Türkiye'de Yetişen Bazı *Hypericum* Türlerinin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerine Araştırmalar

Muhsine Kevser GÜRTÜRK GÖZCÜ, Doç. Dr. Esra EROĞLU ÖZKAN

Özet

Bu çalışmada, Türkiye'de doğal olarak yetişen *H. perforatum*, *H. scabroides*, *H. lysimachioides*, *H. amblysepalum*, *H. hyssopifolium*, *H. retusum* ve *H. linarioides* türlerinin antidiyabetik ve antienflamatuvar potansiyelleri α-glikozidaz, α-amilaz ve 15-lipoksijenaz (15-LOX) enzim inhibisyon tayinleriyle değerlendirilmiş; kimyasal profilleri HPLC analizleriyle karşılaştırılmıştır. IC_{50} değerleri akarboz ve kersetin ile karşılaştırılmış, kemometrik yöntemlerle türler arası fitokimyasal benzerlik ve farklılıklar değerlendirilmiştir. Test edilen ekstrelerin büyük çoğunluğu α-glikozidaz enzimine karşı akarbozdan daha güçlü inhibisyon göstermiş, α-amilaz üzerindeki etki ise sınırlı kalmıştır. *H. linarioides*, *H. retusum* ve *H. amblysepalum* belirgin 15-LOX inhibitör aktivite sergilemiştir. HPLC analizleri en yüksek naftodiantron içeriğinin *H. linarioides*'te, en yüksek toplam kersetin glikoziti ve hiperforin içeriğinin *H. perforatum*'da olduğunu göstermiştir. *H. scabroides*, *H. amblysepalum*, *H. retusum* ve *H. hyssopifolium* için üç enzime ilişkin literatürde veri bulunmaması çalışmayı özgün kılmaktadır. Bulgular, incelenen türlerin antidiyabetik ve antienflamatuvar ajan geliştirme çalışmalarında değerlendirilebilecek doğal kaynaklar olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum*, α-glikozidaz, α-amilaz, 15-lipoksijenaz, HPLC, kemometri

1. Giriş

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı tarih öncesi dönemlere kadar uzanmakta olup, tıbbi bitkilerin binlerce yıldır sağlık amacıyla kullanıldığı bilinmektedir [1,2]. 19. yüzyılda etkin bileşiklerin izolasyonuyla fitokimyasal araştırmalar hız kazanmış, günümüzde sentetik ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle doğal ürünlere ilgi yeniden artmıştır [3,4].

Türkiye florasında yaklaşık 100 taksonla temsil edilen, 45 endemik takson içeren *Hypericum* cinsi, halk arasında kantaron olarak bilinmekte ve özellikle *H. perforatum* geleneksel tıpta yara, diyabet, enfeksiyon ve enflamatuvar rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır [5]. Bu etkilerin naftodiantron, floroglusinol türevi, flavonoit ve biflavonoit gibi sekonder metabolitlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [6]. *H. perforatum*'un hafif-orta depresyonda etkinliği klinik çalışmalarla desteklenmiş ve Alman Komisyon E, ESCOP, WHO ve EMA monograflarıyla resmi olarak tanınmıştır [7-10].

Bu çalışmada, yedi *Hypericum* türünün antidiyabetik ve antienflamatuvar potansiyelleri α-glikozidaz, α-amilaz ve 15-LOX inhibisyon tayinleriyle değerlendirilmiş, kimyasal profilleri HPLC ile karşılaştırılmıştır. Literatürde *H. scabroides*, *H. amblysepalum*, *H. retusum* ve *H. hyssopifolium* için bu üç enzime ilişkin herhangi bir veri bulunmaması, çalışmayı söz konusu türler açısından özgün kılmaktadır. Ayrıca tüm türlerin HPLC ile belirlenen fitokimyasal profilleri ilk kez karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

2. Bulgular ve Tartışma

2.1 α-Glikozidaz İnhibisyon Aktivitesi

α-Glikozidaz inhibitörleri, postprandiyal hipergliseminin kontrolünde önemli rol oynar [11]. Test edilen ekstrelerin büyük çoğunluğu akarboza (IC_{50}: 665,90 ± 2,19 µg/mL) kıyasla daha güçlü aktivite göstermiştir. En yüksek inhibisyon *H. lysimachioides* (121,20 ± 1,68 µg/mL) ekstresinde belirlenmiş, bunu *H. linarioides* (169,83 ± 13,80), *H. retusum* (176,73 ± 15,54) ve *H. perforatum* (196,63 ± 7,56 µg/mL) izlemiştir. *H. hyssopifolium* (455,77 ± 4,28) ve *H. scabroides* (551,15 ± 25,39 µg/mL) orta düzeyde, *H. amblysepalum* (924,50 ± 32,67 µg/mL) en düşük aktiviteye sahip olmuştur.

