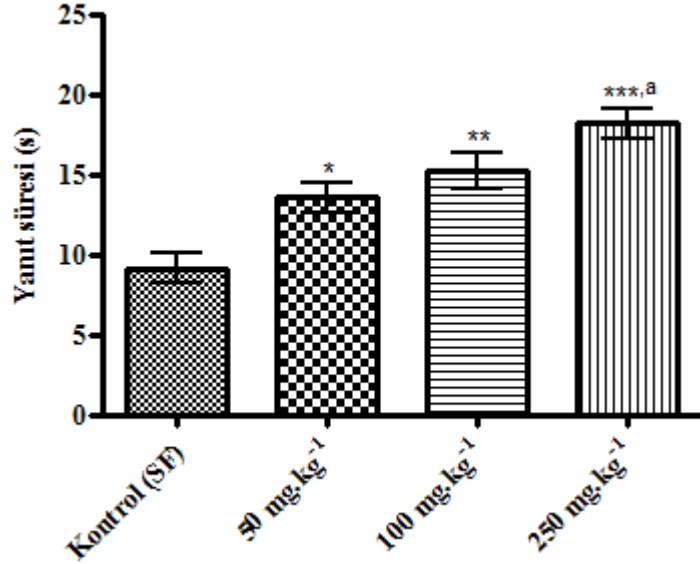
Sıcak plaka testlerine ilişkin bulgular

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulandığında, hayvanların termal uyarana karşı yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 24-26).

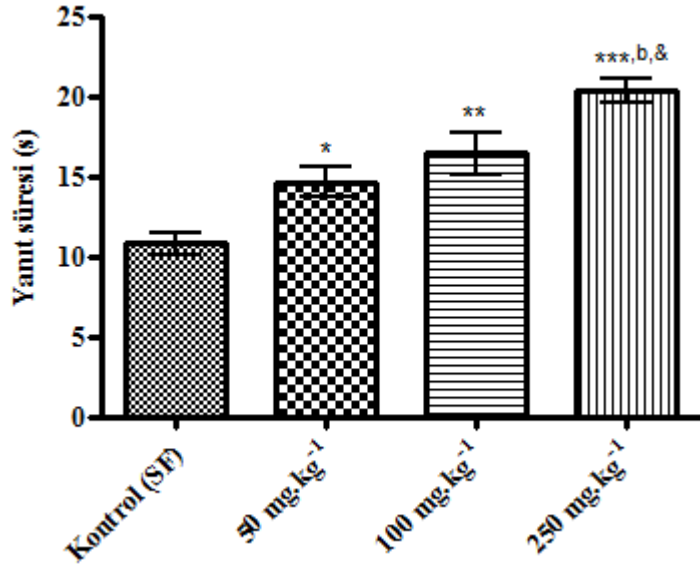


Şekil 24. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^{*}p<0,05, ^{***}p<0,001; 10 mg.kg⁻¹ Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [~]p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^xp<0,05, n=7.

Referans ilaç olarak kullanılan morfin de akut uygulamada beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Diğer yandan, Nlx (5 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, morfin ve ekstre (250 mg.kg⁻¹) uygulamalarının neden olduğu antinösetif etkileri antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 24).



Şekil 25. 7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, n=7.

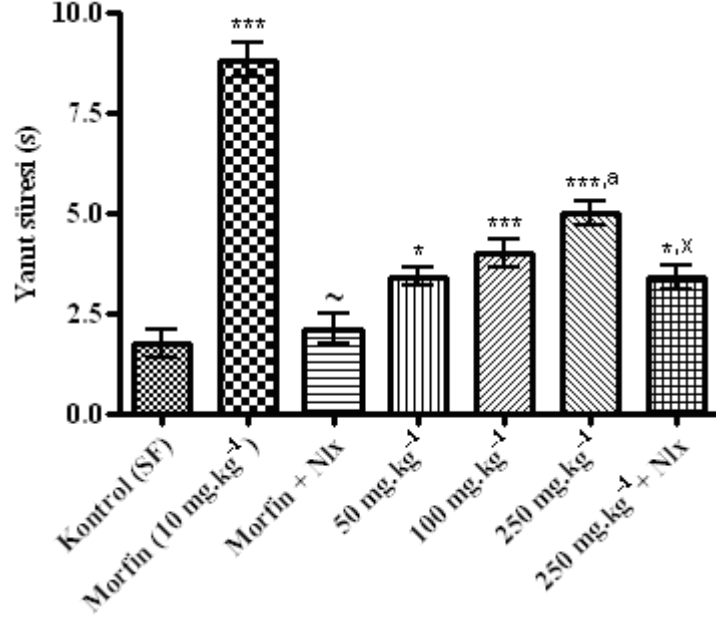


Şekil 26. 14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Sıcak Plaka Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [&]p<0,05, n=7.

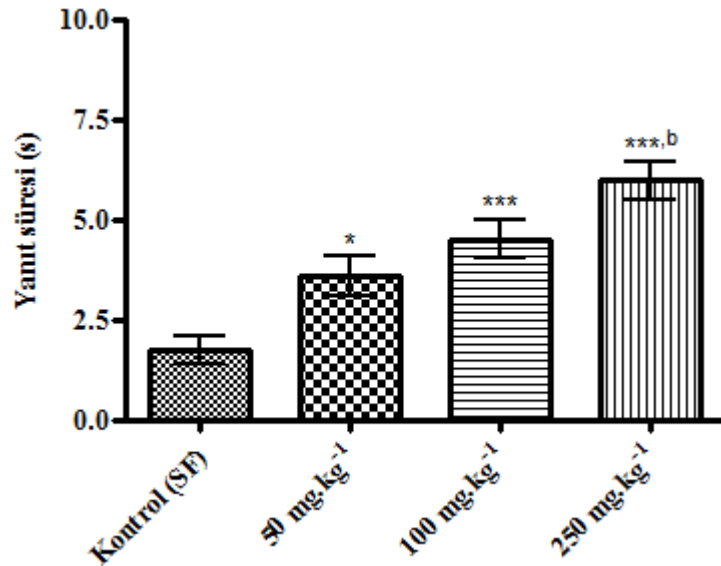
Kuyruk sıkıştırma testlerine ilişkin bulgular

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında akut ve subakut olarak uygulandığında, hayvanların mekanik uyarana karşı yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı

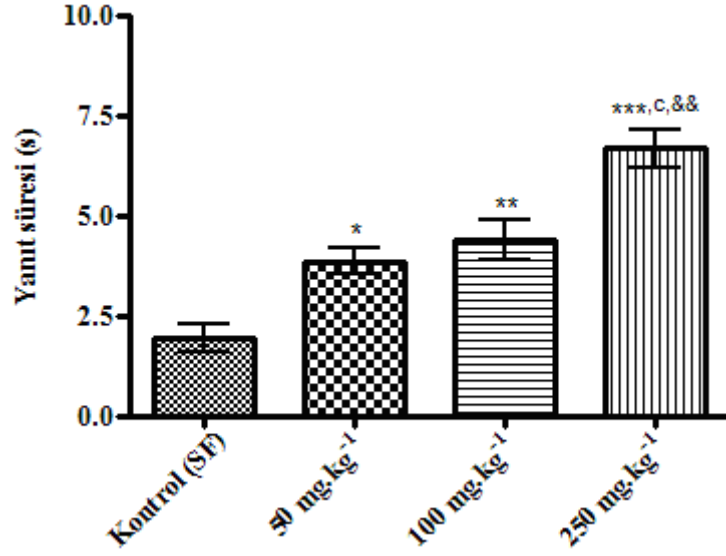
bir artışa neden olmuştur. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 27-29). Referans ilaç olarak kullanılan morfin de akut uygulamada beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Diğer yandan, Nlx (5 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, morfin ve ekstre (250 mg.kg⁻¹) uygulamalarının neden olduğu antinosiseptif etkileri antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 27).



Şekil 27. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ***p<0,001; 10 mg.kg⁻¹ Morfin Grubuna Göre Anlamli Farklilik ~p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik, ^xp<0,05, n=7.



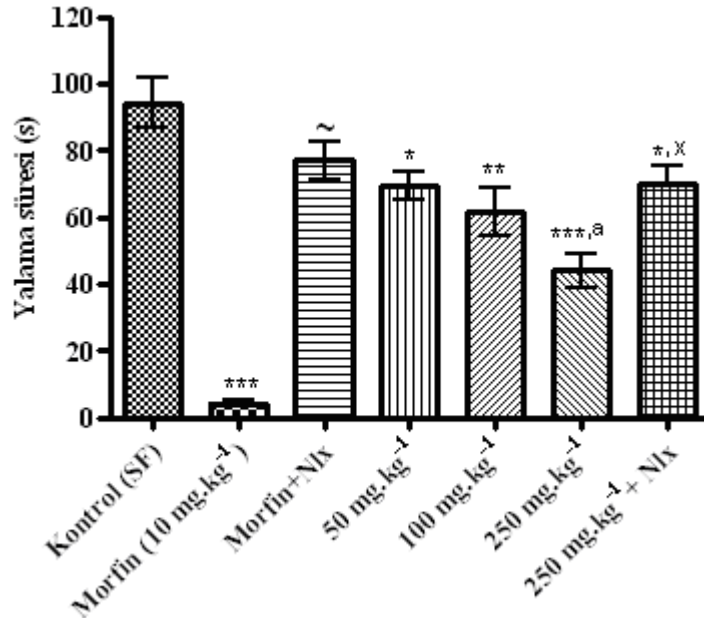
Şekil 28. 7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrolle Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^bp<0,01, n=7.



Şekil 29. 14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Kuyruk Sıkıştırma Testi Uygulanan Hayvanların Yanıt Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^cp<0,001, 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{&&}p<0,01 n=7.

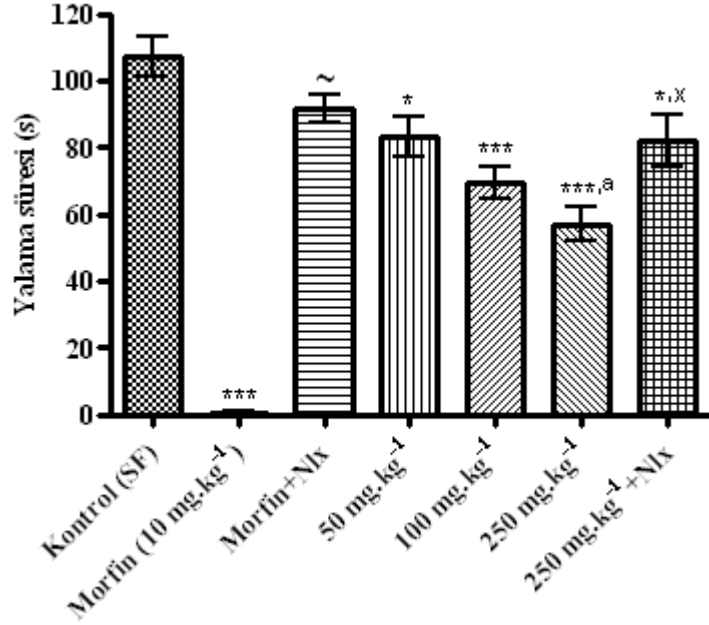
Formalin testlerine ilişkin bulgular

HOE 50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulandığında, formalin testinin hem birinci hem de ikinci fazında hayvanların kimyasal uyarana karşı yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun 50 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 30-35).

