



BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FİTOFARMASİ UZMANLIK EĞİTİMİ PROGRAMI

HAFİF ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS VULGARİS TANILI
OLGULARDA SARI KANTARON (*HYPERİCUM PERFORATUM* L.)
YAĞININ TOPIKAL ETKİNLİĞİNİN ZEYTİNYAĞI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Kadriye COŞKUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU

EKİM 2024

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FİTOFARMASİ UZMANLIK EĞİTİMİ PROGRAMI**

**HAFİF ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS VULGARİS TANILI
OLGULARDA SARI KANTARON (*HYPERICUM PERFORATUM* L.)
YAĞININ TOPİKAL ETKİNLİĞİNİN ZEYTİNYAĞI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Kadriye COŞKUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU

Bu tez Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 20230601 proje numarası ile desteklenmiştir.

EKİM 2024

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Fitofarmasi programında Eczacılıkta Uzmanlık Öğrencisi olan Ecz. Kadriye Coşkun, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “HAFİF ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS VULGARİS TANILI OLGULARDA SARI KANTARON (*HYPERICUM PERFORATUM* L.) YAĞININ TOPIKAL ETKİNLİĞİNİN ZEYTİNYAĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tezini 07/10/2024 tarihinde aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Murat KARTAL**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Nur TAN
İstanbul Üniversitesi



Bütün güçlü kadınlara,

ÖNSÖZ

Fitofarmasi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmalarında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya rehberliği için,

Akademik gelişimime olan katkıları için Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde görev alan tüm değerli hocalarıma,

Klinik çalışmam süresince beni güler yüzüyle karşılayan, ilgiyle ve sabırla bana rehber ve yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK'e desteği ve öğrettikleri için,

Klinik çalışmama verdikleri destek için değerli hocam Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda sabır, anlayış, motivasyon kaynağım, tezimin etik kurul mimarı değerli çalışma arkadaşım Derya'ya,

Uzmanlık eğitimimde özellikle başlangıç dönemlerimin acemiliğini bütün tecrübe aktarımlarıyla atlatabildiğim değerli çalışma arkadaşım Melike'ye,

Desteklerini hissettiğim, tanıdığımı şükrettiğim ve eğitim sürecime renk ve güzellik katan çalışma arkadaşlarım Özge, Damla, Tuba, Betül, Berre, Şeyma, Halime ve Eda'ya, ayrıca ekibimize yeni katılan Vildan ve Eftal'e tüm içtenlikleri için,

Hayatımın her anında sevgi, sabır, emek ve özverilerini gördüğüm canım annem ve babama,

Her zorluğumda yanımda olan biricik kız kardeşlerime,

Yorulduğum zamanlarda gözlerine bakıp güçlendiğim canım kızlarım Nisan ve Rana'ya,

Ve, uzmanlığa başlama hikayem de dahil olmak üzere hayallerimin peşinde koşmamda beni her daim cesaretlendiren, umutlandıran kıymetli eşim Furkan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi sunuyorum.

Ekim 2024

Kadriye COŞKUN

BEYAN

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

Kadriye COŞKUN

İmza

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Psoriasis vulgaris.....	4
2.1.2. Tedavi.....	6
2.1.3. Topikal Tedavi	8
2.2. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	11
2.2.1. Tarihçesi ve yayılımı.....	12
2.2.2. Botanik özellikleri.....	12
2.2.3. Geleneksel kullanımı.....	13
2.2.4. Biyolojik aktif bileşenleri.....	15
2.2.5. Analitik çalışmalar	18
2.2.6. Preklinik çalışmalar.....	19
2.2.7. Klinik çalışmalar	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın türü ve amacı	23
3.2. Araştırmanın hipotezleri.....	23
3.3. Araştırmanın değişkenleri	23
3.4. Araştırmanın evreni ve örnekleme.....	23
3.5. Veri toplama formları.....	24
3.6. Araştırmanın uygulanması	25
3.6.1. Piyasadan sarı kantaron yağının ve zeytinyağının temin edilmesi ve analizi	25
3.6.2. Araştırmanın başlaması ve yürütülmesi	26
3.7. Araştırmanın yasal izinleri	27
3.8. İstatistiksel analiz	27

4. BULGULAR	28
4.1. Yağların Analizi.....	28
4.2. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	29
4.3. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	30
4.4. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	31
4.5. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	34
4.6. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Toplam PAŞİ Skorlarının Karşılaştırılması	40
4.7. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Fotoğraf Örnekleri.....	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
KAYNAKÇA	48
EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	70

KISALTMALAR LİSTESİ

BİTEM	: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Fitoterapi Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi
DGD	: Hekimin Global Değerlendirmesi
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
GC	: Gas Chromatography (Gaz Spektrometresi)
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
GETAT	: Geleneksel Tamamlayıcı Tıp
GMP	: Good Manufacturing Practices (İyi İmalat Uygulamaları)
HP	: <i>Hypericum perforatum</i>
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HPTLC	: High Performance Thin Layer Chromatography
IL	: İnterlökin
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
LC-MS	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
MAO-B	: Monoaminoksidaz-B
m-RNA	: Messenger RNA
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PUVA	: Psoralen Ultraviyole A
PV	: Psoriasis Vulgaris
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart sapma
Th	: T Helper (T Lenfosit Yardımcı Hücresi)
TLC	: Thin Layer Chromatography
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	: Ultraviyole

VYA : Vücut Yüzey Alanı
YPİTK : Yüksek Performans İnce Tabaka Kromatografisi
YPSK : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Psoriasis Vulgaris Hastalığında Tedavi.	7
Tablo 2.2: Psoriasis Hastalığında Topikal Tedavi Seçenekleri.	8
Tablo 2.3: <i>H. Perforatum</i> 'un Taksonomik Olarak Sınıflandırılması.	12
Tablo 4.1: Sarı Kantaron Yağındaki (20 mL) Hiperisin Analizi.....	28
Tablo 4.2: Sarı Kantaron Yağı (20 mL) Ve Zeytinyağındaki (20 mL) Yağ Asidi Bileşenleri Analizi.....	28
Tablo 4.3: Klinik Özellikler.	29
Tablo 4.3 (Devamı): Klinik Özellikler.	30
Tablo 4.4: Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması.	30
Tablo 4.4 (Devamı): Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5: Araştırma Öncesi Toplam Paşi Skoru Karşılaştırılması.	32
Tablo 4.6: Araştırma Öncesi Klinik Verilerin Karşılaştırılması (Baş Bölgesi).	32
Tablo 4.7: Araştırma Öncesi Klinik Verilerin Karşılaştırılması (Gövde Bölgesi).....	33
Tablo 4.8: Araştırma Öncesi Klinik Verilerin Karşılaştırılması (Kol Bölgesi).	33
Tablo 4.8 (Devamı): Araştırma Öncesi Klinik Verilerin Karşılaştırılması (Kol Bölgesi)....	34
Tablo 4.9: Araştırma Öncesi Klinik Verilerin Karşılaştırılması (Bacak Bölgesi).	34
Tablo 4.10: Araştırma Öncesi-Sonrası Düzey Değişimleri.....	35
Tablo 4.11: Araştırma Öncesi - Sonrası Klinik Veriler (Baş Bölgesi).....	36
Tablo 4.12: Araştırma Öncesi - Sonrası Klinik Veriler (Gövde Bölgesi).	36
Tablo 4.12 (Devamı): Araştırma Öncesi - Sonrası Klinik Veriler (Gövde Bölgesi).	37
Tablo 4.13: Araştırma Öncesi - Sonrası Klinik Veriler (Kol Bölgesi).....	37
Tablo 4.14: Araştırma Öncesi - Sonrası Klinik Veriler (Bacak Bölgesi).....	38
Tablo 4.15: Araştırma Öncesi - Sonrası Toplam Paşi Skoru Karşılaştırılması.	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Psoriasis Patogenezi.	4
Şekil 2.2: Dizde Kalın Skuamlı Plak ve Saçlı Deride Eritemli Skuamlı Plak.	5
Şekil 2.3: Sırtta Guttat Psöriasis ve Ayakta Palmoplantar Psoriasis.	5
Şekil 2.4: <i>H. Perforatum</i> Bitkisi.	11
Şekil 2.5: <i>H. Perforatum</i> Yaprakları.	13
Şekil 2.6: <i>H. Perforatum</i> Çiçeklerindeki Siyah Bezeler ve Kırmızı Sıvı.	13
Şekil 2.7: Sarı Kantaron Çayı Yağı ve Ekstresi.	15
Şekil 2.8: Hiperisin ($C_{30}H_{16}O_8$).	16
Şekil 2.9: Hiperforin ($C_{35}H_{52}O_4$).	17
Şekil 4.1: Sarı Kantaron Yağı Kullanan Hastalarda Baş Bölgesi Klinik Düzeylerinin Karşılaştırılması.	38
Şekil 4.2: Sarı Kantaron Yağı Kullanan Hastalarda Gövde Bölgesi Klinik Düzeylerinin Karşılaştırılması.	39
ŞEKİL 4.3: Sarı Kantaron Yağı Kullanan Hastalarda Kol Bölgesi Klinik Düzeylerinin Karşılaştırılması.	39
Şekil 4.4: Sarı Kantaron Yağı Kullanan Hastalarda Bacak Bölgesi Klinik Düzeylerinin Karşılaştırılması.	40
Şekil 4.5: Tedavi Öncesi PAŞİ.	41
Şekil 4.6: Tedavi Sonrası PAŞİ.	41
Şekil 4.7: Sarı Kantaron Yağı Öncesi / Sonrası.	42
Şekil 4.8: Zeytinyağı Öncesi / Zeytinyağı 4 Haftalık Kullanım / Sarı Kantaron Yağı 4 Haftalık Kullanım.	42
Şekil 4.9: Sarı Kantaron Yağı Öncesi / Sonrası.	42
Şekil 4.10: Sarı Kantaron Yağı Öncesi / Sonrası.	42

HAFİF ŞİDDETLİ PLAK TIP PSORİASİS VULGARİS TANILI OLGULARDA SARI KANTARON (*HYPERICUM PERFORATUM* L.) YAĞININ TOPIKAL ETKİNLİĞİNİN ZEYTİNYAĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu araştırma, hafif şiddetli plak tip Psoriasis vulgaris hastalarında sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağı kullanımının iyileşmeye olan etkisini ve hastalığı kontrol altında tutma becerisini değerlendirmek amacıyla tek kör randomize kontrollü klinik bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Kasım 2023-Mayıs 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 38 hasta dahil edilmiş olup randomizasyonla deney grubuna 19, kontrol grubuna 19 hasta olarak ayrılmıştır. Deney grubundaki hastaların psoriasis plaklarına sarı kantaron yağı, kontrol grubundaki hastaların psoriasis plaklarına ise zeytinyağı uygulanmıştır. Kullanılan sarı kantaron yağının içeriğindeki hiperisin miktarı UV spektrometresiyle tespit edilmiştir (0,076 mg/mL). Hastalık şiddetini belirlemek için PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) kullanılmıştır. Buna göre, psoriasis plaklarının eritem, endurasyon ve skuam skorları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS programıyla analiz edilmiştir.

Sarı kantaron yağı kullanan hastalarda PAŞİ skorlarının (alan, eritem, endurasyon, skuam) düzey değişimleri incelendiğinde, 13 hastanın plakları değerlendirilmiş ve skorlarda düşme gözlemlenmiştir. Araştırmamızda deney ve kontrol grubundaki hastaların araştırma öncesi ve sonrası PAŞİ skorları karşılaştırıldığında, zeytinyağı kullananlarda anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,779$), sarı kantaron yağı kullananlarda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$). Bu durum, sarı kantaron yağının hafif şiddetli plak tip psoriasis hastalarında iyileşmeye ve hastalığın kontrol altına alınmasına olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, poliklinik hastalarına dermatologlar tarafından adjuvan tedavi olarak sarı kantaron yağı reçete edilmesi önerilebilir. Geleneksel olarak kullanımı yaygın olan sarı kantaron yağının Sağlık Bakanlığı onaylı ürünlerinin piyasaya çıkmasının teşvik edilmesi ve farklı formülasyonlarıyla da (krem, merhem vs.) araştırmaların yapıp yeni kanıtlar ortaya konması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis vulgaris, PAŞİ, sarı kantaron yağı, *Hypericum perforatum* L., hiperisin

COMPARISON OF THE TOPICAL EFFECTIVENESS OF ST. JOHN'S WORT (*HYPERICUM PERFORATUM* L.) OIL WITH OLIVE OIL IN CASES DIAGNOSED WITH MILD PLAQUE TYPE PSORIASIS VULGARIS.

SUMMARY

This study was conducted as a single-blind randomized controlled experimental study to evaluate the effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) oil on healing and the ability to control the disease in patients with mild plaque-type psoriasis vulgaris.

The study was conducted with patients who applied to the Dermatology outpatient clinic of Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital between November 2023 and May 2024. A total of 38 patients were included in the study, and 19 patients were randomly assigned to the experimental group and 19 to the control group. St. John's wort oil was applied to the psoriasis plaques of the patients in the experimental group, and olive oil was applied to the psoriasis plaques of the patients in the control group. The amount of hypericin in the St. John's wort oil used was determined by UV spectrometry (0.076 mg/mL). PASI (Psoriasis Area Severity Index) was used to determine the severity of the disease. Accordingly, erythema, induration and squamation scores of the psoriasis plaques were evaluated before and after treatment. The obtained data were analyzed with the SPSS program.