Literatürde *H. linarioides* için bildirilen güçlü α-glikozidaz aktivitesi [12] ve *H. lysimachioides* için bildirilen anlamlı inhibisyon [13] çalışmamızın bulgularıyla uyumludur. *H. scabroides*, *H. amblysepalum*, *H. hyssopifolium* ve *H. retusum* için ise bu alanda ilk veriler sunulmuştur. Akarbozun gastrointestinal yan etkileri göz önüne alındığında, incelenen ekstreler alternatif antidiyabetik ajan geliştirme çalışmalarında değerlendirilebilecek doğal kaynaklardır.

2.2 α-Amilaz İnhibisyon Aktivitesi

α-Amilaz, karbonhidrat sindiriminin ilk basamağını katalizler [14]. Akarboz (IC_{50}: 0,03248 ± 8,49×10^{-5} µg/mL) tüm ekstrelere kıyasla çok daha güçlü inhibitör aktivite sergilemiştir. En düşük IC_{50} değeri *H. lysimachioides* (281,15 ± 5,87 µg/mL) ekstresinde saptanmış, bunu *H. retusum* (324,15 ± 3,75) ve *H. perforatum* (405,93 ± 4,48 µg/mL) izlemiştir. *H. linarioides*, *H. scabroides* ve *H. hyssopifolium* orta-zayıf aktivite göstermiş, *H. amblysepalum*'da ölçülebilir IC_{50} değerine ulaşılamamıştır.

Literatürdeki çalışmalar, *Hypericum* türlerinin α-amilaz üzerindeki etkisinin genel olarak akarbozun altında kaldığını göstermektedir [11,15-17]. Ekstrelerin α-amilaza kıyasla α-glikozidaz üzerinde daha seçici bir inhibisyon profili sergilemesi, gastrointestinal yan etkileri sınırlandırabilecek avantajlı bir antidiyabetik profile işaret etmektedir.

2.3 15-LOX İnhibisyon Aktivitesi

Lipoksijenazlar araşidonik asit metabolizmasında görev alır ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemlidir [18]. En yüksek 15-LOX inhibitör aktivite *H. linarioides* (IC_{50} = 34,69 ± 3,88 µg/mL) ekstresinde belirlenmiş, bunu *H. retusum* (43,98 ± 1,12) ve *H. amblysepalum* (47,89 ± 6,93 µg/mL) izlemiştir; en düşük aktivite *H. lysimachioides*'te (110,30 ± 9,13 µg/mL) gözlenmiştir. Tüm ekstreler pozitif kontrol kersetinden (23,36 ± 3,17 µg/mL) daha düşük aktivite göstermiştir.

Hypericum türlerinde 15-LOX inhibisyonuna ilişkin literatür bulunmamakla birlikte, cinse ait flavonoitlerin ve hiperforinin 12-LOX ve 5-LOX enzimleri üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [19,20]. Benzer şekilde *H. oblongifolium*'dan izole edilen kersetin-3′-O-β-D-glukopiranozitin [21] ve *H. empetrifolium*'dan izole edilen açilfloroglusinol türevlerinin 5-LOX inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, *Hypericum* türlerindeki lipoksijenaz inhibitör aktivitenin flavonoit, açilfloroglusinol ve hiperforin gibi farklı sekonder metabolit gruplarıyla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

2.4 HPLC Analizi

En yüksek hiperisin (0,0242 ± 0,0010 mg/mL), psödohiperisin (0,0299 ± 0,0015 mg/mL) ve toplam naftodiantron (0,0541 mg/mL) içeriği *H. linarioides*'te belirlenmiş; bunu *H. lysimachioides* ve *H. perforatum* izlemiştir. *H. amblysepalum*, *H. hyssopifolium* ve *H. scabroides*'te naftodiantron içeriği düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumludur [22-24].

Toplam kersetin glikoziti en yüksek *H. perforatum* (1,2614 ± 0,0284 mg/mL) ve *H. retusum* (1,2282 ± 0,0807 mg/mL) ekstrelerinde saptanmış, en düşük değer *H. hyssopifolium*'da (0,3582 ± 0,0987 mg/mL) belirlenmiştir. Kersitrin yalnızca *H. amblysepalum* (0,1342 ± 0,0048 mg/mL) ve *H. perforatum*'da (0,0784 ± 0,0005 mg/mL) miktarlandırılabilir düzeyde, diğer türlerde iz düzeyde veya tespit edilemeyen düzeyde bulunmuştur. Hiperforin yalnızca *H. perforatum*'da (0,3775 ± 0,1275 mg/mL) miktarlandırılmıştır.