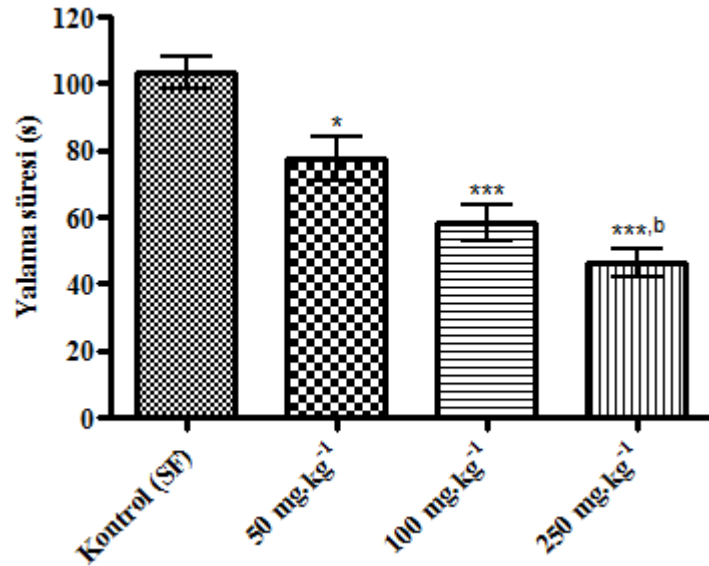


Şekil 30. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 10 mg.kg⁻¹ Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ~p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^xp<0,05, n=7.

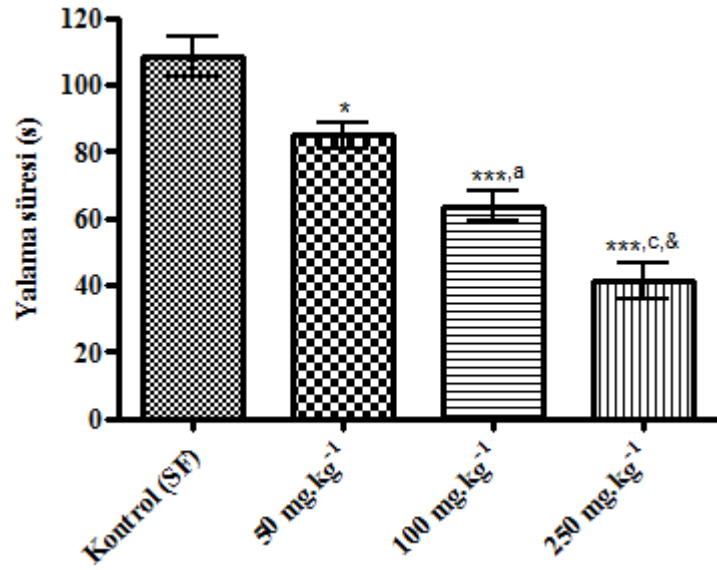
Referans ilaç olarak kullanılan morfin de akut uygulamalarda her iki fazda da beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Diğer yandan, Nlx (5 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, morfin ve ekstre (250 mg.kg⁻¹) uygulamalarının neden olduğu antinosiseptif etkileri antagonize ettiği saptanmıştır (Şekil 30, 31).



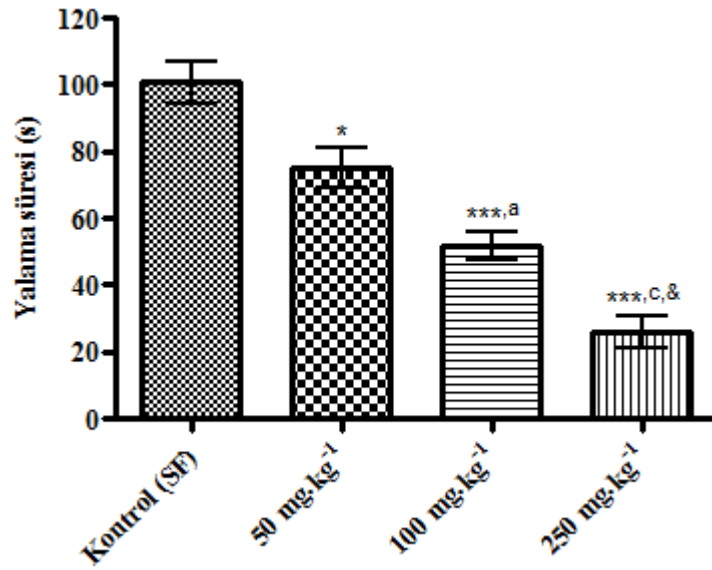
Şekil 31. HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) ve Morfin'in (10 mg.kg⁻¹) Akut Uygulamalarının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ***p<0,001; 10 mg.kg⁻¹ Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ~p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05; 250 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^xp<0,05, n=7.



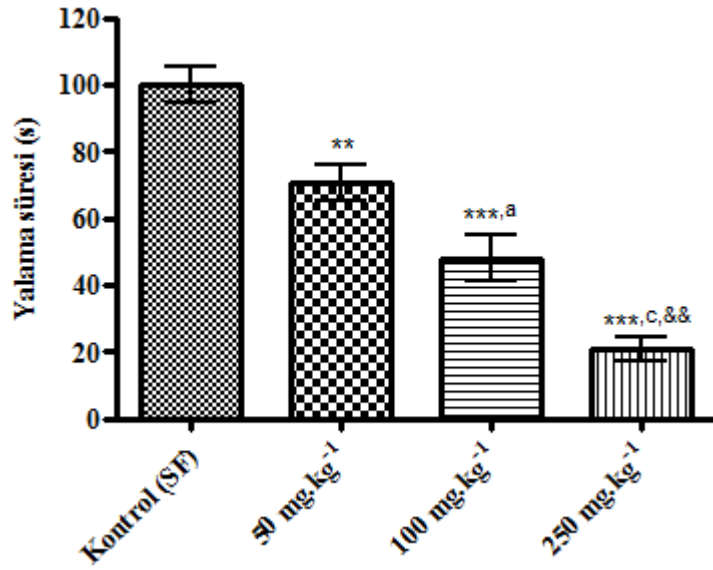
Şekil 32. 7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, n=7.



Şekil 33. 7 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik [&]p<0,05, n=7.



Şekil 34. 14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 1. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0,05, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik ^ap<0,05, ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamli Farklilik [&]p<0,05, n=7.



Şekil 35. 14 Günlük HOE (50, 100 ve 250 mg.kg⁻¹) Uygulamasının Formalin Testinin 2. Fazında Hayvanların Pençe Yalama Zamanları Üzerine Etkisi. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık **p<0,01, ***p<0,001; 50 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, ^cp<0,001; 100 mg.kg⁻¹ HOE Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{&&}p<0,01, n=7.

MFST'ye ilişkin bulgular birlikte değerlendirildiğinde ekstrenin akut ve subakut (yedi ve ondört gün boyunca) uygulamalarının hayvanların tırmanma sürelerinde artışa, immobilité ve yüzme sürelerinde ise azalmaya neden olduğu görülmektedir (Şekil 3-11). MFST'de sinaptik aralıkta serotonerjik nörotransmisyonu artıran maddelerin, hayvanların yüzme sürelerinde artışa ve immobilité sürelerinde azalmaya; katekolaminerjik nörotransmisyonu artıran maddelerin ise tırmanma sürelerinde artışa ve immobilité sürelerinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (Cryan ve ark., 2002). Bu bilgiden hareketle bu çalışmada test edilen ekstrenin akut ve subakut uygulamalarının serotonerjik nörotransmisyonun çok katekolaminerjik nörotransmisyonu artırıcı etkileri olduğu ileri sürülebilir.

Hypericum türlerinden hazırlanan ekstrelerin antidepresan etkinlikleri önce naftodiantron yapısındaki hiperisine (Suzuki ve ark., 1984; Holzl ve ark., 1989) sonra da floroglusinol yapısındaki hiperforine bağlanmıştır (Chatterjee ve ark., 1998a; Chatterjee ve ark., 1998b; Müller ve ark., 1998; Cervo ve ark., 2002; Schulte-Lobb ve ark., 2004). Hiperisinin söz konusu etkiyi mono amin oksidaz (MAO) enzimini inhibe ederek (Suzuki ve ark., 1984), hiperforinin ise sinaptik aralıkta serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin geri-alımını önleyerek gösterdiği ileri sürülmüştür (Chatterjee ve ark., 1998; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003; Hirano ve ark., 2004). Diğer yandan bu çalışmada test edilen ekstre için fitokimyasal analiz sonuçları, hiperisin ya da hiperforinin test edilen ekstre içindeki miktarlarının önemli düzeyde bulunmadığını; HOE'nin klorojenik asit ve rutin flavonoidleri açısından zengin olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu maddelerden rutin farelerde antidepresan etkinlik gösterdiği ve bu etkinin serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonundaki artış ile ilgili olabileceği rapor edilmiştir (Chatterjee ve ark., 2006; Machado ve ark., 2008; Dimpfel, 2009). Noldner ve Schotz, *Hypericum* ekstrelerinin antidepresan etkinlik

gösterebilmesi için yeterli miktarda rutin içermesi gerektiği ileri sürmüşlerdir (Noldner ve Schotz, 2002). Diğer yandan, klorojenik asitin metaboliti olan kafeik asitin de α 1A-adrenerjik reseptörleri indirek biçimde modüle ederek antidepresan etki gösterdiği rapor edilmiştir (Takeda ve ark., 2003).

Deney hayvanlarının anksiyete düzeylerini ölçmekte kullanılan delikli platform testlerinde, hayvanlarının toplam baş daldırma sayılarının artışı anksiyolitik etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Takeda ve ark., 1998). Bu çalışmada akut HOE uygulamasının toplam baş daldırma sayılarında artışa neden olması (**Şekil 12**) ekstrenin akut uygulamada hayvanların keşif davranışlarını artırdığını, diğer bir ifadeyle anksiyolitik etkiye neden olduğunu ortaya koymuştur. Ekstrenin 50 mg.kg^{-1} dozu tüm uygulamalarda anksiyolitik etkiye neden olmuştur. Yedi günlük uygulamalarda 50 ve 100 mg.kg^{-1} dozlarda söz konusu anksiyolitik etki devam etmektedir. Ancak, en yüksek dozunun (250 mg.kg^{-1}) yedi gün süre ile uygulanmasının toplam baş daldırma sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmaması, bu dozda anksiyolitik etkinin ortadan kalktığını göstermektedir (**Şekil 13**). 250 mg.kg^{-1} on dört gün süre ile uygulandığında ise hayvanların toplam baş daldırma sayılarının kontrole göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (**Şekil 14**).