When the changes in the PASI scores (area, erythema, induration, squama) in patients using St. John's Wort oil were examined, the plaques of 13 patients were evaluated and a decrease in the scores was observed. When the pre- and post-study PASI scores of the patients in the experimental and control groups were compared in our study, no significant difference was found in those using olive oil ($p=0.779$), while a significant difference was found in those using St. John's Wort oil ($p=0.016$). This showed that St. John's Wort oil had a positive effect on the improvement and control of the disease in patients with mild plaque psoriasis.

As a result, it can be recommended that dermatologists prescribe St. John's Wort oil as an adjuvant treatment for outpatient clinic patients. It can be recommended that the products approved by the Ministry of Health of St. John's Wort oil, which has a widespread traditional use, be promoted and that new evidence be presented by conducting research with its different formulations (cream, ointment, etc.).

Keywords: Psoriasis vulgaris, PASI, St. John's Wort oil, *Hypericum perforatum*, hypericin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, halk arasında ‘‘sedef hastalığı’’ olarak bilinen, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır [1]. Hastalığın toplumda görülme sıklığı % 1-3 dolaylarındadır. Psoriasis çok sayıda klinik görünümle ortaya çıkabilmekle birlikte; en sık görülen alt tipi Psoriasis vulgaris’tir. Hastalık klasik görünümünde sınırları belirgin, eritemli ve skuamlı plaklar ile karakterizedir. Vakaların büyük çoğunluğunda lezyonlar saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde ve simetrik olarak görülmektedir [2]. Hastalığın tedavisi klinik görünümüne göre değişmekte olup; hafif şiddetli olgularda daha çok topikal seçenekler ön plandayken, orta ve ağır şiddetli olgularda sistemik tedaviler önerilmektedir [3, 4]. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesinin düşmesi ve fizikososyal eksiklik nedeniyle etkili tedaviye ve hastalığın uzun süreli kontrolüne ihtiyaç vardır. Hastaların yalnız %25’i kendisine uygulanan tedavilerden memnun iken %50’den fazlası tedaviyi orta derecede yeterli ve %20’si ise az yeterli bulmaktadır [5]. Mevcut tedavilerin kronik kullanımdaki yan etkileri ve son yıllardaki kronik inflamatuvar hastalıklara olan bütüncül yaklaşımlar, bitkisel tedavi de dahil olmak üzere alternatif ve tamamlayıcı tedavilere olan ihtiyacı ve eğilimi artırmıştır.

Eski çağlardan beri hem geleneksel hem de modern tıp sistemlerinde pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan sarı kantaron bitkisi (*Hypericum perforatum* L.), içerdiği tıbbi özelliklerinden dolayı hem dünyada hem de ülkemizde halk hekimliğinde yanık ve yaraların iyileşmesini sağlamak için yaygın olarak kullanılan bir bitkidir [6]. Antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal ve fotosensitif özelliklerinin yanı sıra keratinositler üzerindeki antiproliferatif etkisi nedeniyle Psoriasis vulgaris de dahil olmak üzere çeşitli dermatolojik bozuklukların tedavisinde araştırılmıştır [7]. Bitkinin bu etkilerinden asıl sorumlu bileşiklerin naftodiantron türevi hiperisin ve floroglusin türevi hiperforin olduğu gösterilmiştir [8].

H. *perforatum*’un (HP) Psoriasis vulgaris hastalığındaki etkisi, içeriğindeki, T hücreleri üzerinde anti-inflamatuvar ve keratinositler üzerinde antiproliferatif olan ‘hiperforin’e bağlıdır. Ayrıca, yine içeriğindeki ‘hiperisin’in fotosensitif özelliği, psoriasisdeki fototerapi için uygun bir maddedir [9].

Bu araştırmanın amacı, literatürde yer alan bilgilere dayanarak hafif şiddetli plak tip Psoriasis vulgaris hastalarında alternatif olma potansiyeline sahip olan sarı kantaron yağının etkinliğini araştırmaktır. Literatürde daha önce etkinliği kanıtlanan etken maddelerin, çalışmada kullanılan preparattaki miktarlarını tespit etmek, topikal tedavideki etkinliğini araştırmak ve kontrol preparatıyla sonuçları karşılaştırmak hedeflenmektedir.

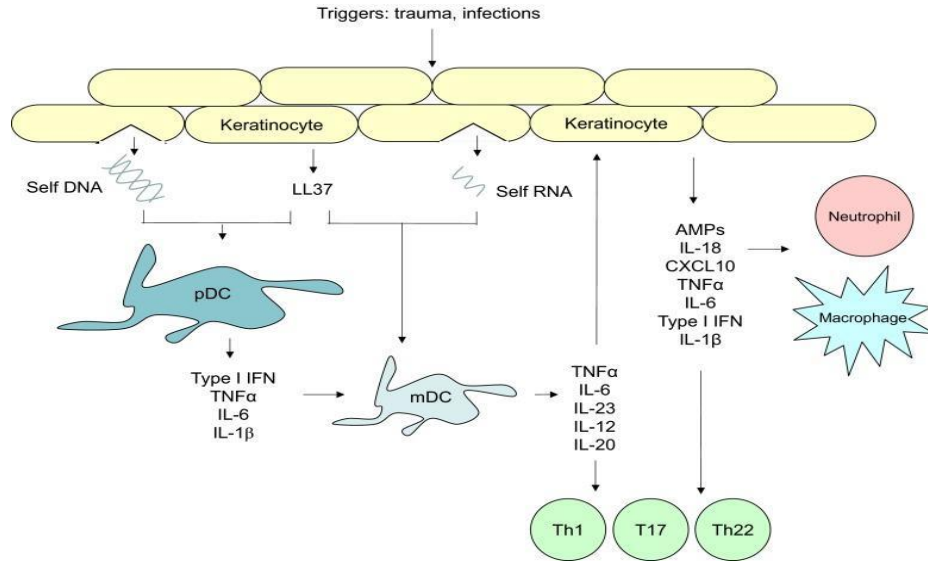


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e (MÖ 416-377) dayanmakta olup psoriasis terimini ilk kez Ferdinand von Hebra (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis Yunanca'da kaşıntılı hastalık anlamına gelen "psora" sözcüğünden türetilmiştir [10]. Psoriasis çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilen, sıklığı coğrafi etmenlere bağlı değişebilen dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Ülkemizde hastalığın sıklığı araştırılmış ve insidansı %1,3 olarak saptanmıştır [11]. Psoriasis tüm yaş gruplarında görülebilir ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Kadın ve erkek cinsiyeti eşit oranda etkilediği gözlemlenmiştir. Erkeklerle göre kadınlarda daha erken yaşta başlama eğilimindedir [12]. Psoriasisın ortaya çıkmasındaki genetik ve immünolojik faktörlerle ilgili araştırmalar sürmekte olup henüz nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler (travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, stres, sigara, alkol, endokrin) tetikleyici olmaktadır. Deri epidemisi ile immün sistem arasındaki patolojiler de hastalık oluşumuna sebep olmaktadır [13].

Psoriasiste, şiddetli enflamatuvar bileşenler ve anormal keratinosit farklılaşması ile görülen ve epidermal hiper proliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyon oluşur. İmmün sistem elemanları (keratinositler ve dentritik hücreler gibi) aktive olur, sonrasında özellikle deriye göçen T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşir. IL-12 ve IL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı yardımcı T hücreleri gelişir. TNF- α , IL-17 ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Adezyon molekülleri ile diğer mediatörlerin salgılanması enflamatuvar prosesin artmasına sebep olur. Böylece epidermal mikro apse oluşumu ile sonuçlanan nötrofil göçü ortaya çıkar. Artan proliferatif aktiviteyle ve keratinositlerin anormal olgunlaşmasıyla, psoriasis için karakteristik olan hiperkeratoz ve parakeratoz ortaya çıkar [14].



Şekil 2.1: Psoriasis patogenezi [15].

Psoriasis kliniği hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte çok sayıda klinik görünümle ortaya çıkabilmektedir. Başlıca psoriasis alt tipleri; plak tipi psoriasis, diğer adıyla Psoriasis vulgaris (PV), yaygın püstüler psoriasis, genital psoriasis, invers psoriasis, tırnak psoriasis ve eklem psoriasis (psoriatik artrit) olarak sınıflandırılabilir [16]. Plak tipi sedef hastalığı (PV) hastalığın en yaygın şeklidir ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur [1].

2.1.1. Psoriasis vulgaris

PV şu alt başlıklarda incelenir:

- ❖ Kronik plak psoriasis
- ❖ Guttat psoriasis
- ❖ Eritrodermik psoriasis
- ❖ Palmoplantar psoriasis

Kronik plak psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plakların üzerini kaplayan ve hastalığa adını veren sedef (gümüş) renginde skuamlarla karakterizedir. Skuamlar kurudur ve kazınınca dökülür [1]. Vakaların büyük çoğunluğunda lezyonlar saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde ve simetrik olarak görülmektedir. Guttat psoriasis, gövde üst yarısında ve ekstremitelerde görülen yağmur damlasına benzeyen papül ve küçük plaklar ile ayırt edilir. Eritrodermik psoriasis, plakların vücudun % 90'ından fazlasını kaplamasıdır. Palmoplantar psoriasis, avuç içi ve ayak tabanında plakların görüldüğü lokalize PV şeklidir [2].



Şekil 2.2: Dizde kalın skuamlı plak ve saçlı deride eritemli skuamlı plak.



Şekil 2.3: Sırtta guttat psöriasis ve ayakta palmoplantar psoriasis.

Psoriasis tanısı genellikle klinik bulgulara dayanmaktadır. Klinik özellikler ve hastalığa özgü fenomenler tanı koymaya yardımcıdır. Tanıyı kesinleştirmekte güç duyulan olgularda biyopsi ile histopatolojik incelemeye gerek duyulabilmektedir. Psoriasise özgü, tanıya yardımcı bir laboratuvar tetkiki yoktur [16].

Psoriasiste tedavi seçeneği belirlenmeden önce hastalık şiddetinin tespiti gerekmektedir. Bunun için geliştirilen skorlama sistemleri vardır. En sık kullanılan ölçekler, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) [Psoriasis Area and Severity Index (PASI)], hekimin global değerlendirmesi (DGD) [physicians global assessment (PGA)] ve tutulan vücut yüzey alanıdır (VYA) [body surface area, (BSA)] [17, 18]. Psöriasis ayrıca psikososyal açıdan da hastalar üzerinde birçok olumsuz etki ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle hastalığın doğrudan yaşam kalitesi üzerindeki etkisini de değerlendiren ölçekler kullanılabilmektedir. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) bu amaçla en sık kullanılan ölçeklerden birisidir [19].

Psoriasiste yukarıda bahsedilen ölçeklere göre hastalık şiddetinin sınıflandırması şu şekilde yapılmaktadır:

- ❖ $VYA \leq 10$ / $PA\dot{S}\dot{I} \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYK\dot{I} \leq 10$ olan, hafif şiddetli plak tip psoriasiste topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapi uygulanmaktadır.
- ❖ $VYA \leq 10$ / $PA\dot{S}\dot{I} \leq 10$ / $DGD > 2$ ve $DYK\dot{I} > 10$ olan, orta şiddetli psoriasiste fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır.
- ❖ $VYA > 10$ / $PA\dot{S}\dot{I} > 10$ / $DGD > 2$ ve $DYK\dot{I} > 10$ olan, orta-şiddetli plak psoriasisinde sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedaviler uygulanmaktadır [20].

Psoriasis hastalığı tedavisi indüksiyon ve idame fazı olarak iki aşamada uygulanır. İndüksiyon aşamasında plakların tamamen veya tamamına yakınının silinmesi, idame aşamasında ise bu iyileşmenin korunması hedeflenmektedir. Psoriasis tedavisinde en temel hedef $PA\dot{S}\dot{I}$ skorunda %50 değişim olması yani $PA\dot{S}\dot{I}50$ 'ye ulaşılmasıdır. $PA\dot{S}\dot{I}50$ 'ye ulaşamadığı durumlarda $DYK\dot{I}$ ne olursa olsun tedavi değiştirilmelidir. $DYK\dot{I}$ 'nde hedef en az 5 puan azalma olmasıdır. Bunun dışında kaşıntı, ağrı gibi semptomlardaki azalma, yaşam kalitesinin artması gibi tedavi başarısını belirleyen birçok faktör vardır [21].

2.1.2. Tedavi

Psoriasis tedavisi topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedavi olmak üzere 3 grup altında uygulanmaktadır. PV hastalığında uygulanan tedaviler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Psoriasis vulgaris hastalığında tedavi [22].

Topikal tedavi	Fototerapi
1. Salisilik asit 2. Nemlendiriciler 3. Katran 4. Antralin 5. Topikal Kortikosteroidler 6. D vitamini analogları 7. Takrolimus ve Pimekrolimus 8. Tazaroten	1. Ultraviyole B (Geniş ve dar bant) 2. Psoralen ve Ultraviyole A (Topikal ve sistemik) 3. Hedefe Yönelik Tedavi
Sistemik tedavi	
Geleneksel Tedaviler	Biyolojikler
1. Metotreksat 2. Siklosporin 3. Asitretin 4. Fumarik Asit 5. Apremilast	1. Tnf-α inhibitörleri (Etanercept, İnflksimab, Adalimumab, Sertolizumab Pegol) 2. IL-17 inhibitörleri (Sekukinumab, Iksekizumab, Brodalumab) 3. IL-23 inhibitörleri (Ustekinumab, Guselkumab, Rısankizumab, Tıldrakizumab) 4. Biyobenzerler

2.1.3. Topikal Tedavi

Psoriasis hastalarının %70-80'i bölgesel tutulum gösterirler ve yalnızca topikal tedavi uygulanmaktadır. Bu yüzden en yaygın tedavi topikal tedavidir. Ayrıca, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli plaklarda da kombine kullanılabilir. Bununla birlikte, yaygın tutulumlu şiddetli ve orta şiddetli psoriasis hastalarında sistemik tedaviler kullanılmalıdır. Hafif şiddetli psoriasis hastalarında (VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10), tek başına topikal tedavi etkili olmaktadır [20].