H. lysimachioides için literatürde bildirilen hiperozit ağırlıklı profil [25] ve *H. hyssopifolium*, *H. amblysepalum*, *H. retusum* ve *H. scabroides* için sınırlı fitokimyasal veriler [26-29] çalışmamızın bulgularıyla büyük ölçüde uyumlu bulunmuş; bu dört tür için kapsamlı bir *Hypericum* karakteristik bileşik profili literatürde ilk kez sunulmuştur.

2.5 Kemometrik Analiz

PCA skor grafiğinde *H. perforatum*, yüksek hiperforin ve toplam kersetin glikoziti içeriği nedeniyle diğer türlerden belirgin şekilde ayrılmıştır. İlk iki temel bileşen toplam varyansın %80,0'ını açıklamış (PC1: %47,4; PC2: %32,6); PC1 üzerinde en yüksek pozitif yükleri hiperisin, toplam kersetin glikozitleri, psödohiperisin ve hiperforin oluşturmuş, PC2 üzerinde ise kersitrin ve hiperforin belirleyici olmuştur.

HCA sonuçları PCA ile büyük ölçüde uyum göstermiştir. *H. amblysepalum, H. hyssopifolium* ve *H. scabroides*'in aynı kümede yer alması, bu türlerin düşük hiperforin ve görece düşük toplam glikozit içerikleri bakımından benzer özellik taşıdığını ortaya koymaktadır. *H. lysimachioides, H. retusum* ve *H. linarioides* ise birbirine yakın fitokimyasal profil sergileyerek ikinci kümeyi oluşturmuştur. *H. perforatum*, yüksek toplam kersetin glikozitleri ve hiperforin içeriğiyle diğer türlerden belirgin biçimde ayrışarak tek başına üçüncü kümeyi oluşturmuştur. Bu kümelenme, HPLC analizleri ile belirlenen fitokimyasal farklılıkların istatistiksel olarak da desteklendiğini göstermektedir.

3. Sonuç

Bu çalışma, incelenen *Hypericum* türlerinin enzim inhibitör aktiviteleri ve fitokimyasal profilleri açısından önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Gelecekte, özellikle yüksek α-glikozidaz ve 15-LOX inhibitör aktivite gösteren türlerden aktif bileşiklerin biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ile izole edilmesi, yapılarının aydınlatılması ve moleküler docking, hücre kültürü ile *in vivo* modellerle etkinliklerinin araştırılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacogn Rev 2012;6(11):1-5.

2. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün. 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.

3. Claro AE, Palanza C, Mazza M, Schuenemann GEUM, Rigoni M, Pontecorvi A, et al. Historical use of medicinal plants and future potential from phytotherapy to phytochemicals. Ann Bot (Roma) 2024;14(1).

4. Vaou N, Voidarou C, Rozos G, Saldari C, Stavropoulou E, Vrioni G, et al. Unraveling Nature's Pharmacy: Transforming Medicinal Plants into Modern Therapeutic Agents. Pharmaceutics 2025;17(6).

5. Eroglu Özkan E, Aksu B, Mat A. An overview on Hypericum species of Turkey. Planta Med 2008;74.

6. Otero MC, Ceric F, Miranda-Rojas S, Carreño C, Escares R, Escobar MJ, et al. Documentary Analysis of Hypericum perforatum (St. John's Wort) and Its Effect on Depressive Disorders. Pharmaceuticals (Basel) 2024;17(12).

7. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. J Ethnopharmacol 2010;131(3):511-521.

8. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: World Health Organization; 2002.

9. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Draft Community herbal monograph on Hypericum perforatum L. and Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. 2025.

10. Nathan PJ. The experimental and clinical pharmacology of St John's Wort (Hypericum perforatum L.). Mol Psychiatry 1999;4(4):333-338.

11. Kashtoh H, Baek KH. Recent Updates on Phytoconstituent α-Glucosidase Inhibitors: An Approach towards the Treatment of Type Two Diabetes. Plants (Basel) 2022;11(20):2722.

12. Altay A, Yeniçeri EK, Taslimi P, Taşkın-Tok T, Yılmaz MA, Köksal E. Phytochemical analysis and biological evaluation of Hypericum linarioides bosse: in vitro and in silico studies. ChemistrySelect 2022;7(23):e202200039.

13. Bahsi M, Di Simone SC, Zheleva-Dimitrova D, Zengin G, Cusumano G, Flores GA, et al. Unlocking New Pharma/Nutraceutical Frontiers With Neuroprotective Properties of Three Hypericum Species: A Study Combination With In Vitro and In Silico Methodologies. Food Sci Nutr 2025;13(4):e70069.