Beyinde noradrenerjik nörotransmisyonun artışının delikli platform testinde hayvanların toplam baş daldırma sayılarında artışa neden oldukları bilinmektedir (Ljungberg ve Ungerstedt, 1976). MFST testlerinden elde edilen bulgular göz önünde bulundurulduğunda, akut uygulamada toplam baş daldırma sayılarının artışının da katekolaminerjik nörotransmisyonun artışı ile ilişkili olabileceği ileri sürülebilir. Diğer yandan, ekstrenin içerisinde yüksek oranda bulunan klorojenik asit ile farelerde yapılan bir çalışmada, klorojenik asitin aydınlık/karanlık ve yükseltilmiş labirent testlerinde anksiyolitik etkiye neden olduğu ve söz konusu etkinin benzodiazepin reseptör antagonisti bir madde olan Flu tarafından ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (Bouayed ve ark., 2007). HOE'nin içerisinde yüksek oranda bulunan diğer flavonoit olan rutin de GABA(A) reseptör kompleksinin benzodiazepin bağlanma yöresinde pozitif allosterik modülatör etki gösterdiği bildirilmiştir (Nassiri-Asl ve ark., 2008). Bu bilgilerden hareketle, bu çalışmada ortaya konulan anksiyolitik etkinin benzodiazepin reseptörleri ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amacı ile Flu ile antagonizma çalışması yapılmıştır. Flu (2.5 mg.kg^{-1}) uygulamasının ekstrenin 250 mg.kg^{-1} dozunun akut uygulanması ile ortaya çıkan anksiyolitik etkiyi antagonize ettiği saptanmıştır (**Şekil 12**). Bu bulgu, HOE'nin anksiyolitik etkisinde GABA(A)/benzodiazepin reseptör kompleksinin rol oynadığını açıkça ortaya koymaktadır.

Delikli platform testlerinde elde edilen bu bulgular, aktivite kafesi testlerinden elde edilen bulgular ile örtüşmektedir. HOE'nin akut olarak uygulanması hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivitelerini artırmıştır. Flu uygulaması ise ekstrenin 250 mg.kg^{-1} dozunun akut uygulanması ile oluşan spontan lokomotor aktivite artışını antagonize etmiştir (**Şekil 15, 18**). 50 mg.kg^{-1} dozu tüm uygulamalarda yatay ve dikey yönlerdeki lokomotor aktiviteyi artırıcı etki göstermiştir. Ancak bu etki 250 mg.kg^{-1} 'in yedi gün süre ile uygulanması sonucu ortadan kalkmıştır. 250 mg.kg^{-1} 'in on dört gün süre ile uygulanması ise hem yatay hem de dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivitelerin azalmasına neden olmuştur (**Şekil 15-20**).

Ekstrenin akut uygulamasının hayvanların dikey yöndeki lokomotor aktivitelerini artırmış olması, ekstrenin anksiyolitik etkisini destekleyici özellikte bir bulgudur. Akut uygulama ile ortaya çıkan anksiyolitik etkinin Flu ön uygulaması ile ortadan kalkmış olması, söz konusu etkinin GABA (A)/benzodiazepin reseptör kompleksi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu bulgular ile aynı doğrultuda olmak üzere, klorojenik asitin 2.8 mmol/kg dozunun farelerin lokomotor aktivitelerini kontrol değerlerine göre anlamlı ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, klorojenik asitin metabolitlerinden olan kafeik asit ve m-kumarik asitin de spontan lokomotor aktivite artışına neden olduğu gösterilmiştir (Ohnishi ve ark., 2006). Diğer yandan rutin, dopaminerjik nörotransmisyonu artırıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Bishnoi ve ark., 2007).

Subakut uygulamalarda ekstrenin yüksek dozlarının uygulanması ile lokomotor aktivitelerdeki artışın ve anksiyolitik etkinin ortadan kalktığı görülmektedir (**Şekil 16, 17, 19, 20**). Ayrıca, ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun on dört gün süre ile uygulanmasının toplam baş daldırma (**Şekil 14**) ve lokomotor aktivite sayılarını kontrole göre anlamlı ölçüde azalttığı görülmektedir (**Şekil 17, 20**). Bu bulgular ekstrenin yüksek dozda uzun süre uygulanmasının SSS'de sedatif bir etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Söz konusu etkinin, tekrar eden uygulamalar sonucunda ekstrenin içerisinde bulunan sedatif etkili bileşenlerin miktarlarının ya da etkinliklerinin artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Söz konusu nörodepresan etkinin mekanizmasının aydınlatılması için daha detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Rota-Rod teslerinden elde edilen bulgular ise ekstre uygulamalarının hayvanların motor koordinasyon parametrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymaktadır (**Şekil 21-23**).

Ekstrenin olası analjezik etkinliğinin araştırılması için sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve formalin testleri uygulanmıştır. Sıcak plaka testlerinde, ekstrenin akut ve subakut uygulamaları, hayvanların termal ağrılı uyarana karşı reaksiyon sürelerinin artışına yani antinosiseptif etkiye neden olmuştur (**Şekil 24-26**). Ekstre uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testlerinde reaksiyon sürelerinin uzamasına neden olması ise test edilen ekstrenin mekanik ağrılı uyarana karşı antinosiseptif etki gösterdiğini ortaya koymuştur (**Şekil 27-29**). HOE, uygulanan tüm dozlarda kimyasal ağrılı uyarının uygulandığı formalin testlerinde de antinosiseptif etki göstermiştir (**Şekil 30-35**). Tüm bu bulgular, HOE'nin termal, mekanik ve kimyasal ağrılı uyarıyı taşıyan nosiseptif yollar üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir.

Sıcak plaka testleri özellikle supraspinal, kuyruk sıkıştırma testleri ise spinal nosisepsiyon ile ilişkili testlerdir (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003). Ekstrenin her iki testte de hayvanların reaksiyon sürelerinde uzamaya neden olmuş olması, söz konusu etkinin hem supraspinal ve hem de spinal yollar üzerine etkili olduğunu diğer bir ifade ile santral antinosiseptif etkinin varlığını göstermektedir.

Formalin testi, klinik ağrıyı stimüle etmek için sıklıkla kullanılan bir modeldir. Formalin uygulamasının iki fazı vardır. Erken (nörojenik) faz, hemen uygulamayı takiben ortaya çıkan yoğun nörojenik ağrı ile karakterizedir ve bu fazda nosiseptif uyarı özellikle C-lifleri tarafından taşınır. Nörojenik fazın,

santral aracılıklı ağrıyı yansıttığı kabul edilir. Geç (inflamatuvar) faz ise medulla spinalis'in dorsal boynuzundaki yapısal ve işlevsel değişiklikler ile ilişkilidir ve bu sürece serotonin, histamin, bradikinin ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımı eşlik eder. Geç fazın, periferik mekanizmalar nedeniyle primer aferent nöronlarda devam eden aktivitenin yanı sıra santral nöronların periferik inflamasyon nedeni ile duyarlılaşmalarından kaynaklandığı kabul edilmektedir (Tjølsen ve ark., 1992; Coelho ve ark., 2005). Bu çalışmada, ekstre uygulamaları hayvanların pençelerini yalama sürelerini hem birinci hem de ikinci fazlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (**Şekil 30-35**). Bu sonuçlar, ekstrenin santral antinosisseptif etkinliğini işaret ederek, sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma deneylerinin bulgularını doğrulamaktadır. Diğer yandan ikinci fazda görülen etki, söz konusu antinosisepsiyonun santral mekanizmaların yanı sıra periferik mekanizmalar ile de ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Opioidlerin analjezik etkilerinin hem santral hem de periferik nosiseptif mekanizmalar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Kanjhan, 1995). Bu bilgiden hareketle, bu çalışmada ortaya konulan antinosisseptif etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere non selektif opioid reseptör antagonisti Nlx ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Nlx 5 mg.kg⁻¹ dozunda uygulandığında, sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve formalin testlerinde ekstrenin 250 mg.kg⁻¹ dozunun akut uygulanması ile ortaya çıkan antinosisseptif etkiyi kısmen antagonize etmektedir (**Şekil. 24, 27, 30, 31**). Bu bulgu, ekstrenin antinosisseptif etkisinde opioid reseptörlerin rol oynadığını işaret etmektedir.

Yapılan literatür taramalarında rutin ve klorojenik asitin antinosisseptif etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür. Klorojenik asit ile yapılan çalışmalar, bu maddenin özellikle antiinflamatuvar etkilerini ortaya koymaktadır (Yesilada, 1997; dos Santos ve ark., 2006; Yonathan ve ark., 2006). Bir çalışmada klorojenik asitin formalin testinin erken fazında etkili olmadığı, yalnızca geç fazda etki gösterdiği dolayısıyla söz konusu antinosisseptif etkinin santral değil periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Klorojenik asitin santral aracılıklı nosisepsiyonu ölçmekte kullanılan bir başka yöntem olan kuyruk çekme testinde etkisiz olduğu ileri sürülmüştür (Yonathan ve ark., 2006). Bir başka çalışmada da 50 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanan klorojenik asitin periferik inflamatuvar mediyatörlerin sentezlerini/salınımlarını inhibe ettiği ve formalin testinin geç fazında etkili olduğu bildirilmiştir (dos Santos ve ark., 2006).

Rutin antinosisseptif aktivitesinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları ise değişkenlik göstermektedir. Bu flavonoitin ne santral ne de periferik düzeyde antinosisseptif etki göstermediğini ileri süren çalışmaların (Yonathan ve ark., 2006) yanı sıra, çeşitli bitki ekstreleri içersinde bulunan rutin periferik düzeyde antinosisseptif etki gösterdiğini bildiren raporlar da bulunmaktadır. Örneğin, majör bileşenleri rutin olan *Achillea millefolium* L. ve *Artemisia vulgaris* L. bitkilerinden hazırlanan hidroalkolik ekstrelerin kıvrınma deneylerinde antinosisseptif etki gösterdiği bildirilmiştir (Pires ve ark., 2009). Sözü edilen çalışmalar, bu çalışmada elde edilen periferik analjezik etki bulgularını destekler özelliktedir.

Rylski ve arkadaşları tarafından 1979'da yapılan bir çalışmada rutin sıcak plaka testinde farelerin yanıt sürelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu; diğer bir ifade

ile santral antinosiseptif etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Rylski ve ark., 1979). Diğer yandan, rutinin antikonvülzan etkinliğinin opioid reseptör antagonisti Nlx tarafından antagonize edildiği ileri sürülmüştür (Rad ve ark., 2008). Rutinin etkisinin opioid reseptörler ile ilişkili olduğunu ortaya koyan bu rapor, bu çalışmada ortaya konulan opioid aracılıklı antinosiseptif etkiyi destekler özelliktedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, HOE'nin akut ve subakut uygulamalarının deney hayvanlarında antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkilere neden olduğu belirlenmiştir. MFST'den elde edilen bulguların ışığında söz konusu antidepresan etkinin beyinde katekolaminerjik nörotransmisyonun güçlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. HOE'nin anksiyolitik etkisinde benzodiazepin reseptörlerinin, analjezik etkisinde ise opioid mekanizmaların rol oynadığı belirlenmiştir.

Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerinin endojen opioid sistemin modülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nonselektif opioid reseptör antagonistlerinin sistemik yolla uygulanmasının, benzodiazepinlerin anksiyolitik ve antikonflikt etkilerini engelleyebildiği bildirilmiştir (Billingsley ve Kubena, 1978; Koob ve ark., 1980; Soubrie ve ark., 1980; Agmo ve ark., 1995; Tsuda ve ark., 1996). Benzodiazepinlerin düşük dozları ile ortaya çıkan anksiyolitik etkinin opioid mekanizmalarla özellikle de amigdalanın enkefalinerjik sistemi ile ilişkili olduğu (Billingsley ve Kubena, 1978; Agmo ve ark., 1995; Kang ve ark., 2000; Primeaux ve ark., 2006); Dzm'nin anksiyolitik etkisinde delta opioid reseptörlerin rol oynadığı bildirilmiştir (LaBuda ve Fuchs, 2001; Primeaux ve ark., 2006). Bu bilgiler, HOE'nin farmakolojik etki mekanizmasında hem benzodiazepin reseptörlerinin hem de opioid sistemin oynadığı role ışık tutabilecek niteliktedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

H. origanifolium'un SSS üzerine etkileri bu tez çalışması ile ilk kez ortaya konulmuştur. Bitkiden hazırlanan ekstrenin akut ve subakut uygulamalarının deney hayvanlarında katekolaminerjik nörotransmisyonun artışına bağlı olarak antidepresan ve GABA(A)-benzodiazepin reseptör kompleksinin aktivasyonuna bağlı olarak da anksiyolitik etkilere neden olduğu belirlenmiştir. Ekstrenin santral ve periferik düzeyde antinosiseptif etki gösterdiği ve söz konusu nosisepsiyonun opioid mekanizmalar ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların geliştirilmesi amacıyla, HOE'nin GABA(A)-benzodiazepin reseptör kompleksini aktive edici etkisinden yola çıkarak, ekstrenin olası sedatif, antikonvülzan ve miyorelaksan etkileri açısından incelenmesinde yarar görülmektedir. Diğer yandan, klinikte kullanılan benzodiazepinlerin tolerans gelişimi ve bağımlılık gibi yan etkileri olduğunun bilinmesinden hareketle (Whiting, 2006), HOE'nin yan etki profili açısından değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, *Hypericum* türlerinden hazırlanan ekstrelerin çok sayıda ilaç etkileşimine neden olduğu bilindiğinden (Lantz ve ark., 1999; Dürr ve ark., 2000; Moore ve ark., 2000; Hennessy ve ark., 2002). HOE'nin olası ilaç etkileşimleri açısından da incelenmesi gerekmektedir.

HOE'nin fitokimyasal içeriğinde bulunan ana fenolik maddeler olan klorojenik asit ve rutin antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkiler açısından ayrı ayrı değerlendirilmesinin etkiden sorumlu ana bileşenin/bileşenlerin ve olası sinerjik mekanizmaların aydınlatılmasında büyük yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Diğer yandan, aynı familyaya ait olan farklı *Hypericum* türlerin farmakolojik etkilerine ilişkin yeni araştırmalardan elde edilecek bulguların da söz konusu araştırmalara katkıda bulunacağına inanılmaktadır.

Depresyonun ve anksiyete bozukluklarının pek çok klinik tabloda birlikte görülmesinden hareketle (Kalueff ve Nutt, 2007), HOE'nin aynı hastada birlikte ortaya çıkabilen bu psikiyatrik rahatsızlıkları tek başına tedavi edebilecek bir potansiyele sahip olması farmakolojik açıdan önemlidir. Ekstrenin antinosiseptif etkinliği de göz önünde bulundurulduğunda HOE uygulamasının polifarmasiden kaçınmak açısından da yararlı olabileceği açıktır.

KAYNAKLAR

- Adeyemi, O.O., Okpo, S.O., Okpaka, O., The analgesic effect of the methanolic extract of *Acanthus montanus*, J. Ethnopharmacol., 90 (1), 45-48 (2004).
- Agmo, A., Galvan, A., Heredia, A., Morales. M., Naloxone blocks the antianxiety but not the motor effects of benzodiazepines and pentobarbital: experimental studies and literature review, Psychopharmacology, 120 (2), 186–194 (1995).
- Almeida, I.F., Fernandes, E., Lima, J.L., Costa, P.C., Bahia, M.F., *In vitro* protective effect of *Hypericum androsaemum* extract against oxygen and nitrogen reactive species, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., (Baskıda, 2009).
- Altınay, C.U., Şizofren Hastalarda Alkol Madde Kullanım Bozukluğu Komorbiditesi Ve Komorbiditenin Hastalık Gidişine Etkileri, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Psikiyatri Birimi, İstanbul, Türkiye (2005).
- American Psychiatric Association diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington DC, APA (2000).
- An, R.B., Jeong, G.S., Beom J.S., Sohn, D.H., Kim, Y.C., Chromone glycosides and hepatoprotective constituents of *Hypericum erectum*, Arch. Pharm. Res., 32 (10), 1393-1397 (2009).
- Andreasen, J.T., Redrobe, J.P., Nicotine, but not mecamylamine, enhances antidepressant-like effects of citalopram and reboxetine in the mouse forced swimming and tail suspension tests, Behav. Brain Res., 197 (1), 150-156 (2009).
- Apaydin, S., Zeybek, U., Ince, I., Elgin, G., Karamenderes, C., Öztürk. B., Tuğlular, I., *Hypericum triquetrifolium* Turra. extract exhibits antinociceptive activity in the mouse, J. Ethnopharmacol., 67 (3), 307-312 (1999).
- Ayan, A.K., Çirak, C., Hypericin and pseudohypericin contents in some *Hypericum* species growing in Turkey, Pharm. Biol., 46 (4), 288-291 (2008).
- Aydın, P.Ç., Akyalçın, S., Mete, L., Anksiyete bozukluklarının tedavisinde antiepileptik ilaçların kullanımı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 1, 80-94 (2009).
- Barnes, J., Barber, N., Wheatley, D., Williamson E.M., A pilot randomised, open, uncontrolled, clinical study of two dosages of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (LI-160) as an aid to motivational/behavioural support in smoking cessation, Planta Med., 72 (4), 378-382 (2006).
- Battaglia, A., Dubini, A., Mannheimer, R., Pancheri, P., Depression in the Italian community: epidemiology and socio-economic implications, Int. Clin. Psychopharmacol., 19 (3), 135-142 (2004).
- Baytop, T., Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 166-167, 1999.
- Beerhues, L., Hyperforin, Phytochemistry., 67 (20), 2201-2207 (2006).

- Bilia, A.R., Gallori, S., Vincieri, F.F., St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability-an update, *Life Sci.*, 70 (26), 3077-3096 (2002).
- Billingsley, M.L, Kubena, R.K., The effects of naloxone and picrotoxin on the sedative and anticonflict effects of benzodiazepines, *Life Sci.*, 22 (10), 897-906 (1978).
- Birt, D.F., Widrechner, M.P, Hammer, K.D., Hillwig, M.L., Wei, J., Kraus, G.A., Murphy, P.A., Mccoy, J., Wurtele, E.S., Neighbors, J.D., Wiemer, D.F., Maury, W.J., Price, J.P., *Hypericum* in infection: identification of anti-viral and anti-inflammatory constituents, *Pharm. Biol.*, 47 (8), 774-782 (2009).
- Bishnoi, M., Chopra, K., Kulkarni, S.K., Protective effect of rutin, a polyphenolic flavonoid against haloperidol-induced orofacial dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 21 (5), 521-529 (2007).
- Bonkanka, C.X., Sánchez-Mateo, C.D., Rabanal, R.M., Antinociceptive activity of *Hypericum grandifolium* Choisy in mice, *J. Nat. Med.*, (Baskıda, 2010).
- Bouayed, J., Rammal, H., Dicko, A., Younos, C., Soulimani, R., Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects, *J. Neurol. Sci.*, 262 (1-2), 77-84 (2007).
- Breier, A., Şizofrenide yeni ilaç tedavileri, *Hekimler Yayın Birliği*, Ankara, 5-9, 1998.
- Buys, L., Roberto, K.A., Miller, E., Blieszner, R., Prevalence and predictors of depressive symptoms among rural older Australians and Americans, *Aust. J. Rural Health.*, 16 (1), 33-39 (2008).
- Carpenter, S., Fehr, M.J., Kraus, G.A., Petrich, J.W., Chemiluminescent activation of the antiviral activity of hypericin: a molecular flashlight, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 91 (25), 12273-12277 (1994).
- Catania, M.A, Firenzuoli, F., Crupi, A., Mannucci, C., Caputi, A.P., Calapai, G., *Hypericum perforatum* attenuates nicotine withdrawal signs in mice, *Psychopharmacology*, 169 (2), 186-189 (2003).
- Cayci, M.K., Dayioglu, H., *Hypericum perforatum* extracts healed gastric lesions induced by hypothermic restraint stress in Wistar rats, *Saudi. Med. J.*, 30 (6), 750-754 (2009).
- Cecchini, C., Cresci, A., Coman, M.M., Ricciutelli, M., Sagratini, G., Vittori, S., Lucarini, D., Maggi, F., Antimicrobial activity of seven *Hypericum* entities from central Italy, *Planta Med.*, 73 (6), 564-566 (2007).
- Cervo, L., Rozio, M., Ekalle-Soppo, C.B., Guiso, G., Morazzoni, P., Caccia, S., Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts, *Psychopharmacol.*, 164 (4), 423-428 (2002).
- Chatterjee, S.S, Noldner, M., Schotz, K., Use of rutin and isoharmnetin for treating depressive states and depression and other emotion disorders, U.S. Patent, No: US20060198914A1 (2006).

- Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A., Müller, W.E., Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extract, *Life Sci.*, 63 (6), 499-510 (1998a).
- Chatterjee, S.S., Noldner, E., Koch, E., Erdelmeier, C., Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility, *Pharmacopsychiatry*, 31 (1), 7-15 (1998b).
- Chavez, M.L., Chavez, P.I., Monographs on alternative therapies: Saint John's Wort, *Hosp. Pharm.*, 32 (12), 1621-1632 (1997).
- Chen, X.Q., Li, Y., Cheng, X., Wang, K., He, J., Pan, Z.H., Li, M.M., Peng, L.Y., Xu, G., Zhao, Q.S., Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols and chromone o-glucosides from *Hypericum henryi* subsp. *Uraloides*, *Chem. Biodivers.*, 7 (1), 196-204 (2010).
- Coelho, L.P., Reis, P.A., De Castro, F.L., Gayer, C.R., Da Silva Lopes, C., Da Costa E Silva, M.C., De Carvalho Sabino, K.C., Todeschini, A.R., Coelho, M.G., Antinociceptive properties of ethanolic extract and fractions of *Pterodon pubescens* Benth. seed, *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 109-116 (2005).
- Conforti F., Statti G.A., Tundis R., Menichini, F., Houghton P., Antioxidant activity of methanolic extract of *Hypericum triquetrifolium* Turra aerial part, *Fitoterapia*, 73 (6), 479-483 (2002).
- Coşkun, I., Uzbay T., Öztürk, N., Öztürk, Y., Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 20 (5), 481-488 (2006).
- Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I., Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs, *Trends Pharmacol. Sci.*, 23 (5), 238-245 (2002).
- Çirak, C., Radisuene, J., Ivanauskas, L.M., Janulis, V., Variation of bioactive secondary metabolites in *Hypericum origanifolium* during its phenological cycle, *Acta Physiol. Plant.*, 29 (3), 197-203 (2007).
- Çizmeçi, P., Babacan, A., Analjezikler ve analjezik kullanım ilkeleri, *Clinic Medicine, Ağrı Özel Sayısı*, 2, 9-14 (2007).
- D'Amour, F.E, Smith, D.L., A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72 (1), 74-79 (1941).
- Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A.P., Albring, D., Nör, C., Sarmiento, L., Lamb, L., Hass, M., Von Poser, G., Schapoval, E.E., Antimicrobial activity of some *Hypericum* species, *Phytomedicine*, 10 (6-7), 511-516 (2003).
- Davidson, J.R., Connor, K.M., St. John's Wort in generalized anxiety disorder: three case reports, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21 (6), 635-636 (2001).
- De Barros Falcão Ferraz, A., Da Silva, J., Deimling, L.I., Santos-Mello, R., Sharlau, A., Von Poser, G.L., Picada, J.N., Genotoxicity evaluation of three benzopyrans from *Hypericum polyanthemum*, *Planta Med.*, 75 (1), 37-40 (2009).
- Degar, S., Prince, A.M., Pascual, D., Lavie, G., Levin, B., Mazur, Y., Lavie, D., Ehrlich, L.S., Carter, C., Meruelo, D., Inactivation of the human

immunodeficiency virus by hypericin: evidence for photochemical alterations of p24 and a block in uncoating, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 8 (11), 1929-1936 (1992).

Diana, G., Capasso, A., Quaranta, E., De Feo, V., Differential effects of three species of *Hypericum* in an open field test, *Phytother. Res.*, 21 (3), 15-19 (2007).

Dias, A.C.P., Francisco, A., Barberan, T., Ferreria, F., Ferreres, F., Unusual flavanoids produced by callus of *Hypericum perforatum*, *Phytochemistry*, 48, 1165–1168 (1998).

Dikmen, M., Öztürk, 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.*, (Baskıda,2010).

Dimpfel, W., Rat electropharmacograms of the flavonoits rutin and quercetin in comparison to those of moclobemide and clinically used reference drugs suggest antidepressive and/or neuroprotective action, *Phytomedicine*, 16 (4), 287-294 (2009).

Do Rego, J.C., Benkiki, N., Chosson, E., Kabouche, Z., Seguin, E., Costentin, J., Antidepressant-like effect of hyperfoliatin, a polyisoprenylated phloroglucinol derivative from *Hypericum perforatum* (Clusiaceae) is associated with an inhibition of neuronal monoamines uptake, *Eur. J. Pharmacol.*, 569 (3), 197-203 (2007).

Dongre, S.H., Badami, S., Godavarthi, A., Antitumor activity of *Hypericum hookerianum* against DLA induced tumor in mice and its possible mechanism of action, *Phytother. Res.*, 22 (1), 23-29 (2008).

Dos Santos, M.D., Almeida, M.C., Lopes, N.P., De Souza, G.E., Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid, *Biol. Pharm. Bull.*, 29 (11), 2236-2240 (2006).

Dulger, B., Gonuz, A., Antibacterial activity of the endemic *Hypericum kazdaghensis*, *Fitoterapia*, 76 (2), 237-239 (2005).

Duncan, M.G., The effects of nutritional supplements on the treatment of depression, diabetes, and hypercholesterolemia in the renal patient, *J. Ren. Nutr.*, 9 (2), 58-62 (1999).

Dupuy, J.B., Ladouceur, R., Cognitive processes of generalized anxiety disorder in comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder, *J. Anxiety Disord.*, 22 (3), 505-514 (2008).

Dünya Sağlık Örgütü, Conquering Depression: You Can Get Out Of The Blues. S. 7,8, 2001.

Dürr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G.A., Rentsch, K.M., Steinert, H.C., Meier, P.J., Fattinger K, St John's Wort induces intestinal P-Glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68 (6), 598-604 (2000).

Dziedzicka-Wasylewska, M., Faron-Górecka, A., Kuśmider, M., Drozdowska, E., Rogóz, Z., Siwanowicz, J., Caron, M.G., Bönisch, H., Effect of antidepressant drugs in mice lacking the norepinephrine transporter, *Neuropsychopharmacology*, 31 (11), 2424-2432 (2006).

Ely, T., Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management, *JPBS*, 17, 18-33 (2003).

Feily, A., Abbasi, N., The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine, *Phytother. Res.*, 23 (11), 1549-1552 (2009).

Fenner, R., Sortino, M., Rates, S.M., Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A.P., Albring, D., Nör, C., Von Poser, G., Schapoval, E., Zacchino, S., Antifungal activity of some brazilian *Hypericum* Species, *Phytomedicine*, 12 (3), 236-240 (2005).

Ferraz, A.B., Grivicich, I., Von Poser, G.L., Faria, D.H., Kayser, G.B., Schwartzmann, G., Henriques, A.T., Da Rocha, A.B., Antitumor activity of three benzopyrans isolated from *Hypericum polyanthemum*. *Fitoterapia*, 76 (2), 210-215 (2005).

Fiore, M., Alleva, E., Moroni, R., Aloe, L., Infection with schistosoma mansoni in mice induces changes in nociception and exploratory behavior, *Physiol. Behav.*, 65 (2), 347-353 (1998).

Flausino, O.A. Jr., Zangrossi, H. Jr., Salgado, J.V., Viana, M.B., Effects of acute and chronic treatment with *Hypericum Perforatum* L. (LI 160) on different anxiety-related responses in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 71 (1-2), 251-257 (2002).

Fritz, D., Venturi, C.R., Cargnin, S., Schripsema, J., Roehe, P.M., Montanha, J.A., Von Poser, G.L., Herpes virus inhibitory substances from *Hypericum connatum* Lam., a plant used in southern Brazil, to treat oral lesions, *J. Ethnopharmacol*, 113 (3), 517-520 (2007).

Gabra, B.H., Sirois, P., Beneficial effect of chronic treatment with the selective bradykinin B1 receptor antagonists, R-715 and R-954, in attenuating streptozotocin-diabetic thermal hyperalgesia in mice, *Peptides*, 24 (8), 1131-1139 (2003).

Galati, E.M., Contartese, G., Miceli, N., Taviano, M.F., Sdrafkakis, V., Couladis, M., Tzakou, O., Lanuzza, F., Antiinflammatory and antioxidant activity of *Hypericum rumeliacum* Boiss. subsp. apollinis (Boiss. & Heldr.) Robson & Strid methanol extract, *Phytother. Res.*, 22 (6), 766-771 (2008).

Galeotti, N., Vivoli, E., Bilia, A.R., Bergonzi, M.C., Bartolini, A., Ghelardini, C., Prolonged protein kinase C-Mediated, opioid-related antinociceptive effect of St John's Wort in mice, *J. Pain*, 11 (2), 149-159 (2010).

Gartner, M., Müller, T., Simon, J.C., Giannis, A., Sleeman, J.P., Aristoforin, a novel stable derivative of hyperforin, is a potent anticancer agent, *Chembiochem.*, 6 (1), 171-177 (2005).

Gibbons, S., Moser, E., Hausmann, S., Stavri, M., Smith, E., Clennett, C., An anti-staphylococcal acylphloroglucinol from *Hypericum foliosum*, *Phytochemistry*, 66 (12), 1472-1475 (2005).

- Gomes, N.M., Rezende, C.M., Fontes, S.P., Matheus, M.E. Fernandes, P.D., Antinociceptive activity of Amazonian *Copaiba* oils, *J. Ethnopharmacol.*, 109 (3), 486-492 (2007).
- Göktürk, R.D., Tip II Diyabetik Hastalarda Pankreatik Beta Hücre Fonksiyonunun Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, IV. Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye (2005).
- Hennessy, M., Kelleher, D., Spiers, J.P., Barry, M., Kavanagh, P., Back, D., Mulcahy, F., Feely, J., St Johns Wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 53 (1), 75-82 (2002).
- Henry, G.E, Campbell, M.S., Zelinsky, A.A., Liu, Y., Bowen-Forbes, C.S., Li, L., Nair, M.G., Rowley, D.C., Seeram, N.P., Bioactive acylphloroglucinols from *Hypericum densiflorum*, *Phytother. Res.*, 23 (12), 1759-1762 (2009).
- Henry, G.E., Raithore, S., Zhang, Y., Jayaprakasam, B., Nair, M.G., Heber, D., Seeram, N.P., Acylphloroglucinol derivatives from *Hypericum prolificum*, *J. Nat. Prod.*, 69 (11), 1645-1648 (2006).
- Hirano, K., Kato, Y., Uchida, S., Sugimoto, Y., Yamada, J., Umegaki, K., Yamada, S., Effects of oral administration of extracts of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behaviour in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (12), 1589-1595 (2004).
- Holsboer-Trachsler, E., Phytotherapeutic drugs and sleep, *Schweiz Rundsch. Med. Prax.*, 89 (51-52), 2178-2182 (2000).
- Holzl, J., Demisch, L., Gollnik, B., Investigations about antidepressive and mood changing effects of *Hypericum perforatum*, *Planta Med.*, 55, 643 (1989).
- Hosseinzadeh, H., Karimi, G.R., Rakhshanzadeh, M., Anticonvulsant effect of *Hypericum perforatum*: role of nitric oxide, *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 207-208 (2005).
- Hudson, J.B., Lopez-Bazzocchi, I., Towers, G.H., Antiviral activities of hypericin, *Antiviral Res.*, 15 (2), 101-112 (1991).
- Hunskar, S., Fasmer, O.B., Hole K., Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics, *J. Neurosci. Methods*, 14 (1), 69-76 (1985).
- Ivetic, V., Popovic, M., Mimica-Dukic, N., Barak, O., Pilija, V., St. John's Wort (*Hypericum perforatum L.*) and kindling epilepsy in rabbit, *Phytomedicine*, 9 (6), 496-499 (2002).
- Kalueff, A., Nutt, D.J., Role of GABA in anxiety and depression, *Depress. Anxiety*, 24 (7), 495-517 (2007).
- Kang, W., Wilson, M.A., Wilson, S.P., Overexpression of proenkephalin in the amygdala potentiates the anxiolytic effects of benzodiazepines, *Neuropsychopharmacology*, 22 (1), 77-88 (2000).
- Kanjhan, R., Opioids and pain, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 22 (6-7), 397-403 (1995).

- Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Can, O., Chevallet, P., Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (6), 2606-2610 (2009).
- Kasper, S., Caraci, F., Forti, B., Drago, F., Aguglia, E., Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 20 (11), 747-765 (2010).
- Katona, C., Managing depression and anxiety in the elderly patient, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 10 (Suppl. 4), S427-S432 (2000).
- Kayaalp, O.S., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara, 712, 726, 734, 776-786, 796, 816-820, 884, 2009.
- Kelle, İ., Ağrı tedavisinde alternatif ilaçlar, *Dicle Tıp Dergisi*, 33 (3), 192-200 (2006).
- Kirmizibekmez, H., Bassarello, C., Piacente, S., Celep, E., Atay, I., Mercanoğlu, G., Yeşilada, E., Phenolic compounds from *Hypericum calycinum* and their antioxidant activity, *Nat. Prod. Commun.*, 4 (4), 531-534 (2009).
- Kitanov, G.M., Nedialkov, P.T., Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. *Biochem. Syst. Ecol.*, 26, 647-653 (1998).
- Kizil, G., Toker, Z., Ozen, H.C., Aytekin, C., The antimicrobial activity of essential oils of *Hypericum scabrum*, *Hypericum scabroides* and *Hypericum triquetrifolium*, *Phytother. Res.*, 18 (4), 339-341 (2004).
- Kobak, K.A., Taylor, L., Futterer, R., Warner, G., St. John's Wort in generalized anxiety disorder: three more case reports, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (5), 531-532 (2003).
- Kobak, K.A., Taylor, L.V., Bystritsky, A., Kohlenberg, C.J., Greist, J.H., Tucker, P., Warner, G., Futterer, R., Vapnik, T., St John's Wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20 (6), 299-304 (2005a).
- Koob, G.F., Strecker, R.E., Bloom, F.E., Effects of naloxone on the anticonflict properties of alcohol and chlordiazepoxide, *Subst. Alcohol Actions Misuse*, 1 (5-6), 447-57 (1980).
- Koob, G.F., the neurocircuitry of addiction: implications for treatment, *Clin. Neurosci. Res.*, 5 (2-4), 89-101 (2005).
- Kumar, V., Jaiswal, A.K., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K., Anxiolytic activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn: an experimental study, *Indian J. Exp. Biol.*, 38 (1), 36-41 (2000).
- Kumar, V., Jaiswal, A.K., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K., Anxiolytic activity of Indian *Hypericum Perforatum* L.: an experimental study, *Indian J. Exp. Biol.*, 38 (1), 36-41 (2000b).
- Kumar, V., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K., Anti-Inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L., *Indian J. Exp. Biol.*, 39 (4), 339-343 (2001).

Küey, L., Güleç, C., Depression in Turkey in the 1980s: epidemiological and clinical approaches, *Clin. Neuropharmacol.*, 12 (Suppl.2), 1-12 (1989).

La Buda, C.J., Fuchs, P.N., The anxiolytic effect of acute ethanol of diazepam exposure is unaltered in mu-opioid receptor knockout mice, *Brain Res. Bull.*, 55 (6), 755-760 (2001).

Laakmann, G., Schule, C., Baghai, T., Kieser, M., St. John's Wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy, *Pharmacopsychiatry*, 31 (Suppl. 1), 54-59 (1998).

Lal, S., Iskandar, H., St. John's Wort and schizophrenia, *CMAJ.*, 163 (3), 262-263 (2000).

Lantz, M.S., Buchalter, E., Giambanco, V., St John's Wort and antidepressant drug interactions in the elderly, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 12 (1), 7-10 (1999).

Lapa Fda, R., Gadotti, V.M., Missau, F.C., Pizzolatti, M.G., Marques, M.C., Dafré, A.L., Farina, M., Rodrigues, A.L., Santos, A.R., Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 104(4), 306-315 (2009).

Lavagna, S.M., 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, *Farmaco.*, 56 (5-7), 451-453 (2001).

Liu N, Hu XL, Meng YR, Zhu YT, Huang BS, Lin PZ., Effect of anti-influenza virus H3N2 of *Hypericum japonicum in-vivo*, *Zhong Yao Cai.*, 31 (7), 1022-1024 (2008)

Ljungberg, T., Ungerstedt, U., Automatic registration of behaviour related to dopamine and noradrenaline transmission, *Eur. J. Pharmacol.*, 36 (1), 181-188 (1976).

Lopez-Bazzocchi, I., Hudson, J.B., Towers, G.H., Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin, *Photochem. Photobiol.*, 54 (1), 95-98 (1991).

Lorusso, G., Vannini, N., Sogno, I., Generoso, L., Garbisa, S., Noonan, D.M., Albin, A., Mechanisms of hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent, *Eur. J. Cancer*, 45 (8), 1474-1484 (2009).

Löscher, W., New vision in the pharmacology of anticonvulsion, *Eur. J. Pharmacol.*, 342, 1-13 (1998).

Machado, D.G., Bettio, L.E., Cunha, M.P., Santos, A.R., Pizzolatti, M.G., Brighente, I.M., Rodrigues, A.L., Antidepressant-like effect of rutin isolated - from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems, *Eur. J. Pharmacol.*, 587, 163-168 (2008).

Makovest'ska, O.Y., Research of biologically active substances of *Hypericum* L. species. Report VI. Sections *olympia* (Spach) Nyman, *oampylopus* Boiss. and *organifolia* Stef. *Farm Zh (Kiev)* 6, 46-50 (1999).

- Males, Z., Brantner, A.H., Sović, K., Pilepić, K.H., Plazibat, M., Comparative phytochemical and antimicrobial investigations of *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* and *H. perforatum* subsp. *angustifolium* (DC.) Gaudin, *Acta Pharm.*, 56 (3), 359-367 (2006).
- Marder, M., Paladini, A.C., GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. *Curr. Top. Med. Chem.* 2 (8), 853 – 867 (2002).
- Mathis, C., Ourisson, G., Chemotaxonomic study of the genus *Hypericum*. III. e distribution of saturated hydrocarbons and monoterpenes from the essential oil of *Hypericum*. *Phytochemistry* 3, 133–141 (1964).
- Mcclung, C.A., Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders, *Pharmacol. Ther.*, 114 (2), 222-232 (2007).
- Mekonnen, T., Urga, K., Engidawork, E., Evaluation of the diuretic and analgesic activities of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* Jacq in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 127 (2), 433-439 (2010).
- Menegazzi, M., Di Paola, R., Mazzon, E., Muià, C., Genovese, T., Crisafulli, C., Suzuki, H., Cuzzocrea, S., *Hypericum perforatum* attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice, *Free Radic. Biol. Med.*, 40 (5), 740-753 (2006).
- Moore, L.B., Goodwin, B., Jones, S.A., Wisely, G.B., Serabjit-Singh, C.J., Willson, T.M., Collins, J.L., Kliewer, S.A., St. John's Wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane x receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 97 (13), 7500-7502 (2000).
- Morteza-Semnani, K., Mahmoudi, M., Saeedi, M., Javanmardi, A., Analgesic activity of Iranian *Hypericum perforatum*, *Toxicol. Lett.*, 144 (Suppl. 1), 88 (2003).
- Mukherjee PK, Saritha GS, Suresh B. Antimicrobial potential of two different *Hypericum* species available in India, *Phytother. Res.*, 16 (7), 692-695 (2002).
- Mukherjee, P.K., Suresh, B., The evaluation of wound-healing potential of *Hypericum hookerianum* leaf and stem extracts, *J. Altern Complement Med.*, 6 (1), 61-69 (2000).
- Mukherjee, P.K., 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.*, 70 (3), 315-21 (2000).
- Murck, H., Spitznagel, H., Ploch, M., Seibel, K., Schaffler, K., *Hypericum* extract reverses s-ketamine-induced changes in auditory evoked potentials in humans-possible implications for the treatment of schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 59 (5), 440-445 (2006).
- Müller, W.E., Current St. John's Wort research from mode of action to clinical efficacy, *Pharmacol. Res.*, 47 (2), 101-109 (2003).
- Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., Schäfer, C., Hyperforin represents the neurotransmitter re-uptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 31 (Suppl. 1), 16-21 (1998).

- Nassiri-Asl, M., Shariati-Rad, S., Zamansoltani, F., Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (4), 989-993 (2008).
- Noldner, M., Schotz, K., Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test, *Planta Med.*, 68 (7), 577-580 (2002).
- Ohnishi, R., Ito, H., Iguchi, A., Shinomiya, K., Kamei, C., Hatano, T., Yoshida, T., Effects of chlorogenic acid and its metabolites on spontaneous locomotor activity in mice, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70 (10), 2560-2563 (2006).
- Otobone, F.J., Sanches, A.C., Nagae, R., Martins, J.V., Sela, V.R., Mello, J.C., Audi E.A., Effect of lyophilized extracts from guarana seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (mart.) ducke] on behavioral profiles in rats, *Phytother. Res.*, 21 (6), 531-535 (2007).
- Overstreet, D.H., Keung, W.M., Rezvani, A.H., Massi, M., Lee, D.Y.W., Herbal remedies for alcoholism: promises and pitfalls, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 27 (2), 177-185 (2003).
- Ozmen, A., Bauer, S., Gridling, M., Singhuber, J., Krasteva, S., Madlener, S., Vo, T.P., Stark, N., Saiko, P., Fritzer-Szekeres, M., Szekeres, T., Askin-Celik, T., Krenn, L., Krupitza, G., *In-vitro* anti-neoplastic activity of the ethnopharmaceutical plant *Hypericum adenotrichum* Spach. endemic to western Turkey, *Oncol. Rep.*, 22 (4), 845-852 (2009).
- Oztürk, N., Korkmaz, S., Oztürk, Y., Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts, *J. Ethnopharmacol.*, 111 (1), 33-39 (2007).
- Öztürk, B., Apaydin, S., Goldeli, E., Ince, I., Zeybek, U., *Hypericum iriquettrifolium* Turra. extract exhibits antiinflammatory activity in the rat, *J. Ethnopharmacol.*, 80 (2-3), 207-209 (2002).
- Öztürk, N., Baser, K.H., Aydin, S., Öztürk, Y., Calis, I., Effects of *Gentiana lutea* ssp. *symphyandra* on the central nervous system in mice, *Phytother. Res.*, 16 (7), 627-631 (2002).
- Öztürk, N., Tunçel, M., Potoğlu-Erkara, İ., Phenolic compounds and antioxidant activities of some *Hypericum* species: a comparative study with *H. perforatum*, *Pharm. Biol.*, 47 (2), 120-127 (2009).
- Öztürk, O., Ruh sağlığı ve bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 7, 175-419, (1997).
- Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Berberoğlu, H., Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice, *Phytomedicine*, 3 (2), 139-146 (1996a).
- Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Effects of *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice, *Phytother. Res.*, 10, 700-702 (1996b).