Psoriasisin topikal tedavisinde birinci seçenek ilaçlar, kortikosteroidler, D vitamini analogları, kalsipotriol-betametazon dipropionat, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleridir (Tablo 2.2). Diğer topikal tedavi seçenekleri salisilik asit, antralin ve nemlendiricilerdir. Antralin, günümüzde kullanılmamaktadır.

Tablo 2.2: Psoriasis hastalığında topikal tedavi seçenekleri [23].

Birinci Seçenek İlaçlar	Kortikosteroidler D vitamini analogları (Kalsipotriol) Kalsipotriol-Betametazon dipropionat Tazaroten Kalsinörin inhibitörleri
İkinci Seçenek İlaçlar	Salisilik asit Antralin
Destek Tedavi	Nemlendiriciler

2.1.3.1. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler birçok cilt hastalığında yaygın kullanılan önemli ajanlardır. Psoriasisin topikal tedavisinin temelini oluşturmaktadır ve sistemik tedavi alan şiddetli psoriasis hastalarında kombine olarak kullanılmaktadırlar [23].

Topikal kortikosteroidler hücreye girerek glukokortikoid reseptörüne bağlanırlar ve nükleusa taşıyırlar. Bu reseptör kompleksi spesifik mRNA ve protein sentezini gen aktivasyonu ya da inhibisyonuyla düzenler. Glukokortikoid reseptörü; nükleer faktör-

κB, aktivator protein 1 gibi transkripsiyon faktörleriyle etkileşir. Bu faktörler inflamatuvar cevapta majör rol alır [24, 25]. Bu olaylar prostaglandin ve diğer inflamasyon medyatörlerinin salıverilmesi ve sentezinin inhibisyonunu ve antiinflamatuvar proteinlerin salınmasının indüklenmesini sağlar. T-hücre aktivasyonu inhibe olur, endotelial hücre, granülositler, mast hücreleri ve Langerhans hücrelerinin işlevleri farklılaşır. Böylece epidermal hücre ve dermal fibroblast mitotik aktivitesi düşer [26, 27]. Anti-inflamatuvar etkilerinin yanı sıra, anti-proliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkilerinden dolayı psoriasis tedavisinde kullanılırlar. Dünya Sağlık Örgütü tarafından en düşük potent ve süper potent arasında 7 kategoriye ayrılmıştır. Temel olarak, tedavide ihtiyaç olan en düşük potent kortikosteroidin mümkün olduğu kadar kısa süre kullanılması gerekir. Yüz, genital bölge ve parmak aralarında düşük potent steroidler kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda hafif ve şiddetli psoriasisde topikal steroidlerin 2-4 hafta kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur. En sık görülen lokal yan etkiler stria, atrofi, purpura, folikülit ve telenjektazidir. Geniş tutulumlu psoriasis ve saçlı deri psoriasisinde kullanımında hipotalamohipofizer-adrenal aksta baskılanmaya yol açabilir. Nadiren Cushing sendromu ve kemikbaşı avasküler nekrozuna sebep olabilir. Göz çevresinde kullanımda göz içi basınçta artış, glokom ve katarakt gözlemlenmiştir. Sistemik yan etkiler açısından süper potent ve potent topikal steroidlerin >%20 vücut yüzey alanında veya 4 haftadan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Tedavi bitiminde doz düşürme, aralıklı kullanma ve steroid dışı bir ilaçla idame önerilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir [28].

2.1.3.2. D vitamini analogları

Psoriasis tedavisinde kullanılan sentetik D vitamini analogları, kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol'dür. Ülkemizde yalnızca kalsipotriol kullanılmaktadır. Keratinosit proliferasyonunu engelleyerek ve keratinosit farklılaşmasını artırır. Tedavide tek başlarına kullanılabilecekleri gibi, topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu daha etkili bulunmuştur. Hastalarda plak üzerinde veya çevresinde deride yanma, kaşıntı, eritem gibi geçici irritasyon bulguları görülebilir. Haftada >100 gr kullanımda hiperkalsemiye yol açabilir. Kalsiyum metabolizması bozukluklarında ve renal yetmezliklerde kontrendikedir [28].

2.1.3.3. Tazaroten

Topikal retinoid türevidir. Etkisi keratinosit çoğalması, farklılaşması ve pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunda down-regülasyonuna dayanır. Lokal yan etkileri eritem, kaşıntı ve yanma hissidir. Diğer topikal steroidlerle kombine edilerek yan etkiler azaltılabilir ve tedavi etkinliği artırılabilir. Gebelik kategorisi X'dir ve gebelikte kullanımı kontrendikedir [28].

2.1.3.4. Kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus proinflamatuar sitokinleri durdurur, T-hücreleri aracılığıyla kutanöz immün sistem üzerinden etki ederek epidermal hiperproliferasyonu azaltmaktadır [29]. Atopik dermatit tedavisinde onay almışlardır, ancak psoriasis gibi birçok inflamatuvar deri hastalıkları tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Özellikle yüz ve parmak arası bölgeleri etkileyen ince derilerde ve kortikosteroidlerin yan etkilerinden korunmak için, uzun süreli kullanımda ilk tercih edilecek topikal ajanlardır. Atrofi yapmazlar, bilinen belirli bir yan etkileri yoktur. Gebelik kategorisi C'dir [23].

2.1.3.5. Salisilik asit

Bilinen en eski keratolitik ilaçlardandır. Antik zamanlardan beri bitkisel tedavide kullanılan, söğüt kabuğundan elde edilen iki hidroksi benzoik asit içeren doğal bir bileşiktir. 1838 yılında tanımlanmış ve 1885 yılında büyük ölçeklerde üretilmeye başlanmıştır [30]. Topikal salisilik asit ilk olarak psoriasis plaklarındaki skuamlanmayı azaltır ve ikinci olarak stratum korneumda pH değerini azaltarak hidrasyon ve yumuşama sağlar. Bu yönleriyle diğer topikal ajanlarla birlikte kullanılır. Fotosensitif etkisinden dolayı fototerapiden önce kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca bakterisid ve bakteriyostatik etkinliği de vardır [31].

İrritan etkisinden dolayı mukozalar, genital bölge ve göz çevresinde kullanımından sakınmak gerekir [30].

2.1.3.6. Antralin

Antralin (1,8-dihydroxy-9-anthrone) Güney Amerika'da Araroba ağacının kabuğundan ekstrakte edilen bir hidrokarbondur [32, 33]. Tam olarak etki mekanizması açıklanamamakla birlikte T lenfosit aktivasyonunu engellediği ve

keratinosit proliferasyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Eritem, yanma, irritasyona sebep olmakla birlikte ciltte ve giysilerde renk değişikliği yapar. Ülkemizde üretilmemektedir sadece eczanelerde majistral kremleri yapılmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir [15].

2.1.3.7. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler psoriasiste tedaviye yardımcı adjuvan tedavi olarak sık kullanılır. Tedavide kullanılmasının amaçları deri üst tabakasının hidrasyonu, hiperkeratotik derinin deskuamasyonu, kaşıntının giderilmesi, deri bariyerinin onarımı, topikal olarak uygulanan ilaçların emilimlerinin artırılmasıdır [31]. Derinin üzerinde bir katman oluşturarak suyun buharlaşmasını engellerler. Ara dönemlerde kullanımı, deri kuruluşunu önleyerek hastalığın alevlenmelerini azaltır [34].

En sık kullanılanlar; sıvı parafin, vazelin ve mineral yağlardır [35]. Üre iyi tolere edilen ve güvenli bir topikal nemlendiricidir [36].

Genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen, irritan dermatit veya alerjik kişilerde kontakt dermatit gözlemlenebilir [37].

2.2. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.)



Şekil 2.4: *H. perforatum* bitkisi (http-1).

Sarı çiçeklerinden dolayı sarı kantaron bitkisi olarak bilinen HP, *Hypericum* türlerinin en yaygın olanıdır. Yöresel olarak mayasıl otu, bin bir delik otu yara otu, koyun kıran, püren, kan otu, kılıç otu, kuzu kıran olarak da adlandırılmaktadır. Sarı kantaron, dünyanda ılıman ve tropikal bölgeler boyunca, genelde yol kenarlarında, nehir kenarlarında, kayalık yerlerde, orman kenarlarında, çayırlarda, bakımsız tarlalarda,

kışı nemli, yazı kurak olan yerlerde yayılım gösterir [38]. Çok yıllık bir bitki olup Haziran-Eylül arası sarı çiçekler açar (Şekil 2.4).

2.2.1. Tarihçesi ve yayılımı

Sarı kantaron çeşitli hastalıkları tedavi etmek için Antik Yunanlılar zamanından beri kullanılmıştır [39]. Bitkinin zeytinyağında kırmızı renk alması nedeniyle mistik olarak şeytanlardan korunmak ve kötü ruhları kovmak inancı oluşmuştur. Bu yüzden ‘hypericum’ kelimesi Yunanca hiper (yukarıda) ve eikon (hayalet) kelimelerinden meydana gelir [39]. Sarı kantaronun İngilizcede St. John’s Wort olarak isimlendirilmesinin sebebi, Hristiyanlıkta aziz St. John’un (John the Baptist) doğduğu Haziran ayında altın sarı çiçeklerinin açmasıdır [40]. Asya, batı Avrupa ve kuzey Afrika’da doğal olarak dağılım göstermektedir [41]. Ülkemizde Akdeniz, Karadeniz, Marmara, Ege, Orta-Doğu Anadolu, ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yetişmektedir [42]. Günümüzde Rusya, Çin ve Sibiry gibi ülkelerde ve dünyanın farklı bölgelerinde bitkinin tarımı yapılmaktadır [43].

2.2.2. Botanik özellikleri

Hypericum cinsi, Hypericaceae familyasına aittir. 400’ü aşkın tür sayısı ile familyanın en geniş türünü oluşturmaktadır. HP, Hypericum cinsinin 400 kadar türünden biridir [44].

Tablo 2.3: *H. perforatum*’un taksonomik olarak sınıflandırılması (http-2).

Bölüm (Division)	Magnoliophyta
Sınıf (Class)	Magnoliopsida
Altsınıf (Subclass)	Dilleniidae
Takım (Order)	Theales
Aile (Family)	Clusiaceae
Cins (Genus)	Hypericum
Tür (Species)	<i>Hypericum perforatum</i> L.

HP'un botanik özellikleri şöyledir: Yapraklar; basit ve oppozit, bazen alternattır, doğrusal ya da eliptik-dikdörtgen, 5-35 mm boyutunda, oval/mızrak biçiminde, sesil ve yarısaydam noktalıdır. Stipula yoktur. Çiçeklerde; petaller altın sarısı renklidir ve 5 parçalıdır, kenarları siyah benekli bezeler ile kaplıdır, aktinomorf ve hermafrodittir. Petallerin sayısı 4-12 adet arasında değişir. Sepaller periant, dekussattır ve 2-6 adet arasındadır. Çok stamenlidir. Ginekeum; sinkarptır, tek bir pistil ve ovaryumdan oluşur, pistil çok sayıda karpelden oluşur, ovaryum çok sayıda lokulus taşır. Meyve; drupa tipinde ya da lokulusit veya septisit kapsül tipindedir [45, 46].

Yaprakların üstünde ışığa tutulduğunda görülebilen ve yaprağa delik görünümü veren yarı saydam gözenekler vardır (Şekil 2.5). Bitkinin latince adındaki perforatum kelimesi gözenekli anlamına gelmektedir ve adını bu gözeneklerden almaktadır. Yaprakların delik görünümünden dolayı bazı yörelerde bitkiye binbirdelik otu denmektedir. Çiçek kenarlarında yoğun olarak bulunan siyah bezeler elle ovulduğunda kırmızı renkli bir sıvı açığa çıkar, bu yüzden bazı bölgelerde bitkiye kan otu denmektedir. (Şekil 2.6). Bu siyah bezelerde hiperisin maddesi bulunur ve fazla tüketildiğinde ciltte ışığa aşırı duyarlılık oluşturur [47].



Şekil 2.5: *H. perforatum* yaprakları.



Şekil 2.6: *H. perforatum* çiçeklerindeki siyah bezeler ve kırmızı sıvı.

2.2.3. Geleneksel kullanımı

HP, geleneksel Çin tıbbı, İslam tıbbı ve Yunan tıbbı dahil olmak üzere farklı geleneksel tıp sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [48]. Geleneksel Çin

tıbbında, yanık, yara ve morluklar, hematemez, hemoptizi, metroraji, menstruasyon düzensizliği, travmatik kanama, sarılık, akut mastit, boğaz ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, gözde şişlik ve ağrı, çiban ağrısı, romatizmal artrit için kullanılmıştır [49].