14. Dandekar PD, Kotmale AS, Chavan SR, Kadlag PP, Sawant SV, Dhavale DD, et al. Insights into the Inhibition Mechanism of Human Pancreatic α-Amylase, a Type 2 Diabetes Target, by Dehydrodieugenol B Isolated from Ocimum tenuiflorum. ACS Omega 2021;6(3):1780-1786.

15. Altay A, Yeniçeri EK, Taslimi P, Taşkın-Tok T, Yılmaz MA, Köksal E. Phytochemical analysis and biological evaluation of Hypericum linarioides bosse: in vitro and in silico studies. ChemistrySelect 2022;7(23):e202200039.

16. Gök HN, Bulut S, Orhan DD. Hypericum scabrum L. ekstresinin antioksidan, enzim inhibitör aktivitesinin değerlendirilmesi ve ypsk analizi. J Fac Pharm Ankara 2023;47(2):349-359.

17. Kladar N, Božin B, Bijelić K, Bogavac M, Karaman M, Srđenović Čonić et al. Biological Activity of Genus Hypericum Sect. Hypericum Species-H. tetrapterum, H. maculatum subsp. immaculatum, H. triquetrifolium. Molecules 2023;28:6218.

18. Dobrian AD, Lieb DC, Cole BK, Taylor-Fishwick DA, Chakrabarti SK, Nadler JL. Functional and pathological roles of the 12- and 15-lipoxygenases. Prog Lipid Res 2011;50(1):115-131.

19. Obložinský M, Bezáková L, Holková I, Vanko M, Kartnig T, Pšenák M. Antilipoxygenase activity of compounds from Hypericum perforatum. Biologia (Bratisl) 2006;61(3):331-332.

20. Feißt C, Pergola C, Rakonjac M, Rossi A, Koeberle A, Dodt G, et al. Hyperforin is a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with high efficacy in vivo. Cell Mol Life Sci 2009;66(16):2759-2771.

21. Sajid A, Sajid A, Ahmed E, Sharif A, Manzoor Q, Al-Mijalli SH, et al. In vitro and molecular docking studies of plant secondary metabolites isolated from Hypericum oblongifolium as antibacterial agents and lipoxygenase (5-LOX) inhibitors. J Mol Struct 2024;1312:138549.

22. Jaimand K, Rezaee MB, Mozaffrian V, Azadi R, Naderi Haji Bagher Kandy M, Meshkyzadeh, et al. Determination of Hypericin Content in Flowers and Leaves of Eight Hypericum Species. J Med Plants 2008;7(25):49-55.

23. Jaimand K, Rezaee M, Behrad Z, Mirza M, Mozaffarian V, Azady R et al. Determination of Hypericine content in nine species of Hypericum. Iran J Med Aromat Plants Res 2014;30(1):10-18.

24. Ayan AK, Çirak C. Hypericin and Pseudohypericin Contents in Some Hypericum Species Growing in Turkey. Pharm Biol 2008;46(4):288-291.

25. Akdeniz M, Yilmaz MA, Ertas A, Yener I, Firat M, Aydin F et al. Method validation of 15 phytochemicals in Hypericum lysimachioides var. spathulatum by LC-MS/MS, and fatty acid, essential oil, and aroma profiles with biological activities. J Food Meas Charact 2020;14(6):3194-3205.

26. Maggi F, Ferretti G, Pocceschi N, Menghini L, Ricciutelli M. Morphological, histochemical and phytochemical investigation of the genus Hypericum of the Central Italy. Fitoterapia 2004;75(7):702-711.

27. Cakir A, Mavi A, Yildirim A, Duru ME, Harmandar M, Kazaz C. Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of Hypericum hyssopifolium L. by activity-guided fractionation. J Ethnopharmacol 2003;87(1):73-83.

28. Keskin C, Aktepe N, Yükselten Y, Sunguroglu A, Boğa M. In-vitro Antioxidant, Cytotoxic, Cholinesterase Inhibitory Activities and Anti-Genotoxic Effects of Hypericum retusum Aucher Flowers, Fruits and Seeds Methanol Extracts in Human Mononuclear Leukocytes. Iran J Pharm Res 2017;16(1):210-220.

29. Keskin C. Antioxidant, anticancer and anticholinesterase activities of flower, fruit and seed extracts of Hypericum amblysepalum HOCHST. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(7):2763-2769.

30. Lam TP, Tran NN, Pham LD, Lai NV, Dang BN, Truong NN, et al. Flavonoids as dual-target inhibitors against α-glucosidase and α-amylase: a systematic review of in vitro studies. Nat Prod Bioprospect 2024;14(1):4.