- Öztürk, Y., Öztürk, N., Possible mechanism of the analgesic effect of St.-John's Wort, *Fund. Clin. Pharmacol.*, V.15 (Suppl. 6), III. Meeting Of The European Pharmacological Societies, Lyon, P-138 (2001).
- Pang, R., Tao, J., S, Zhu J., Yue, X., Zhao, L., Ye, P., Zhu, Y., *In vitro* anti-hepatitis B virus effect of *Hypericum perforatum* L., *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 30 (1), 98-102 (2010).
- Park, J., English, D.S., Wannemuehler, Y., Carpenter, S., Petrich, J.W., The role of oxygen in the antiviral activity of hypericin and hypocrellin, *Photochem. Photobiol.*, 68 (4), 593-597 (1998).
- Patočka, J., The chemistry, pharmacology and toxicology of the biologically active constituents of the herb. *Hypericum perforatum* L., *J. Appl. Biomed.*, 1, 61-70 (2003).
- Paulke, A., Nöldner, M., Schubert-Zsilavecz, M., Wurglics, M., St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses. *Pharmazie*. 63(4), 296-302 (2008).
- Perfumi, M., Mattioli, L., Forti, L., Massi, M., Ciccocioppo, R., Effect of *Hypericum perforatum* CO₂ extract on the motivational properties of ethanol in alcohol-preferring rats, *Alcohol Alcohol.*, 40 (4), 291-296 (2005).
- Pires, J.M., Mendes, F.R., Negri, G., Duarte-Almeida, J.M., Carlini, E.A., Antinociceptive peripheral effect of *Achillea millefolium* L. and *Artemisia vulgaris* L.: both plants known popularly by brand names of analgesic drugs, *Phytother. Res.*, 23 (2), 212-219 (2009).
- Pistelli, L., Bertoli, A., Morelli, I., Menichini, F., Musmanno, R.A., Di Maggio, T., Coratza, G., Chemical and antibacterial evaluation of *Hypericum triquetrifolium* Turra, *Phytother. Res.*, 19 (9), 787-791 (2005).
- Pollak, D., Weitzdoerfer, R., Yang, Y.W., Prast, H., Hoeger, H., Lubec, G., Cerebellar protein expression in three different mouse strains and their relevance for motor performance, *Neurochem. Int.*, 46, 19-29 (2005).
- Potoğlu Erkara, İ., Tokur, S., Morphological and anatomical investigations on some *Hypericum* L. species growing naturally in and around Eskişehir, *Trakya Univ. J. Sci.*, 5 (2), 97-105 (2004).
- Potoğlu İ., Eskişehir ve Çevresinde Yetişen Bazı *Hypericum* Türleri Üzerinde Taksonomik, Morfolojik Ve Sitotaksonomik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1996).
- Primeaux, S.D., Wilson, S.P., McDonald, A.J., Mascagni, F., Wilson, M.A., The role of delta opioid receptors in the anxiolytic actions of benzodiazepines, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 85 (3), 545-554 (2006).
- Quiney, C., Billard, C., Faussat, A.M., Salanoubat, C., Ensaf, A., Naït-Si, Y., Fourneron, J.D., Kolb, J.P., Pro-apoptotic properties of hyperforin in leukemic cells from patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, *Leukemia*, 20 (3), 491-497 (2006).

- Rabanal, R.M., Bonkanka, C.X., Hernández-Pérez, M., Sánchez-Mateo, C.C., Analgesic and topical anti-inflammatory activity of *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait., *J. Ethnopharmacol.*, 96 (3), 591-596 (2005).
- Rad, S.S., Asl, M.N., Zamansoltani, F., Anticonvulsive effects of rutin in a rat model of absence seizure: a novel compound to treat seizure, *Ann. Gen. Psychiatry*, 7 (Suppl 1), 219 (2008).
- Raghu Chandrashekhar, H., Venkatesh, P., Ponnusankar, S., Vijayan, P., Antioxidant activity of *Hypericum hookerianum* Wight and Arn., *Nat. Prod. Res.*, 23 (13), 1240-1251 (2009).
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritterb, J.M., *Pharmacology*, Churchill Livingstone, London, 492-499 (2003).
- Recio, M.C., Giner, R.M., Manez, S., Rios, J.L., Marston, A., Hostettmann, K., Screening of tropical medicinal plants for antiinflammatory activity, *Phytother. Res.*, 9 (8), 571-574 (1995).
- Reichling, J., Weseler, A., Saller, R., A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl 1), 116-118 (2001).
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Perfumi, M., Massi, M., Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75 (3), 593-606 (2003).
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Yang, Y., Clark E.Jr., Attenuation of alcohol intake by the extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) in two different strains of alcohol preferring rats, *Alcohol Alcohol.*, 34 (5), 699-705 (1999).
- Riditid, W., Sae-Wong, C., Reanmongkol, W., Wongnawa, M., Antinociceptive activity of the methanolic extract of *Kaempferia galanga* Linn. in experimental animals, *J. Ethnopharmacol.*, 118 (2), 225-230 (2008).
- Rieli Mendes, F., Mattei, R., De Araújo Carlini, E.L., Activity of *Hypericum brasiliense* and *Hypericum cordatum* on the central nervous system in rodents, *Fitoterapia*, 73 (6), 462-471 (2002).
- Rogers, D.C., Jones, D.N., Nelson, P.R., Jones, C.M., Quilter, C.A., Robinson, T.L., Hagan, J.J., Use of SHIRPA and discriminant analysis to characterise marked differences in the behavioural phenotype of six inbred mouse strains, *Behav. Brain Res.*, 105 (2), 207-217 (1999).
- Ruangsang, P., Tewtrakul, S., Reanmongkol, W., Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activities of *Curcuma mangga* Val and Zizip rhizomes, *J. Nat. Med.*, 64 (1), 36-41 (2010).
- Ruedeberg, C., Wiesmann, U.N., Brattstroem, A., Honegger, U.E., *Hypericum perforatum* L. (St John's Wort) extract Ze 117 inhibits dopamine re-uptake in rat striatal brain slices. An implication for use ,in smoking cessation treatment?, *Phytother. Res.*, 24 (2), 249-251 (2010).
- Rylski, M., Duriasz-Rowińska, H., Rewerski, W., The analgesic action of some flavonoits in the hot plate test, *Acta. Physiol. Pol.*, 30 (3), 385-388 (1979).

- Saddiqe, Z., Naeem, I., Maimoona, A., A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L., *J. Ethnopharmacol.*, 131 (3), 511-521 (2010).
- Sagrati, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Oztürk, N., Oztürk, Y., Maggi, F., Phytochemical and antioxidant analysis of eight *Hypericum* Taxa from central Italy, *Fitoterapia*, 79 (3), 210-213 (2008).
- Samadi, S., Khadivzadeh, T., Emami, A., Moosavi, N.S., Tafaghodi, M., Behnam, H.R., The Effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean, *J. Altern. Complement Med.*, 16 (1), 113-117 (2010).
- Sánchez-Mateo, C.C., Bonkanka, C.X., Hernández-Pérez, M., Rabanal, R.M., Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum* L. Fil., *J. Ethnopharmacol.*, 107 (1), 1-6 (2006).
- Sánchez-Mateo, C.C., Bonkanka, C.X., Prado, B., Rabanal, R.M., Antidepressant properties of some *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait. extracts in the forced swimming test in mice, *J. Ethnopharmacol.*, 97 (3), 541-547 (2005).
- Sánchez-Mateo, C.C., Bonkanka, C.X., Prado, B., Rabanal, R.M., Antidepressant activity of some *Hypericum reflexum* L. Fil. extracts in the forced swimming test in mice, *J. Ethnopharmacol.*, 112 (1), 115-121 (2007).
- Sánchez-Mateo, C.C., Bonkanka, C.X., Rabanal, R.M., *Hypericum grandifolium* Choisy: a species native to Macaronesian region with antidepressant effect, *J. Ethnopharmacol.*, 121 (2), 297-303 (2009).
- Sander J.W., The incidence and prevalence of epilepsy, *The National Society for Epilepsy* (2003).
- Savikin, K., Dobrić, S., Tadić, Z., Zdunić, G., Antiinflammatory activity of ethanol extracts of *Hypericum perforatum* L., *H. barbatum* Jacq., *H. hirsutum* L., *H. richeri* Vill. And *H. androsaemum* L. in rats, *Phytother. Res.*, 21 (2), 176-180 (2007).
- Savikin-Fodulović, K., Aljancić, I., Vajs, V., Menković, N., Macura, S., Gojgić, G., Milosavljević, S., Hyperatomarin, an antibacterial prenylated phloroglucinol from *Hypericum atomarium* Ssp. Degenii, *J. Nat. Prod.*, 66 (9), 1236-1238 (2003).
- Schmitt, A.C., Ravazzolo, A.P., Von Poser, G.L., Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity, *J. Ethnopharmacol.*, 77 (2-3), 239-245 (2001).
- Schrader, E., Meier, B., Brattstrom, A., *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study, *Hum. Psychopharmacol.*, 13 (3), 163-169 (1998).
- Schulte Haas, J., Dischkaln Stolz, E., Heemann Betti, A., Stein, A.C., Schripsema, J., Poser, G.L., Kuze Rates, S.M., The anti-immobility effect of hyperoside on the forced swimming test in rats is mediated by the D2-like receptors activation, *Planta Med.*, Baskıda (2010).

- Schulte-Lobbert, S., Holoubek, G., Müller, W.E., Schubert-Zsilavecz, M., Wurglics, M., Comparison of the synaptosomal uptake inhibition of serotonin by St John's Wort products, *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (6), 813-818 (2004).
- Segrin, C., Social skills deficits associated with depression, *Clin. Psychol. Rev.*, 20 (3), 379-403 (2000).
- Seo, J.J., Lee, S.H., Lee, Y.S., Kwon, B.M., Ma, Y., Hwang, B.Y., Hong, J.T., Oh, K.W., Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from *Magnolia obovata*: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 31, 1363-1369 (2007).
- Shiu, W.K., Gibbons, S., Anti-staphylococcal acylphloroglucinols from *Hypericum beanii*, *Phytochemistry*, 67 (23), 2568-2572 (2006).
- Shiu, W.K., Gibbons, S., Dibenzofuran and pyranone metabolites from *Hypericum revolutum* ssp. *revolutum* and *Hypericum choisianum*, *Phytochemistry*, 70 (3), 403-406 (2009).
- Sirvent, T.M., Walker, L., Vance, N., Gibson, D.M., Variation in hypericins from wild populations of *Hypericum perforatum* L. in the Pacific Northwest of the USA. *Econ Bot* 56, 41-48 (2002).
- Soubrie, P., Jobert, A., Thiebot, M.H., Differential effects of naloxone against the diazepam-induced release of behavior in rats in three aversive situations, *Psychopharmacology (Berl)*, 69 (1), 101-105 (1980)
- Stevinson, C., Ernst, E., Can St. John's Wort trigger psychoses?, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 42 (9), 473-480 (2004).
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., Wagner, H., Inhibition of monoamine oxidase by hypericin, *Planta Med.*, 50 (3), 272-274 (1984).
- Süntar, I.P., Akkol, E.K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E., Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L., *J. Ethnopharmacol.*, 127 (2), 468-477 (2010).
- Şıpka Kurtulmuş, Y., Epilepsi Hastalarında Okskarbazepin Kullanımının Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, 5-9 (2006).
- Takeda, H., Tsuji, M., Matsumiya, T., Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 350 (1), 21-29 (1998).
- Takeda, H., Tsuji, M., Miyamoto, J., Masuya, J., Iimori, M., Matsumiya, T., Caffeic acid produces antidepressive- and/or anxiolytic-like effects through indirect modulation of the alpha 1A-adrenoceptor system in mice, *Neuroreport.*, 14 (7), 1067-1070 (2003).
- Tanaka, M., Telegdy, G., Involvement of adrenergic and serotonergic receptors in antidepressant-like effect of urocortin 3 in a modified forced swimming test in mice, *Brain Res. Bull.*, 77 (5), 301-305 (2008).
- Tanaka, N., Kubota, T., Ishiyama, H., Araki, A., Kashiwada, Y., Takaishi, Y., Mikami, Y., Kobayashi, J., Petiolins, A.C., Phloroglucinol derivatives from

Hypericum pseudopetiolatum var. *kiusianum*, Bioorg. Med. Chem., 16 (10), 5619-5623 (2008)

Tanaka, N., Kashiwada, Y., Nakano, T., Shibata, H., Higuchi, T., Sekiya, M., Ikeshiro, Y., Takaishi, Y., Chromone and chromanone glucosides from *Hypericum sikokumontanum* and their anti-*Helicobacter pylori* activities, Phytochemistry, 70 (1), 141-146 (2009).