Yunan tıbbında, Dioscorides, Theophrastus ve Galen gibi Yunan hekimleri tarafından yılan veya sürüngen ısırıkları, mide-bağırsak sorunları, menstrüasyon ağrıları, melankoli, depresyon, ülserler, yüzeysel yaralar, yanıklar, siyatikte ve yağı ise cerrahlar tarafından yaraları ve morlukları iyileştirmek için kullanılmıştır [50, 51].

Geleneksel İslam tıbbında İbn Sina, Razi, Şirazi, İbn Baytar gibi hekimler tarafından yara, yanık ve morluklar için kullanılmıştır [52]. Avicenna olarak bilinen İbn Sina, üzüm suyunda dekoksiyon hazırlamış ve siyatik için 40 gün boyunca reçete etmiştir [53]. Zeytinyağı ile yapılan lapanın topikal uygulaması ense eğriliğinde kullanılmıştır. Diüretik, emenagog, sıtmada ateş düşürücü, antispazmodik, anti gut ve anti hemoroid olarak, sarılık, polidipsi, ödem, böbrek taşı ve kürtajin başlatılmasında kullanılmıştır [48]. Tarih boyunca insanlar sarı kantaronu ruhsal sıkıntı, hafif depresyon, yorgunluk ve bitkinlik tedavisi için kullanmışlardır. Bitkinin ekstreleri, depresyonu yatıştırmada doğal terapötik ajanlar arasında öne çıkar [54]. Günümüzde birçok Avrupa ülkesinde geleneksel olarak yara, yanık ve nevraljilerde kullanılmaktadır [55]. Ülkemizde geleneksel olarak halk arasında zeytinyağı maserasyonu olarak yaralarda ve yanıklarında haricen kullanılır [56]. Ayrıca ekstraktı depresyon, ülser, hemoroit, gastrit, idrar yolu enfeksiyonu, diyabet, nevralji, kalp hastalıkları gibi birçok hastalığa karşı tedavi edici olarak kullanılmaktadır [57]. Dünya Sağlık Örgütü monografilerine göre, klinik verilerle desteklenen kullanımlar, hafif ve orta dereceli depresif dönemlerin semptomatik tedavisidir. Farmakopelerde bildirilen kullanımlar ciltteki yara, yanık, ülser ve viral enfeksiyonların tedavisindeki kullanımıdır. Halk hekimliğinde açıklanan, deneysel veya klinik verilerle desteklenmeyen kullanımlar ise; bronş ve ürogenital sistem iltihabının tedavisinde antiflojistik ajan olarak, safra bozuklukları, mesane tahrişi, soğuk algınlığı, diyabet, hazımsızlık, hemoroit, nevralji, migren, siyatik, ülser tedavisinde ve diüretik, emenagog ve antimalaryal ajan olarak kullanımlarıdır [58].



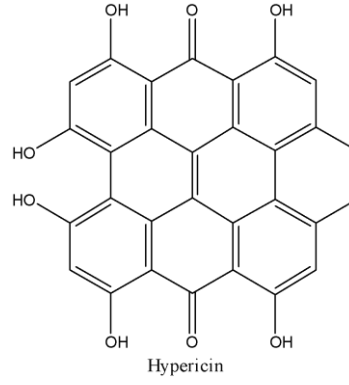
Şekil 2.7: Sarı kantaron çayı yağı ve ekstresi.

2.2.4. Biyolojik aktif bileşenleri

HP'un tıbbi etkiden sorumlu aktif bileşenleri naftodiantronlar, floroglusinoller ve flavanoitlerdir. Ayrıca diğer içerdiği sekonder metabolitler, uçucu yağlar, tanenler, organik asitler ve aminoasitler ve diğer bileşiklerdir [59]. Bu bileşenlerin bitkideki miktarları yetiştiği bölgeye, o bölgedeki iklime, güneş ışınlarına, toplandığı zamana bağlı olarak değişir [60, 61].

2.2.4.1. Naftodiantronlar

HP'un çiçek ve tomurcuklarında bulunan naftodiantronlar, bitkiye kırmızı rengini veren bileşiklerdir. Aynı zamanda bitkinin fototoksik özelliğinden sorumludur. En önemlisi hiperisin bileşiği olmakla birlikte diğer bileşikler, psödohiperisin, siklopsödohiperisin, izohiperisin, protohiperisin, psodöprotohiperisindir [62]. Hiperisin bitkinin biyolojik aktif maddelerinden biridir. Bitki çiçek ve yapraklarında bulunan siyah bezeler ovulduğunda kırmızı rengin açığa çıkmasının sebebi hiperisin içeriğidir (Şekil 2.5, Şekil 2.6). Bitkide bulunan toplam hiperisin miktarı % 0,06–0,4 oranındadır (EMA, 2009). Bununla birlikte bu oran daha çok bitki genotipiyle ilgili olup hasat zamanına ve bitkinin biçim yüksekliğine göre değişebilmektedir [63, 64]. Hiperisin birçok organik çözücünde çözünmezken alkali sulu çözücülerde kırmızı fluoresanslı çözelti verecek şekilde çözünür. pH<11.5 iken çözelti rengi kırmızı, pH>11.5 iken çözelti rengi yeşildir [65].

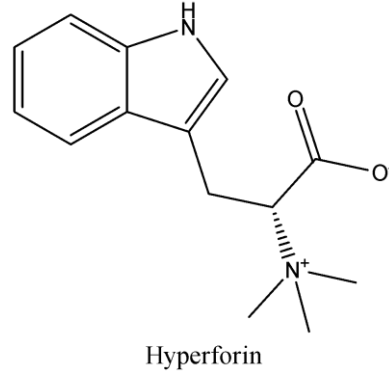


Şekil 2.8: Hiperisin ($C_{30}H_{16}O_8$)

Yapılan çalışmalarda hiperisinin birçok farmakolojik etkisi ortaya çıkarılmıştır. Bunlara göre hiperisinin antiviral [66, 67], antidepresan [68], antiinflamatuvar [69] ve fotosensitivite [70] etkileri vardır.

2.2.4.2. Floroglusinoller

HP 'un çiçek ve yapraklarında bulunan floroglusinol türevlerinin bilinenleri hiperforin, furohiperforin ve adhiperforin olmak üzere diğer türevleri furanohiperforin, hiperozid ve lősosianindir [60, 71]. Bitkinin biyolojik aktif bileşiklerinden biri hiperforindir. Bitkide bulunma oranı bitki yaşına bağlı olmakla birlikte %0,2-4 oranındadır (EMA,2009). Hiperforin oksitlenmeye çok açık olduğu için birçok çözücünde kararsız yapıdadır [72]. Azot atmosferinde dayanıklılığı korunabilir ve yanındaki antioksidan maddelerle birlikte bozulmadan kalır [73]. Kararsız yapısı uzun yıllar çalışma yapmayı kısıtlamış ve yeni yöntemler geliştirilmiştir. Hiperforin sadece HP'a özgü bir bileşik olup lipofilik yapısından dolayı merkezi sinir sistemine etki etmesi beklenir [74]. Hiperforinin birçok farmakolojik etkisi yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Buna göre antibakteriyel, yara iyileştirici [75-77], antidepresan [78], antikanser [79] ve antimalaryal [80] etkileri vardır.



Şekil 2.9: Hiperforin (C₃₅H₅₂O₄)

2.2.4.3. Flavonoitler

Flavonoitler, HP'un çiçek ve yapraklarında bulunan sarı renkli bileşikler olup bunlar kemferol, luteolin, mirsetin, kersetindir. Hiperin, amentoflavon kersitrin, izokersitrin, luteolin ve rutin ise bitkide bulunan flavonol glikozitleridir [70]. Bitkide bulunan flavonoitlerden kersetin ve rutin antidepresan [81] iken, amentoflavon sedatif [82] etkilidir.

2.2.4.4. Uçucu yağlar

HP'un kurutulmuş çiçekli dal uçlarından veya toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlar, bitkide % 0,1 ile % 0,25 oranında bulunur (EMA, 2009). Bitkide bulunan uçucu yağ bileşiminde α ve β -pinen, limonen, β -mirsen, α -selinen, β -selinen, β -karyofilen, α -verbenol, n-dekan, 2-metil oktan, n-nonan, n-tetradekanol, n-undekan, 2-metil-dekan, 2-metil-dodekan, β -farnesen, geraniol, germakren D, humulen gibi terpenler vardır [60, 83, 84]. Bitkide bulunan uçucu yağlar, sedatif [85, 86], antifungal ve antibakteriyel [62] etkilerden sorumludurlar.

2.2.4.5. Tanenler

Tanenler HP'un sapında, yapraklarında ve meyvelerinde bulunurlar [87]. Yara iyi edici etkiden sorumludurlar. Ayrıca vazokonstrüktör, antidiyareik ve antioksidan etkileri vardır [60, 88].

2.2.4.6. Aminoasitler

HP'un çiçek ve yapraklarında bulunan aminoasitler GABA, glutamin, ornitin, sistein, lizin, lösin, prolin ve tironindir [60, 87].

2.2.4.7. Organik asitler

Fenolik karboksilik asitler olan klorojenik, ferulik, izoferulik, kafeik, gentisik ve p-kumarik asit HP'da bulunan organik asitlerdir [60]. Bunlar antiviral, kardiyotonik ve antibakteriyel [89], ayrıca yara iyi edici [90] etkilidir. Ek olarak nikotinik, palmitik, miristik, isovalerianik ve stearik asitler de bileşiminde bulunur [60].

2.2.4.8. Proantosiyanidinler ve prosiyanidinler

HP'un meyvelerinde, saplarında ve yapraklarında bulunan proantosiyanidinler ve prosiyanidinler, kateşin ve kateşinin polimerleri ve epikateşindir [60, 87]. Bunlar antioksidan etkilidir [88].

2.2.4.9. Fitoöstrojenler

Genistein ve β -sitosterol, HP'da bulunan fitoöstrojenlerdir ve hipolipidemik etkilidir [60, 88].

2.2.4.10. Kumarinler

Umbelliferon ve skopoletin HP'da bulunan kumarinlerdir. MAO-B inhibitörü olarak etki göstermektedir [60]. Ayrıca umbelliferonun antienflamatuar [91] ve analjezik [82] etkisi vardır.

2.2.4.11. Ksanton türevleri

HP'un çiçeklerinde ve köklerinde bulunan ksanton noratirioldür [60, 87]. Noratiriol antibakteriyel, antiviral, antidepresan, kardiyotonik ve diüretik etkilidir [89, 92, 93].

2.2.4.12. Diğerleri

HP'da bulunan epoksantofiller yanık iyileştirici etkileri olan bileşiklerdir. Ayrıca bitkinin bileşiminde bulunan ve antioksidan etkili olan karotenoitler şunlardır: lutein, luteoksantin, violaksantin, cis-tiroliksantin, tirolikromon, filofabin. Bitkideki diğer bileşikler ise kolin, pektin, vitamin C'dir [60].

2.2.5. Analitik çalışmalar

HP'un tanımlanmasında ve kalitesinin belirlenmesinde şu analitik yöntemler uygulanmaktadır:

- ❖ Ultraviyole (UV) Spektrometresi

- ❖ İnce Tabaka Kromatografisi (İTK/Thin layer Chromatography/TLC)
- ❖ Yüksek Performans İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK/High Performance Thin layer Chromatography/HPTLC)
- ❖ Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/LC-MS)
- ❖ Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK/High Performance Liquid Chromatography/HPLC)
- ❖ Gaz Spektrometresi (Gas Chromatography/GC)
- ❖ Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi (Gas Chromatography-Mass Spectrometry/GC-MS)

UV Spektrometresi doğal ürünleri analiz etmek için kullanılan bir tekniktir. HP'daki bileşenlerin belirli dalga boylarında absorbe ettikleri UV ışığa göre tespit edilebilir. Absorbe ettikleri ışığın hacmine göre ise, bileşenlerin konsantrasyonları belirlenebilir [94]. TLC ve HPTLC bitkisel ekstratlarda bileşenleri ayırmak ve tanımlamak için kullanılan tekniklerdir [95]. Cam bir plaka üzerine ince bir adsorban kaplanmış olan TLC'de, adsorban üzerine birkaç numune damlatılarak ayırma işlemi yapılır. TLC'nin daha gelişmiş türevi olan HPTLC, daha iyi çözünürlük ve hassasiyet sağlar [96]. LC-MS, LC'nin fiziksel ayırma ve MS'nin kütle analizi becerilerini birleştiren bir tekniktir. Sıvı kromatografisindeki prensip, numune için uygun bir çözücü kullanılması, mobil faz olarak adlandırılan bu karışımın sabit faz adı verilen kolona enjekte edilmesi, basınç uygulanarak hareket ettirilmesi ve dedektör olarak kütle spektrometresinin kullanılmasıdır. Kütle spektrometresindeki prensip ise, yüklü partikülleri kütle/yük oranına göre ayırmaktır [97]. HPLC, daha geniş bileşen yelpazesine sahip olup aktif içerikleri tespit etmede önemli bir tekniktir. GC, özellikle uçucu bileşenlerin ayrılması için tercih edilen bir tekniktir. Bu tekniğin farkı, sıvı halde verilen numunenin sıcaklıkla gaz fazına dönüşmesinin sağlanmasıdır. GC-MS tekniğinde GC ile bileşenlerin ayrılması sağlanırken MS ile bileşenler niceliksel olarak tespit edilebilir [98].

2.2.6. Preklinik çalışmalar

Bu bölümde *invivo* çalışmalara yer verilmiştir.

2.2.6.1. Santral sinir sistemi üzerinde yapılan çalışmalar

Yapılan çalışmalarda HP'un standardize ekstresinin oral uygulandığı sıçanlarda aksiyolitik ve antipanic etkisi gösterilmiştir [99-101].

HP'un antiepileptik aktivitesi etanollü ekstresinin sulu fraksiyonu tavşanlara kas içi uygulanarak gözlemlenmiştir [102]. Yapılan bir çalışmada HP'un etanollü ekstresinin oral yolla uygulandığı sıçanlarda doza bağlı antidepresan etki gözlemlenmiştir [103]. Başka bir çalışmada *Hypericum* ekstresi sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanmış ve antidepresan etki kanıtlanmıştır [104-106]. Yine HP ekstresinin sıçanlara oral yolla uygulandığı bir başka çalışmada uzun dönem etki ile depresyon patolojisini ve nörotransmitter düzeylerini düzenlediği gösterilmiştir [107]. HP ekstresi, fare ve sıçanlarda yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda, sentetik antidepresan ajanlarla kıyaslandığında, hafif depresyon vakalarında oldukça etkili bulunmuştur [108, 109].

HP'un sulu ve etanollü ekstrelerinin antikonvülzan etkileri araştırılmış ve farelere intraperitoneal yolla uygulanmasında ilk konvülsiyon atağını önlediği gözlemlenmiştir [110].

Yapılan diğer bir çalışmada sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanan HP ekstresinin alkol bağımlılığını azaltıcı etkisi imipramin ve fluoksetinle karşılaştırılarak gösterilmiştir [104]. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda alkolizm tedavisinde HP'un antidepresan etkisinin rolü olabileceği yorumlanmıştır [111, 112].

HP'un standardize ekstresinin nootropik etkisinin sıçanlar üzerinde gözlemlenmesi için yapılan bir çalışmada, doza bağımlı olarak, ekstrenin nootropik etkisinin pirasetamla karşılaştırılabilir olduğu tespit edilmiştir [113].

HP'un ekstresinin farelere intraperitoneal yolla akut uygulanmasıyla yapılan bir çalışmada ekstrenin demans kaynaklı depresyonda ve hafızanın düzenlenmesinde antikolinergik yan etki meydana getirmeksizin kullanılabileceği belirlenmiştir [114].

2.2.6.1. Antikanser etki üzerinde yapılan çalışmalar

Yapılan bir çalışmada HP ekstresi 25 gün boyunca kanserli farelere intraperitoneal yolla uygulanmış ve tümör gelişimin %70 oranında azaldığı kanıtlanmıştır [115]. Başka bir çalışmada hiperforinin paklitakselle karşılaştırmalı olarak gözlemlendiği ve toksik etki

meydana gelmeden antiproliferatif etki gösterdiği ve böylece metastazı önlediği tespit edilmiştir [116].

2.2.6.1. Endokrin sistem üzerinde yapılan çalışmalar

HP'un erkek sıçanlara oral yolla 15 gün boyunca verildiği bir çalışmada prolaktin salınımının inhibe olduğu gözlemlenmiştir [117]. Bromokriptinle kombine edilmiş HP ekstresi parkinson oluşturulmuş farelere oral yolla uygulanmış ve dopamin seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır [118].

2.2.6.1. Gastrointestinal sistem üzerinde yapılan çalışmalar

HP'un etanollü ekstresinin ülserli sıçanlar üzerinde doza bağımlı olarak kuvvetli antiülserojenik etkisi kanıtlanmıştır [119]. Bir çalışmada irinotekan nedenli diyaredeki etkisi için sıçanlara oral yolla uygulanmış ve bağırsaklardaki lezyonları iyileştirmiştir [120].

2.2.6.1. Antioksidan etki üzerinde yapılan çalışmalar

HP'un çeşitli dozlarının skopolamin uygulanarak oksidatif stres oluşturulan sıçanlardaki antioksidan etkisi araştırılmış ve beyin malondialdehit ve glutatyon düzeylerini değiştirerek antioksidan etki ortaya çıkardığı belirlenmiştir [121].

2.2.6.1. Antienflamatuar etki üzerinde yapılan çalışmalar

Yapılan bir çalışmada karagen kaynaklı akciğer hasarı oluşturulmuş erkek farelere oral yolla uygulanan HP ekstresinin antienflamatuvar etkisi araştırılmış ve yangı parametrelerinin inhibe olduğu, akut yangı oluşumunun engellendiği tespit edilmiştir [122].

2.2.6.1. Dermatolojik sistem üzerinde yapılan çalışmalar

İki ayrı deney modeli uygulanarak yapılan bir çalışmada bir grup sıçana eksizyon yarası oluşturulmuş ve HP ekstreleri % 5'lik ve % 10'luk oranında basit merhemde formüle edilerek günde 1 kez yaralar iyileşene kadar uygulanmıştır. Diğer gruba ise eksizyon yarası oluşturulmuş ve aynı merhem 9 gün boyunca günde 2 kez uygulanmıştır. Kontrol olarak nitrofurazon merheminin kullanıldığı her iki deney modelinde de başarılı sonuçlar alınmıştır [56].

2.2.7. Klinik alışmalar

1990 yılından bu yana depresyon hastaları üzerinde çift kr ve kontrollü çalışmalar yapılmıştır. %50 veya %60 etanol ile hazırlanan HP ekstreleri kullanılmış ve günlük uygulanan dozlar 300-1050 mg arasında değişmiştir. Bu çalışmalarda imipramin ve fluoksetinle kıyaslandığında kayda değer derecede etkili bulunmuştur. Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, HP'un tedavideki dozunun önemli olduğu, basit depresyonda 300 mg/gün, daha şiddetli depresyonda ise 500/1000 mg/gün ekstre dozunun uygulanması gerektiği vurgulanmıştır [123]. Yapılan bir çalışmada HP ekstresinin depresyonda en az SSRI grubu antidepresanlar kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır [124].

2006 yılında Randlov ve arkadaşları tarafından HP'un minör depresif sendromlar ve melankoli tedavisi üzerindeki etkisi çift kr ve plasebo kontrollü çalışma ile değerlendirmişler ve HP 'un etkisi klinik açıdan anlamlı bulunmuştur [125].

Bütün bu çalışmalara karşılık HP'un kullanımının bazı sakıncaları yapılan klinik çalışmalarla vurgulanmıştır. Bunlara göre, HP'un depresyonlu hastalarda manik ruh hali oluşturduğu [126], yapılan çalışmaların etkiye yönelik olup güvenirliğinin yeterince araştırılmadığı [127], hastaların bilgilendirilmeden HP 'u bilinçsiz ve yaygın kullanımlarının risk oluşturabileceği ve bir klinik çalışmada da antidepresan etkinin plasebo etki olabileceği [128] belirtilmiştir.

Lavagna ve arkadaşları, HP (%70) ve *Calendula arvensis* L. (%30) yağlı ekstrelerinin karışımının sezaryen yaralarının tedavisindeki etkilerini araştırmışlardır. Sezaryen yarası olan 24 kadın iki gruba ayrılarak deney grubuna günde 2 kez 16 gün boyunca yağlı karışım uygulanırken, kontrol grubuna buğday yağı uygulanmıştır. Deney grubunun yara alanında % 37,6 oranında küçülme görülürken, kontrol grubunun yara alanında % 15,83 oranında küçülme grlmştur [129].

Bizim çalışmamızı da ilgilendiren tek kr pilot bir çalışmada, hafif plak psoriasis hastalığı olan 10 hastaya HP merhemi 4 hafta kullandırılmış ve PAşİ değerlerinde önemli lde azalma grlmştur [9]. Devamı niteliğindeki çift kör, plasebo kontrollü bir pilot alışma; Vücudun her iki yanında hafif ila orta şiddette plak tipi sedef hastalığı olan 20 hastaya HP merhemi 4 hafta kullandırılmış, PAşİ değerlerinde ve ayrıca dermis, endotel hücreleri ve dendrit hücrelerindeki TNF- konsantrasyonlarında önemli lde azalma grlmştur [130].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın türü ve amacı

Bu araştırma, hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının topikal etkinliğinin zeytinyağı ile karşılaştırılması amacıyla tek kör randomize kontrollü deneysel bir araştırma olarak tasarlandı ve uygulandı.

3.2. Araştırmanın hipotezleri

1. Hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının hastalığın iyileşmesi ve kontrol altına alınmasında olumlu etkisi vardır.
2. Hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının tek başına kullanımının zeytinyağının tek başına kullanımıyla arasında plakların iyileşmesi ve kontrol altına alınması bakımından fark vardır.

3.3. Araştırmanın değişkenleri

Bağımlı değişkenler: Hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgular

Bağımsız değişkenler: Analizi yapılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının topikal olarak plaklar üzerine uygulanması ve analizi yapılan zeytinyağının topikal olarak plaklar üzerine uygulanması

Kontrollü değişkenler: Hastaların yaşı, toplam PAŞİ skoru, hastaların topikal tedaviye uygun olması

3.4. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Araştırmamız Ekim 2023-Haziran 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve hafif şiddetli plak tip PV tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 38 hasta alındı. Örneklem sayısı belirlenirken Power analizi (G*Power 3.1.9.2) sonucunda daha önceki çalışmalar referans alındığında, %80 güç için %95 güven düzeyinde ortalamalar arası fark 0.7

birim, standart sapma 0.74 olarak alındığında minimum örneklem sayısı her bir grup için 19, toplam 38 olarak hesaplanmıştır.

Dahil edilme kriterleri :

- ❖ Araştırmaya katılmaya istekli ve gönüllü olmak
- ❖ Aydınlatılmış onam vermek
- ❖ Hafif şiddetli plak tip PV tanısı almış olmak
- ❖ 18-65 yaş aralığında olmak

Dışlanma kriterleri :

- ❖ Halen veya araştırma süreci içerisinde topikal veya oral kortikosteroid tedavisi almak
- ❖ Araştırma süreci içerisinde PUVA uygulanacak olmak
- ❖ Gebelik ve emzirme süreci devam ediyor olmak
- ❖ 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak

Hastalar çalışma grubu ve kontrol grubu olarak randomizasyon ile ayrıldı. Bunun için <http://stattrek.com/statistics/random-numbergenerator.aspx> internet sitesinden faydalanıldı. İki grup için iki ayrı sütun oluşturularak sayıların ataması yapıldı. Hastalara 1'den başlayarak numara verildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan ilk 38 hasta araştırmaya alındı.

3.5. Veri toplama formları

Olgu rapor formu: Araştırmacı tarafından literatür bilgisi doğrultusunda bireysel özellikler ve psoriasis hastalığı ve tedavisi ile ilişkisi olabileceği düşünülen faktörler dikkate alınarak oluşturulan formda hastanın yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleği, sigara kullanımı, kronik hastalık durumu, ilaç kullanımı, alerji durumu, bitkisel ürün kullanım durumu gibi bilgiler yer almaktadır.

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ): PAŞİ, 1978'den beri plak psoriasis şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılır, hemen tüm ilaç araştırmalarında da sıklıkla yararlanılır. PAŞİ hesaplanması için dört vücut bölgesi, baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler için plakların 0-4 arasında derecelendirilen eritem, endurasyon ve deskuamasyon verileri toplanır ve bu değer tutulan alan puanı ile (0-6) çarpılır. Çıkan sonuç ise, o bölgenin ağırlık katsayısı ile çarpılır. Her bir anatomik bölge için hesaplanan veriler toplanarak toplam PAŞİ skoru belirlenir. Toplam PAŞİ

skoru 0-72 arasında değişir[16]. Öğrenmesi ve uygulaması zor olmamakla birlikte zaman alabilir. Günümüzde internet bağlantısı kullanılarak kolaylıkla ve hızlı bir biçimde hesaplanabilir (Şekil 4.1). PAŞİ skorunda minimum hedef %50 azalma ile elde edilmektedir.

Şekil 3.1: PAŞİ skoru hesaplama (http-3).

Araştırmaya toplam PAŞİ skoru ≤ 10 olan hastalar dahil edildi.

3.6. Araştırmanın uygulanması

3.6.1. Piyasadan sarı kantaron yağının ve zeytinyağının temin edilmesi ve analizi

Araştırmamızda kullandığımız sarı kantaron yağı Helvacızade Gıda İlaç Kimya San. A.Ş. tarafından GMP (Good Manufacturing Practices / İyi İmalat Uygulamaları) sertifikalı laboratuvarında üretilmiş olan (Ek A), Zade vital markalı, Tarım Bakanlığı onaylı bir üründür. Maserasyon olarak adlandırılan yöntemle gerçekleştirilmekte olup bu amaçla zeytinyağından faydalanılmaktadır. Sarı kantaron bitkisinin toprak üstü kısımları topraktan 5 cm üzeri olacak şekilde toplanır. 2-3 cm uzunluklara parçalanarak saf zeytinyağı içeren bir kavanoz içine konulup (1:5 oranında) 4-6 hafta arasında belirli aralıklarla çalkalanarak güneş ışığı altında bekletilir. Bu süre sonunda tülbent veya pamuk yardımıyla süzülür. Kahverengi renkli bir şişeye aktarılıp saklanır. 20 ml'lik damlalıklı cam şişelerde sunulmaktadır.

Araştırmamızda kullandığımız zeytinyağı Mestar İnşaat ve Gıda Sanayi Ticaret Limited Şirketi tarafından üretilmiş olan Cansızzade Bitkisel Yağlar markalı üründür. Soğuk pres (soğuk sıkım) yöntemi ile üretilmiştir. Bu işlem, mekanik ısı uygulaması

olmadan ve kimyasal çözücü kullanmadan preslenerek elde edilen yağın yalnızca filtrelmesi ve şişelenmesi işlemidir. 20 ml’lik kahverengi damlalıklı cam şişelerde sunulmaktadır.