Tepkeeva, I.I., Moiseeva, E.V., Chaadaeva, A.V., Zhavoronkova, E.V., Kessler Y.V., Semushina, S.G., Demushkin, V.P., Evaluation of antitumor activity of peptide extracts from medicinal plants on the model of transplanted breast cancer in CBRB-Rb(8.17)11em mice, Bull. Exp. Biol. Med., 145 (4), 464-466 (2008).

Tjølsen. A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H., Hole, K., The formalin test: an evaluation of the method, Pain, 51 (1), 5-17 (1992).

Toker, Z., Kizil, G., Ozen, H.C., Kizil, M., Ertekin, S., Compositions and antimicrobial activities of the essential oils of two *Hypericum* Species from Turkey, Fitoterapia, 77 (1), 57-60 (2006).

Trovato, A., Raneri, E., Kouladis, M., Tzakou, O., Taviano, M.F., Galati, E.M., Anti-inflammatory and analgesic activity of *Hypericum empetrifolium* Willd. (*Guttiferae*), Farmaco., 56 (5-7), 455-457 (2001).

Tsuda, M., Suzuki, T., Misawa, M., Nagase, H., Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice, Eur. J. Pharmacol., 307 (1), 7-14 (1996).

Uchida, S., Hirai, K., Hatanaka, J., Hanato, J., Umegaki, K., Yamada, S., Antinociceptive effects of St. John's Wort, *Harpagophytum procumbens* extract and grape seed *Proanthocyanidins* extract in mice, Biol. Pharm. Bull., 31 (2), 240-245 (2008).

Uzbay, I.T., Coşkun, I., Kayır, H., Öztürk, N., Öztürk, Y., Extract of *Hypericum Perforatum* blocks caffeine-induced locomotor activity in mice: a possible role of nitric oxide, Phytother. Res., 21 (5), 415-419 (2007).

Uzbay, I.T., Coşkun, I., Öztürk, N., Öztürk, Y., Effects of St John's wort on ethanol withdrawal syndrome in rats, The world journal of biological psychiatry, V.6 (Suppl. 1), World Federation of Societies of Biological Psychiatry 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 July, Vienna, P-311 (2005a).

Uzbay, I.T., Kayır, H., Coşkun, I., Öztürk, N., Öztürk, Y., St John's Wort blocks nicotine-induced locomotor activity in mice, The world journal of biological psychiatry, V.6 (Suppl. 1), World Federation of Societies of Biological Psychiatry 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 Jul, Vienna, P-310 (2005b).

Ünsal, A., Ayrancı, Ü., Tozun, M., Batı Türkiye'nin kırsal bir kasabasında kadınlar arasında depresyon sıklığı ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisi, Anatolian Journal of Psychiatry, 9, 148-155 (2008).

Vandenbogaerde, A., Zanolì, P., Puia, G., Truzzi, C., Kamuhabwa, A., De Witte P., Merlevede, W., Baraldi, M., Evidence that total extract of *Hypericum*

perforatum affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 65 (4), 627-633 (2000).

Venâncio, E.T., Rocha, N.F., Rios, E.R., Feitosa, M.L., Linhares, M.I., Melo, F.H., Matias, M.S., Fonseca, F.N., Sousa, F.C., Leal, L.K., Fonteles, M.M., Anxiolytic-like effects of standardized extract of *Justicia pectoralis* (SEJP) in mice: involvement of GABA/Benzodiazepine in receptor, *Phytother. Res.*, (Baskıda, 2010).

Viana, A., Rates, S., Naudin, B., Janin, F., Costentin, J., Do Rego, J.C., 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.*, 22 (6), 681-690 (2008).

Viana, A.F., Heckler, A.P., Fenner, R., Rates, S.M., Antinociceptive activity of *Hypericum caprifoliatum* and *Hypericum polyanthemum* (*Guttiferae*), *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 36 (5), 631-634 (2003).

Volz, H.P., Murck, H., Kasper, S., Moller, H.J., St. John's Wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial, *Psychopharmacology*, 164 (3), 294-300 (2002).

Votava, M., Hess, L., Sliva, J., Krsiak, M., Agová, V., Dexmedetomidine selectively suppresses dominant behavior in aggressive and sociable mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 523, 79-85 (2005).

Wan, D., Pei, J., Zhou, M., Wang, G., Antidepressant effect of ethanol extracts from three species of sect. *Hypericum* medicinal plants in mice, *Zhong Yao Cai.*, 26 (3), 187-189 (2003).

Wang, D., Bai, J., Sun, F., Yang, D., Chemical constituents and antidepressant activity of the new species *Hypericum enshiense* occurring in China, *Phytomedicine*, 17 (6), 410-413 (2010).

Wang, N., Li, P., Wang, Y., Peng, W., Wu, Z., Tan, S., Liang, S., Shen, X., Su, W., Hepatoprotective effect of *Hypericum Japonicum* extract and its fractions, *J. Ethnopharmacol.*, 116 (1), 1-6 (2008).

Weber, N.D., Murray, B.K., North, J.A., Wood, S.G., The antiviral agent hypericin has *in vitro* activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes, *Antiviral Chem. Chemother.*, 5, 83-90 (1994).

Whiting, P.J., GABA-A Receptors: A viable target for novel anxiolytics?, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6 (1), 24-29 (2006).

Wong, C.H., Day, P., Yarmush, J., Wu, W., Zbuzek, U.K., Nifedipine induced analgesic after epidural injections in rats, *Anesth. Anal.*, 79 (2), 303-306 (1994).

Wong, E.H., Sonders, M.S., Amara, S.G., Tinholt, P.M., Piercey, M.F., Hoffmann, W.P., Hyslop, D.K., Franklin, S., Porsolt, R.D., Bonsignori, A., Carfagna, N., McArthur, R.A., Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor, *Biol. Psychiatry*, 47 (9), 818-829 (2000).

- Woolfe, G., McDonald, A.D., The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol), JPET., 80, 300-307 (1944).
- Wright, C.W., Gott, M., Grayson, B., Smith, A.G., Sunter, A., Neill, J.C., Hana, M., Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57Bl/6J mice: a preliminary study, J. Psychopharmacol., 17 (4), 403-408 (2003).
- Wu, C.C., Yen, M.H., Yang, S.C., Lin, C.N., Phloroglucinols with antioxidant activity and xanthonolignoids from the heartwood of *Hypericum geminiflorum*, J. Nat. Prod., 71 (6), 1027-1031 (2008).
- Xin, W.B., Mao, Z.J., Jin, G.L., Qin, L.P., Two new xanthenes from *Hypericum sampsonii* and biological activity of the isolated compounds, Phytoter. Res., (Baskida, 2010).
- Yager, J., Siegfried, S.L., Dimatteo, T.L., Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues, Am. J. Psychiatry., 156 (9), 1432-1438 (1999).
- Yesilada, E., Evaluation of the anti-inflammatory activity of the turkish medicinal plant *Sambucus ebulus*, Chem. Nat. Comp., 33 (5), 539-540 (1997).
- Yeşilada, E., Gürbüz, I., Shibata, H., Screening of turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity, J. Ethnopharmacol., 66 (3), 289-293 (1999).
- Yonathan, M., Asres, K., Assefa, A., Bucar, F., *In vivo* anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of cheilanthes farinosa, J. Ethnopharmacol., 108 (3), 462-470 (2006).
- Zanoli, P., Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort, CNS Drug Rev., 10 (3), 203-218 (2004).
- Zdunić, G., Godevac, D., Milenković, M., Vucićević, D., Savikin, K., Menković, N., Petrović, S., Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats, Phytoter. Res., 23 (11), 1559-1564 (2009).
- Zdunić, G., Godevac, D., Milenković, M., Savikin, K., Menković, N., Petrović, S., Anti-inflammatory and gastroprotective properties of *Hypericum richeri* oil extracts, Nat. Prod. Commun., 5 (8), 1215-1218 (2010).
- Zeng, J.Z., Sun, D.F., Wang, L., Cao, X., Qi, J.B., Yang, T., Hu, C.Q., Liu, W., Zhang, X.K., *Hypericum sampsonii* induces apoptosis and nuclear export of retinoid x receptor-alpha, Carcinogenesis, 27 (10), 1991-2000 (2006).
- Zhao, Y., Ma, R., Shen, J., Su, H., Xing, D., Du, L., A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections, Eur. J. Pharmacol., 581 (1-2), 113-120 (2008).
- Zheleva-Dimitrova, D., Nedialkov, P., Kitanov, G., Radical scavenging and antioxidant activities of methanolic extracts from *Hypericum* species growing in Bulgaria, Pharmacogn. Mag., 6 (22), 74-78 (2010).

EKLER

EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurul Kararı





T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI


TOPLANTI TARİHİ	:02.02.2010
TOPLANTI SAYISI	: 04
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 04
KARAR NUMARASI	: 04-4
ARAŞTIRMACILAR	: Doç.Dr.Nilgün ÖZTÜRK : Yard.Doç.Dr.Özgür Devrim CAN : Şahin Nuri YAŞAR
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	: Swiss Albino 161

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden **Yard.Doç.Dr.Özgür Devrim CAN** 'ın araştırma yürütücüsü olduğu 04/2010 kayıt numaralı ve "**Hypericum origanifolium** bitki ekstresinin farelerin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin psikofarmakolojik yöntemler ile araştırılması"konulu çalışma; DeneY Hayvanları Etik Kurulu yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.


Prof.Dr.Yusuf ÖZTÜRK(Başkan)


Prof.Dr.Süleyman AYDIN(Üye)


Yrd.Doç.Dr.Tansu KOPARAL(Üye)


Vet.Hec.Feri ERKUŞ(Üye)


Yrd.Doç.Dr.Selçuk CANBEK(Üye)


Sultan DERE(Üye)

EK 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