Sarı kantaron yağı ve zeytinyağı içerik analizi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Fitoterapi Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (BİTEM) ‘de yapılmıştır. Sarı kantaron yağındaki hiperisin miktarı için UV spektrometresi, sarı kantaron yağı ve zeytinyağındaki yağ asidi bileşenlerinin analizi için GC-MS, bağıl yüzdelerin belirlenmesi için GC alev iyonlaşma dedektörü kullanılmıştır.

3.6.2. Araştırmanın başlaması ve yürütülmesi

1. Dermatoloji polikliniğine başvuran ve hafif şiddetli plak tip PV tanısı alan ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar ‘Olgu Rapor Formu’ ve ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ (Ek B) doldurtularak araştırmaya alındı.
2. Dermatolog tarafından klinik değerlendirme yapılarak toplam PAŞİ skoru hesaplandı ve araştırmacı tarafından kaydedildi.
3. Tedavi edilecek olan plaklar fotoğraflandı.
4. Randomizasyona göre hastalara sarı kantaron yağı veya zeytinyağı verildi. Nasıl kullanılacağı anlatılarak ‘Ürün Bilgilendirme ve Kullanım Bilgisi’ (Ek C) formu ve takip için ‘Hasta Kartı’ (Ek D) formu verildi.
5. Hastalar tedavi öncesinde 4 hafta boyunca herhangi bir topikal ajan kullanmadı.
6. Hastalar 28 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez belirlenen plaklar üzerine yağları topikal olarak uyguladı ve kontrol muayenesine çağrıldı.
7. Hastalar tedavi sırasında herhangi bir topikal ajan kullanmadı.
8. Hastaların hangi yağı kullandığı hakkında muayene eden dermatoloğun bilgisi yoktu. Aynı dermatolog tarafından klinik değerlendirme yapılarak toplam PAŞİ skoru hesaplandı ve araştırmacı tarafından kaydedildi.
9. Tedavi edilen plaklar aynı cihazla aynı ışıktaki fotoğraflandı.

3.7. Araştırmanın yasal izinleri

Araştırmamız için;

- ❖ İstanbul Medipol Üniversitesi GETAT Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.04.2023 tarihli toplantıda Karar No:11 ile kabul alınmıştır (Ek E).
- ❖ GETAT Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nden izin alınmıştır (Ek F).
- ❖ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi’nden kurum izni alınmıştır.
- ❖ Sarı kantaron yağı kullanan 19 hasta sigortalanmıştır.

3.8. İstatistiksel analiz

Araştırmamızda nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi, Fisher’s kesin ki-kare testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Farklılık çıkan gruplarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki bağımlı grubun ortalama karşılaştırmasında Wilcoxon işaretili sıralar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p-değeri) 0,05 olarak alındı, hesaplamalarda İstatistiksel Analizler Statistical Package for Social Science (SPSS) version 26 paket programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Yağların Analizi

Sarı kantaron yağındaki hiperisin analizi yapıldığında, 20 ml yağda 1.52 mg hiperisin tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Sarı kantaron yağındaki (20 ml) hiperisin analizi.

Bileşik	Referans	Üründe Tespit Edilen Hiperisin Miktarı
Hiperisin	% $\geq$ 0,0050	% 0,009
	5 mg / 100 g	9,01 mg / 100 g
		1.52 mg / 20 ml

Sarı kantaron yağı ve zeytinyağındaki doymuş ve doymamış yağ asidi analizi yapıldığında, 20 ml sarı kantaron yağında % 15.481 palmitik asit, % 2.903 stearik asit, % 70.292 oleik asit ve % 11.324 linoleik asit tespit edilmiştir. 20 ml zeytinyağında ise, %12.391 palmitik asit, % 3.833 stearik asit, % 74.579 oleik asit ve % 9.196 linoleik asit tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Sarı kantaron yağı (20 ml) ve zeytinyağındaki (20 ml) yağ asidi bileşenleri analizi.

Ürün	Palmitik asit	Stearik asit	Oleik asit	Linoleik asit
Sarı kantaron yağı (20 ml)	% 15.481	% 2.903	% 70.292	% 11.324
Zeytinyağı (20 ml)	%12.391	% 3.833	% 74.579	% 9.196

4.2. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Araştırmamıza katılan hastaların sosyodemografik özellikleri incelenmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $35,50 \pm 15,31$ (Min.-Max.18-65) olup $65,8'i$ (n=25) kadın ve $34,2'si$ (n=13) erkektir. $57,9'u$ (n=22) evli, $42,1'i$ (n=16) bekardır. $50'si$ (n=19) lisans ve üstü eğitime sahip, $31,6'sı$ (n=12) lise mezunu, $15,8'i$ (n=6) ilköğretim mezunu ve $2,6'sı$ (n=1) eğitimsizdir. $44,7'si$ (n=17) çalışmıyorken $55,3'ü$ (n=21) çalışmaktadır. $81,6'sı$ (n=31) sigara kullanmıyorken, $18,4'ü$ (n=7) sigara kullanmaktadır. $60,5'inin$ (n=23) kronik hastalığı ve ilaç kullanımı yokken $39,5'inin$ (n=15) kronik hastalığı ve ilaç kullanımı vardır. $89,5'inin$ (n=34) herhangi bir alerjisi yokken $10,5'inin$ (n=4) çeşitli alerjileri mevcuttur. $71,1'i$ (n=27) daha önce bitkisel ürün kullanmamışken $28,9'u$ (n=11) daha önce bitkisel ürün kullanmıştır. Bunlardan 3 kişi psoriasis hastalığı için daha önce sarı kantaron yağı kullanmıştır. Araştırmamızda psoriasis başlama yaşı ortalaması 26 yıl olup hastalık süresi ortalaması 12 yıldır.

Araştırmamıza katılan hastaların klinik özellikleri incelenmiştir. Buna göre, hastaların toplam PAŞİ skoru ortalaması $1,8184 \pm 1,3781$ (Min.-Max.0,3-6,0) olup, tedavi öncesi değerlendirmeye alınan PAŞİ skoru ortalaması $1,3732 \pm 1,7605$ (Min.-Max.0,3-6,0) idi. Hastaların $31,6'sında$ (n=12) baş bölgesinin $10'undan$ az psoriasis plakları mevcuttu. $7,9'unda$ (n=3) baş bölgesinin $10-29'undan$ az ve $5,3'ünün$ (n=2) baş bölgesinin $30-49'undan$ azdı. $21,1'inde$ (n=8) gövde bölgesinin $10'undan$ az psoriasis plakları mevcuttu. $2,6'sında$ (n=1) gövde bölgesinin $10-29'undan$ azdı. $63,2'sinde$ (n=24) kol bölgesinin $10'undan$ az psoriasis plakları mevcuttu. $42,1'inde$ (n=16) bacak bölgesinin $10'undan$ az psoriasis plakları mevcuttu. $13,2'sinde$ (n=5) bacak bölgesinin $10-29'undan$ azdı.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Klinik özellikler.

	Eritem					Endurasyon					Skua				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Baş, % (n)	63,2 (24)	31,6 (12)	5,3 (2)	-	-	76,3 (29)	21, 1 (8)	2, 6 (1)	-	-	55,3 (21)	31, 6 (12)	10, 5 (4)	2, 6 (1)	-
Gövde, % (n)	76,3 (29)	23,7 (9)	-	-	-	86,8 (33)	13, 2 (5)	-	-	-	78,9 (30)	18, 4 (7)	2,6 (1)	-	-

Tablo 4.3 (devamı): Klinik özellikler.

Kol, % (n)	36,8 (14)	63, 2 (24)	-	-	-	47,4 (18)	50, 0 (19)	2, 6 (1)	-	-	42,1 (16)	44, 7 (17)	7,9 (3)	5, 3 (2)	-
Bacak, % (n)	44,7 (17)	50, 0 (19)	-	-	-	52,6 (20)	39, 5 (15)	5, 3 (2)	2, 6 (1)	-	47,4 (18)	23, 7 (9)	26, 3 (10)	2, 6 (1)	-

4.3. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Deney ve kontrol grubundaki hastaların sosyodemografik verileri, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara kullanım durumu gibi özellikler açısından incelendi. Verilere Tablo 4.4'te yer verilmiştir. Sosyodemografik özellikleri açısından deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Sosyodemografik verilerin karşılaştırılması.

		Deney Grubu (SK)	Kontrol Grubu (ZY)	p Değeri
Hasta sayısı		19	19	-
Yaş, ortalama $\pm$ SS		34,32 $\pm$ 14,572	42,58 $\pm$ 15,291	0,080
Cinsiyet	Kadın, % (n)	52,6 (10)	78,9 (15)	0,087
	Erkek, % (n)	47,4 (9)	21,1 (4)	
Medeni Durum	Evli, % (n)	47,4 (9)	68,4 (13)	0,189
	Bekar, % (n)	52,6 (10)	31,6 (6)	
Eğitim Düzeyi	Eğitimsiz, % (n)	0,0 (0)	5,3 (1)	1,000
	İlköğretim, % (n)	15,8 (3)	15,8 (3)	
	Lise, % (n)	31,6 (3)	31,6 (6)	
	Lisans ve Üstü, % (n)	52,6 (10)	47,4 (9)	
İş	Çalışıyor, % (n)	63,2 (12)	47,4 (9)	0,328
	Çalışmıyor, % (n)	36,8 (7)	52,6 (10)	

Tablo 4.4 (devamı): Sosyodemografik verilerin karşılaştırılması.

Sigara	Var, % (n)	10,5 (2)	26,3 (5)	0,405
	Yok, % (n)	89,5 (17)	73,7 (14)	
Kronik Hastalık	Var, % (n)	26,3 (5)	52,6 (10)	0,097
	Yok, % (n)	73,7 (14)	47,4 (9)	
İlaç Kullanımı	Var, % (n)	26,3 (5)	52,6 (10)	0,097
	Yok, % (n)	73,7 (14)	47,4 (9)	
Alerji	Var, % (n)	10,5 (2)	10,5 (2)	1,000
	Yok, % (n)	89,5 (17)	89,5 (17)	
Bitkisel Ürün Kullanımı	Var, % (n)	26,3 (5)	31,6 (6)	0,721
	Yok, % (n)	73,7 (14)	68,4 (13)	

4.4. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Araştırmamıza katılan hastaların araştırma öncesi klinik verileri incelendi. Buna göre, sarı kantaron yağı kullanan 19 hastadan 1 hastanın baş bölgesindeki, zeytinyağı kullanan 19 hastadan ise 3 hastanın baş bölgesi ve 1 hastanın bacak bölgesindeki psoriasis plakları değerlendirmeye alınmadı.

Deney ve kontrol grubundaki hastaların araştırmaya katılım öncesindeki klinik verileri, tedavi öncesi toplam PAŞİ skoru ortalamalarına göre, psoriasis plaklarının bulunma bölgesine göre ve eritem, endurasyon, skuam düzeylerine göre karşılaştırıldı. Klinik verilere Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9’da yer verilmiştir.

Deney ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi PAŞİ skoru ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Baş bölgesi eritem, skuam düzeyleri ve bacak bölgesi skuam düzeyleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunurken ($p<0,05$) diğer bölgeler ve düzeyler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Araştırma öncesi toplam PAŞİ skoru karşılaştırılması.

	Deney Grubu (SK)	Kontrol Grubu (ZY)	p Değeri
Tedavi Öncesi PAŞİ, % ort $\pm$ SS (n)	1,9000 $\pm$ 1,6448	1,7368 $\pm$ 1,0884	0.583

Tablo 4.6: Araştırma öncesi klinik verilerin karşılaştırılması (Baş bölgesi).

			Deney Grubu (SK)	Kontrol Grubu (ZY)	p Değeri
Baş Alan, % (n)	0		47,4 (9)	63,2 (12)	0,660
	<%10		42,1 (8)	21,1 (4)	
	<%10-29		5,3 (1)	10,5 (2)	
	<%30-49		5,3 (1)	5,3 (1)	
Baş	Eritem, % (n)	0	52,6 (10)	73,7 (14)	0,046
		1	47,4 (9)	15,8 (3)	
		2	0,0 (0)	10,5 (2)	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Endurasyon, % (n)	0	68,4 (13)	84,2 (16)	0,232
		1	31,6 (6)	10,5 (2)	
		2	0,0 (0)	5,3 (1)	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Skvam, % (n)	0	47,4 (9)	63,2 (12)	0,025
		1	47,4 (9)	15,8 (3)	
		2	0,0 (0)	21,1 (4)	
		3	-	-	
		4	-	-	

Tablo 4.7: Araştırma öncesi klinik verilerin karşılaştırılması (Gövde bölgesi).

Gövd e Alan, % (n)	0		68,4 (13)	84,2 (16)	0,447
	<%10		26,3 (5)	15,8 (3)	
	<%10-29		5,3 (1)	0,0 (0)	
	<%30-49		-	-	
Gövd e	Eritem, % (n)	0	68,4 (13)	84,2 (16)	0,447
		1	31,6 (6)	15,8 (3)	
		2	-	-	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Endurasyon, % (n)	0	78,9 (15)	94,7 (18)	0,340
		1	21,1 (4)	5,3 (1)	
		2	-	-	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Skuam, % (n)	0	73,7 (14)	84,2 (16)	0,693
		1	21,1 (4)	15,8 (3)	
		2	5,3 (1)	0,0 (0)	
		3	-	-	
		4	-	-	

Tablo 4.8: Araştırma öncesi klinik verilerin karşılaştırılması (Kol bölgesi).

Kol Alan, % (n)	0		47,4 (9)	26,3 (5)	0,179
	<%10		52,6 (10)	73,7 (14)	
	<%10-29		-	-	
	<%30-49		-	-	
Kol	Eritem, % (n)	0	47,4 (9)	26,3 (5)	0,179
		1	52,6 (10)	73,7 (14)	
		2	-	-	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Endurasyon, % (n)	0	57,9 (11)	36,8 (7)	0,194
		1	36,8 (7)	63,2 (12)	
		2	5,3 (1)	0,0 (0)	
		3	-	-	
		4	-	-	

Tablo 4.8 (devamı): Araştırma öncesi klinik verilerin karşılaştırılması (Kol bölgesi).

	Skuam, % (n)	0	57,9 (11)	26,3 (5)	0,099
		1	26,3 (5)	63,2 (12)	
		2	10,5 (2)	5,3 (1)	
		3	5,3 (1)	5,3 (1)	
		4	-	-	

Tablo 4.9: Araştırma öncesi klinik verilerin karşılaştırılması (Bacak bölgesi).

Bacak Alan, % (n)	0		52,6 (10)	36,8 (7)	0,540
		<%10	31,6 (6)	52,6 (10)	
		<%10-29	15,8 (3)	10,5 (2)	
		<%30-49	-	-	
Bacak	Eritem, % (n)	0	52,6 (10)	36,8 (7)	0,746
		1	42,1 (8)	57,9 (11)	
		2	5,3 (1)	5,3 (1)	
		3	-	-	
		4	-	-	
	Endurasyon, % (n)	0	57,9 (11)	47,4 (9)	0,743
		1	31,6 (6)	47,4 (9)	
		2	5,3 (1)	5,3 (1)	
		3	5,3 (1)	0,0 (0)	
		4	-	-	
	Skuam, % (n)	0	57,9 (11)	36,8 (7)	0,034
		1	5,3 (1)	42,1 (8)	
		2	31,6 (6)	21,1 (4)	
		3	5,3 (1)	0,0 (0)	
		4	-	-	

4.5. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Araştırmamıza katılan hastaların araştırma öncesi ve sonrası klinik verileri incelendi. Buna göre, sarı kantaron yağı kullanan 13 hastada psoriasis plak düzey değişimlerinde azalma gözlemlenmiştir. 3 hastada hem azalma hem artma gözlemlenirken 2 hastada

sadece artma gözlemlenmiştir. 1 hastanın plak düzey değişimlerinde ise değişme olmamıştır. Hastaların plak düzey değişimleri tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Araştırma öncesi-sonrası düzey değişimleri.

	Deney Grubundaki (SK)		Kontrol Grubundaki (ZY)	
	Plak Sayısı		Plak Sayısı	
	Artma	Azalma	Artma	Azalma
Baş Alan	1	2	1	-
Baş Eritem	1	1	1	1
Baş Endurasyon	1	2	1	-
Baş Skuam	-	3	1	1
Gövde Alan	-	-	-	-
Gövde Eritem	-	-	1	-
Gövde Endurasyon	-	1	-	-
Gövde Skuam	-	2	-	1
Kol Alan	-	-	2	-
Kol Eritem	2	-	1	-
Kol Endurasyon	-	4	2	3
Kol Skuam	1	3	2	2
Bacak Alan	1	-	-	-
Bacak Eritem	-	1	-	1
Bacak Endurasyon	-	4	1	1
Bacak Skuam	-	5	-	2

Deney ve kontrol grubundaki hastaların araştırmaya katılım öncesi ve sonrasındaki klinik verileri, psoriasis plaklarının bulunma bölgesine göre ve eritem, endurasyon, skuam düzeylerine göre karşılaştırıldı. Buna göre, deney ve kontrol grupları arasında hastaların bacak bölgesi endurasyon öncesi ve sonrası düzeyleri açısından ve bacak bölgesi skuam öncesi ve sonrası düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Araştırma öncesi ve sonrası klinik verilere Tablo 4.11, 4.12, 4.13 ve 4.14’de yer verilmiştir.

Tablo 4.11: Araştırma öncesi - sonrası klinik veriler (Baş bölgesi).

			Deney Grubu (SK)	p Değeri (SK)	Kontrol Grubu (ZY)	p Değeri (ZY)
Baş Alan ö-s, % (n)	0		47,4 (9) – 50,0 (9)	1,000	63,2 (12) – 68,8 (11)	0,317
	<%10		42,1 (8) – 38,9 (7)		21,1 (4) – 6,3 (1)	
	<%10-29		5,3 (1) – 5,6 (1)		10,5 (2) – 18,8 (3)	
	<%30-49		5,3 (1) – 5,6 (1)		5,3 (1) – 6,3 (1)	
Baş	Eritem ö-s, % (n)	0	52,6 (10) – 66,7 (12)	0,564	73,7 (14) – 68,8 (11)	0,157
		1	47,4 (9) – 27,8 (5)		15,8 (3) – 18,8 (3)	
		2	0,0 (0) – 5,6 (1)		10,5 (2) – 12,5 (2)	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Endurasyon ö-s, % (n)	0	68,4 (13) – 83,3 (15)	0,564	84,2 (16) – 81,3 (13)	0,317
		1	31,6 (6) – 11,1 (2)		10,5 (2) – 18,8 (3)	
		2	0,0 (0) – 5,6 (1)		5,3 (1) – 0,0 (0)	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Skuam ö-s, % (n)	0	47,4 (9) – 61,1 (11)	0,102	63,2 (12) – 68,8 (11)	1,000
		1	47,4 (9) – 38,9 (7)		15,8 (3) – 12,5 (2)	
		2	0,0 (0) – 0,0 (0)		21,1 (4) – 18,8 (3)	
		3	-		-	
		4	-		-	

Tablo 4.12: Araştırma öncesi - sonrası klinik veriler (Gövde bölgesi).

Gövde Alan ö-s, % (n)	0		68,4 (13) – 68,4 (13)	1,000	84,2 (16) – 81,3 (13)	1,000
	<%10		26,3 (5) – 26,3 (5)		15,8 (3) – 18,8 (3)	
	<%10-29		5,3 (1) – 5,3 (1)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
	<%30-49		-		-	
Gövde	Eritem ö-s, % (n)	0	68,4 (13) – 68,4 (13)	1,000	84,2 (16) – 81,3 (13)	0,317
		1	31,6 (6) – 31,6 (6)		15,8 (3) – 12,5 (2)	
		2	0,0 (0) – 0,0 (0)		0,0 (0) – 6,3 (1)	
		3	-		-	
		4	-		-	

Tablo 4.12 (devamı): Araştırma öncesi - sonrası klinik veriler (Gövde bölgesi).

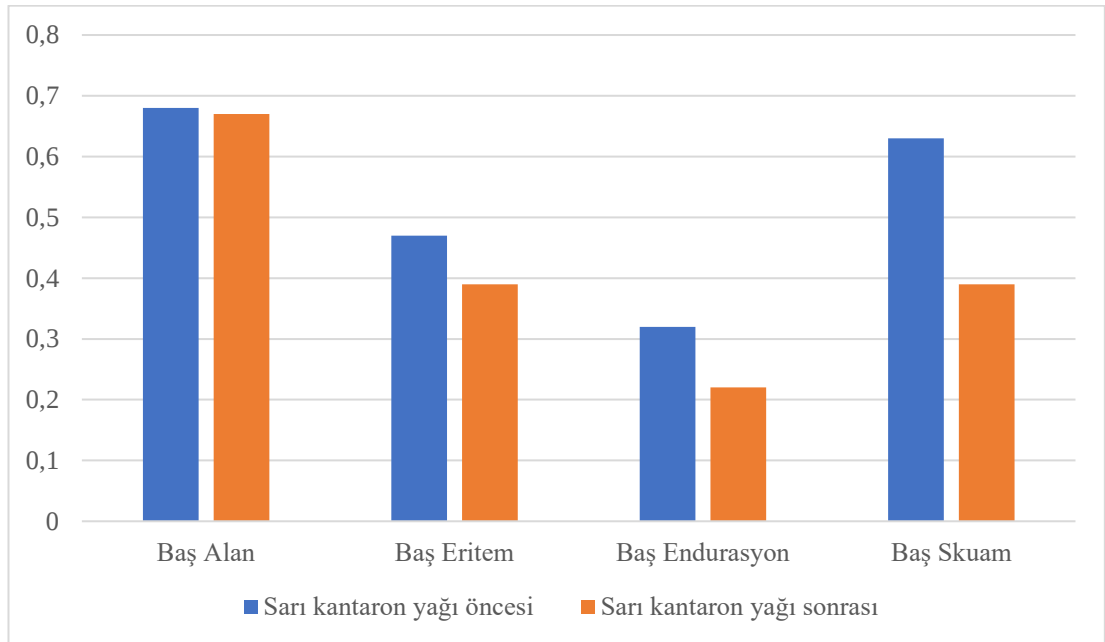
	Endurasyon ö-s, % (n)	0	78,9 (15) – 89,5 (17)	0,157	94,7 (18) – 93,8 (15)	1,000
		1	21,1 (4) – 10,5 (2)		5,3 (1) – 6,3 (1)	
		2	-		-	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Skuam ö-s, % (n)	0	73,7 (14) – 84,2 (16)	0,157	84,2 (16) – 87,5 (14)	0,317
		1	21,1 (4) – 10,5 (2)		15,8 (3) – 12,5 (2)	
		2	5,3 (1) – 5,3 (1)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
		3	-		-	
		4	-		-	

Tablo 4.13: Araştırma öncesi - sonrası klinik veriler (Kol bölgesi).

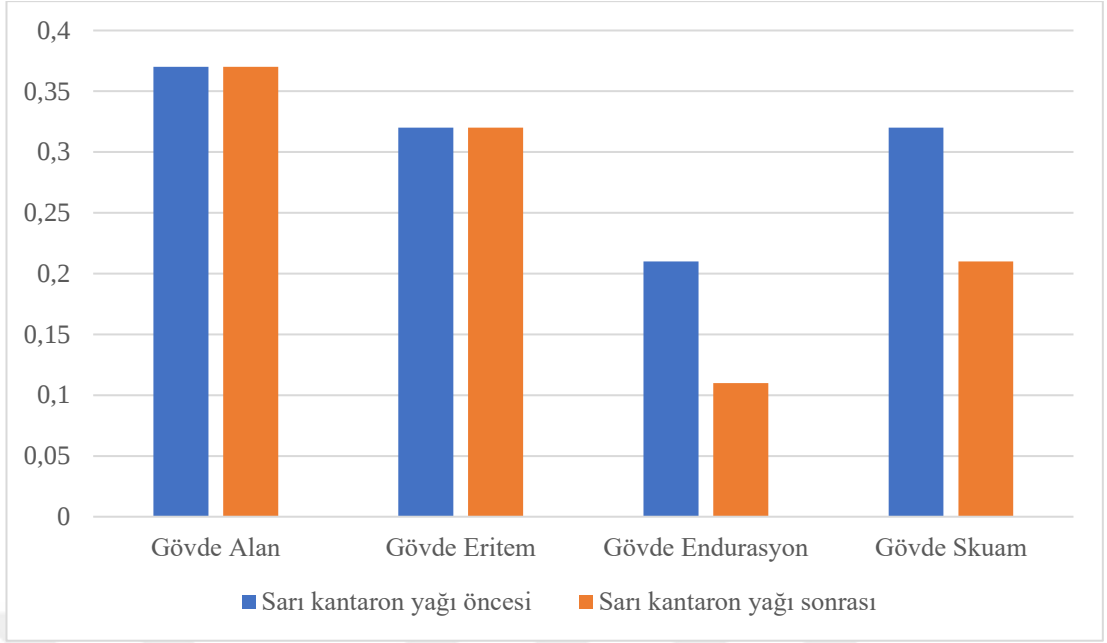
Alan ö-s, % (n)	0		47,4 (9) – 47,4 (9)	1,000	26,3 (5) – 21,1 (4)	0,157
	<%10		52,6 (10) – 52,6(10)		73,7 (14) – 73,7 (14)	
	<%10-29		0,0 (0) – 0,0 (0)		0,0 (0) - 5,3 (1)	
	<%30-49		-		-	
Kol	Eritem ö-s, % (n)	0	47,4 (9) – 47,4 (9)	0,157	26,3 (5) – 21,1 (4)	0,317
		1	52,6 (10) – 42,1 (8)		73,7 (14) – 73,7 (14)	
		2	0,0 (0) – 10,5 (2)		0,0 (0) – 5,3 (1)	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Endurasyon ö-s, % (n)	0	57,9 (11) – 73,7 (14)	0,046	36,8 (7) – 42,1 (8)	0,655
		1	36,8 (7) – 21,1 (4)		63,2 (12) – 57,9 (11)	
		2	5,3 (1) – 5,3 (1)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Skuam ö-s, % (n)	0	57,9 (11) – 63,2 (12)	0,257	26,3 (5) – 36,8 (7)	1,000
		1	26,3 (5) – 26,3 (5)		63,2 (12) – 42,1 (8)	
		2	10,5 (2) – 10,5 (2)		5,3 (1) – 15,8 (3)	
		3	5,3 (1) – 0,0 (0)		5,3 (1) – 5,3 (1)	
		4	-		-	

Tablo 4.14: Araştırma öncesi - sonrası klinik veriler (Bacak bölgesi).

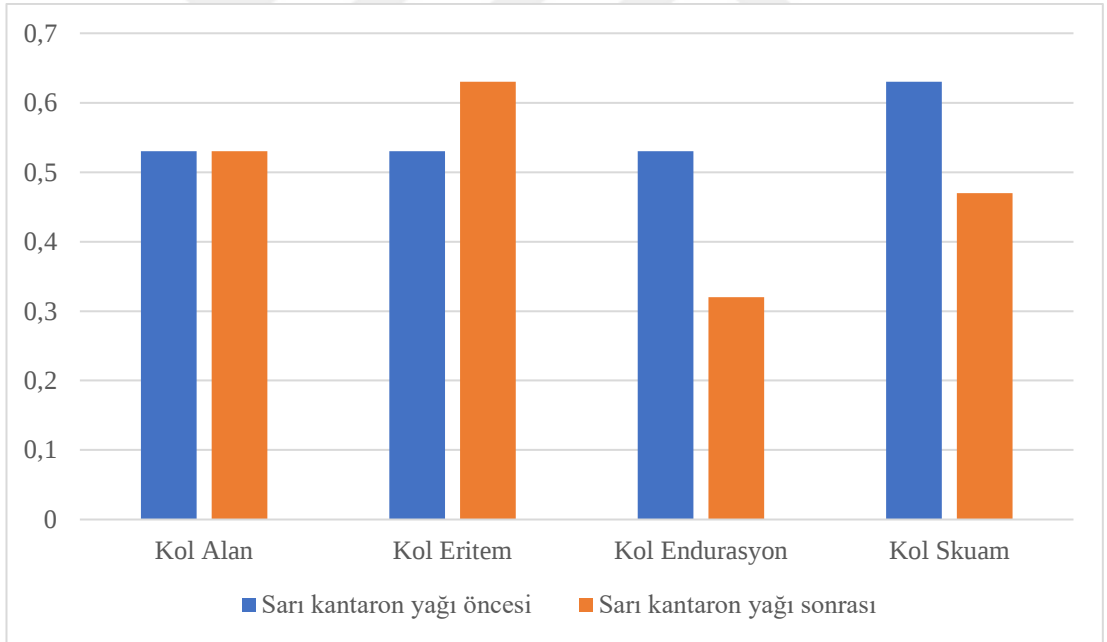
Bacak Alan ö-s, % (n)	0		52,6 (10) – 52,6 (10)	0,317	36,8 (7) – 38,9 (7)	1,000
	<%10		31,6 (6) – 31,6 (6)		52,6 (10) – 50,0 (9)	
	<%10-29		15,8 (3) – 10,5 (2)		10,5 (2) – 11,1 (2)	
	<%30-49		0,0 (0) - 5,3 (1)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
Bacak	Eritem ö-s, % (n)	0	52,6 (10) – 57,9	0,317	36,8 (7) – 38,9 (7)	0,317
		1	42,1 (8) – 36,8 (7)		57,9 (11) – 61,1 (11)	
		2	5,3 (1) – 5,3 (1)		5,3 (1) – 0,0 (0)	
		3	-		-	
		4	-		-	
	Endurasyon ö-s, % (n)	0	57,9 (11)- 73,7 (14)	0,046	47,4 (9) – 44,4 (8)	1,000
		1	31,6 (6) – 15,8 (3)		47,4 (9) – 55,6 (10)	
		2	5,3 (1) – 10,5 (2)		5,3 (1) – 0,0 (0)	
		3	5,3 (1) – 0,0 (0)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
		4	-		-	
	Skuam ö-s, % (n)	0	57,9 (11) – 73,7 (14)	0,038	36,8 (7) – 50,0 (9)	0,157
		1	5,3 (1) – 10,5 (2)		42,1 (8) – 27,8 (5)	
		2	31,6 (6) – (15,8 (3))		21,1 (4) – 22,2 (4)	
		3	5,3 (1) – 0,0 (0)		0,0 (0) – 0,0 (0)	
		4	-		-	



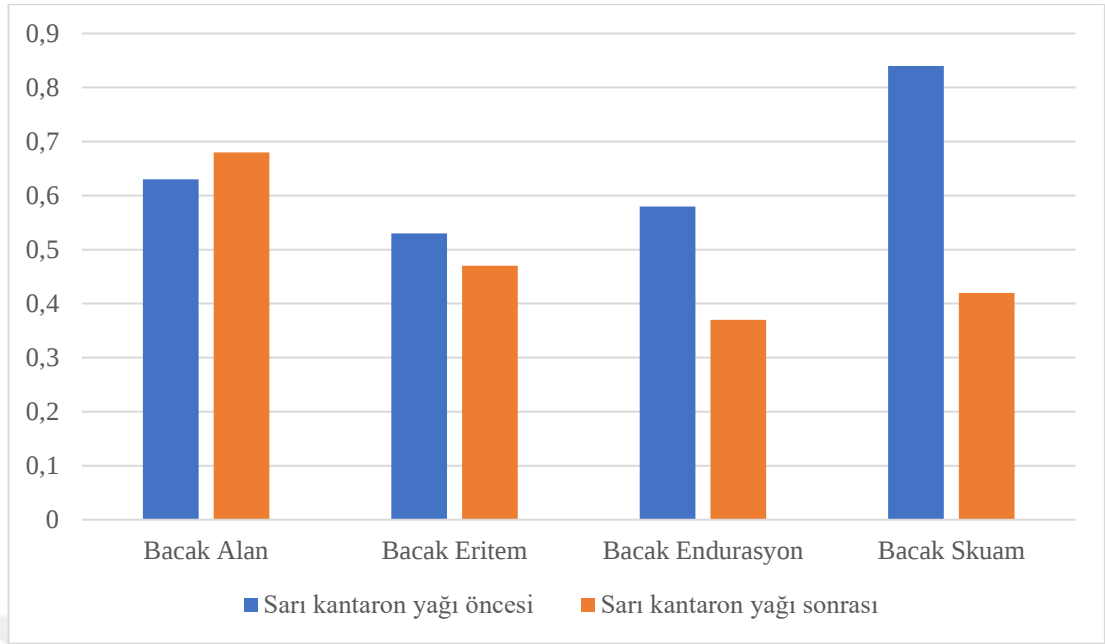
Şekil 4.1: Sarı kantaron yağı kullanan hastalarda baş bölgesi klinik düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.2: Sarı kantaron yağı kulllanan hastalarda gövde bölgesi klinik düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.3: Sarı kantaron yağı kulllanan hastalarda kol bölgesi klinik düzeylerinin karşılaştırılması.



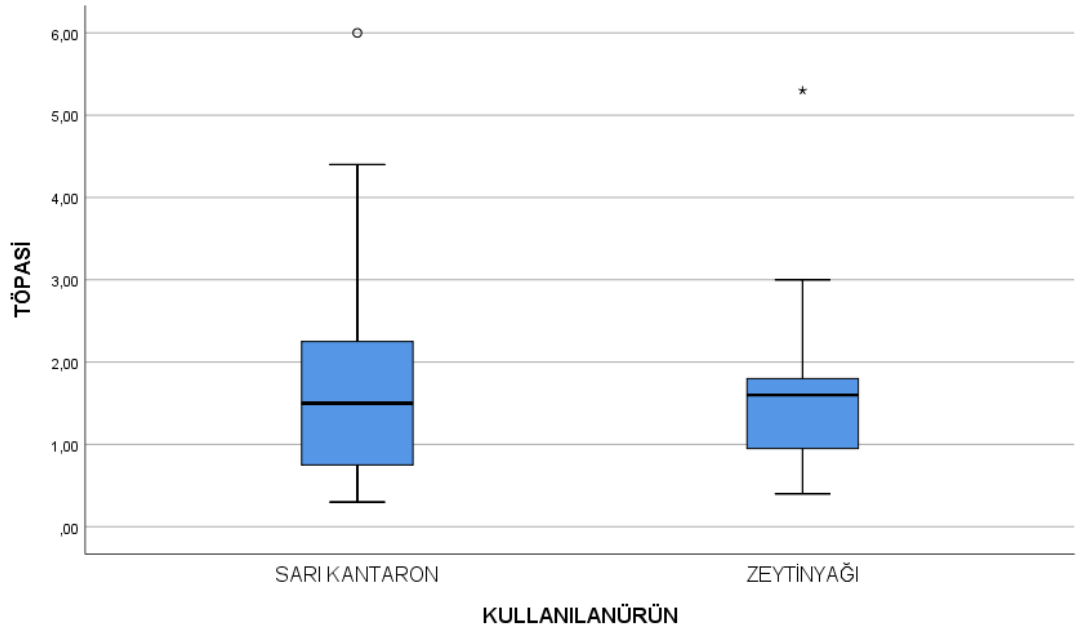
Şekil 4.4: Sarı kantaron yağı kullanan hastalarda bacak bölgesi klinik düzeylerinin karşılaştırılması.

4.6. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Toplam PAŞİ Skorlarının Karşılaştırılması

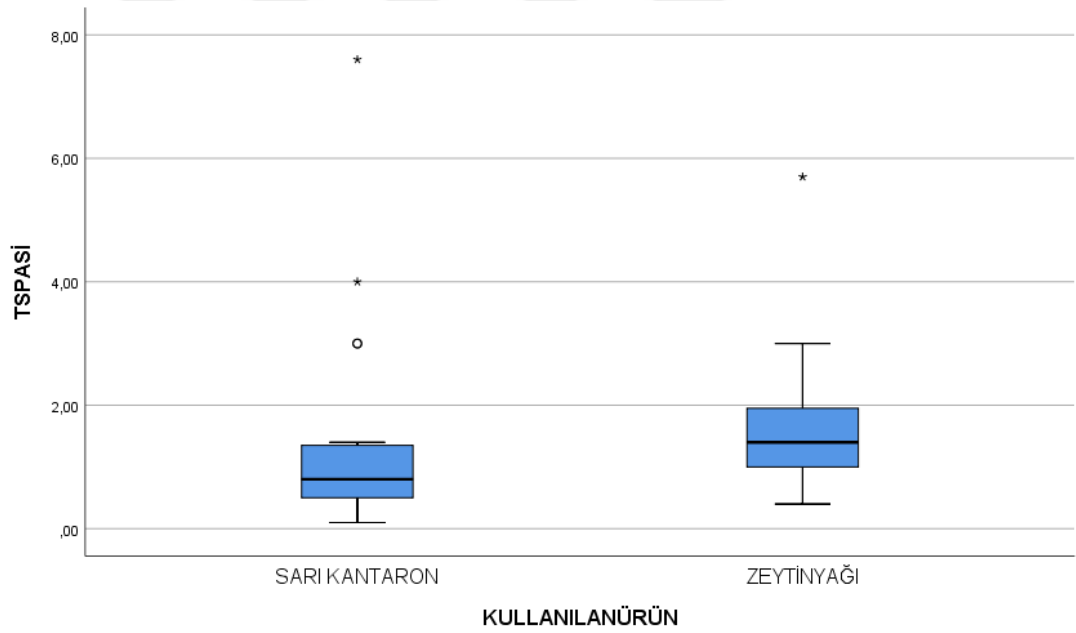
Deney ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki toplam PAŞİ skoru ortalamaları karşılaştırıldı. Buna göre, sarı kantaron yağı kullanan hastalarda tedavi sonrası PAŞİ ortalaması tedavi öncesi PAŞİ ortalamasına göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0,05$) (Tablo 4.15), zeytinyağı kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Verilere Tablo 4.15’de yer verilmiştir.

Tablo 4.15: Araştırma öncesi - sonrası toplam PAŞİ skoru karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi PAŞİ	Tedavi Sonrası PAŞİ	p Değeri
Deney Grubu (SK)	1,8842 ± 1,61976 (0,3-6,0)	1,4842 ± 1,82308 (0,1-7,6)	0,016
Kontrol Grubu (ZY)	1,6368 ± 1,10464 (0,4-5,3)	1,7000 ± 1,19070 (0,4-5,7)	0,779



Şekil 4.5: Tedavi Öncesi PAŞİ.



Şekil 4.6: Tedavi sonrası PAŞİ.

4.7. Deney ve Kontrol Grubundaki Hastaların Araştırma Öncesi ve Araştırma Sonrası Fotoğraf Örnekleri

Sarı kantaron yağı kullanan hastaların araştırma öncesi ve 4 haftalık kullanım sonrası çekilen fotoğraflarına örnekler verilmiştir.



Şekil 4.7: Sarı kantaron yağı öncesi / sonrası.



Şekil 4.8: Zeytinyağı öncesi / Zeytinyağı 4 haftalık kullanım / Sarı kantaron yağı 4 haftalık kullanım.



Şekil 4.9: Sarı kantaron yağı öncesi / sonrası.



Şekil 4.10: Sarı kantaron yağı öncesi / sonrası.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

PV, toplumda sık karşılaşılan kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ülkemizde yaygın gözlemlenmekte olup yapılan bir çalışmada insidansı %1,3 olarak belirlenmiştir [11]. Hafif şiddetli olgularda daha çok topikal seçenekler ön plandadır ve hastalığın tedavisindeki asıl amaç yaşam kalitesini artırmak, hastalığı kontrol altında tutmaktır. Kronik bir hastalık olması ve uzun süreli yan etkili ilaçlar kullanılması hastalarda tedavide uyum problemleri yaratabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların %50'den fazlası tedaviyi orta düzeyde yeterli bulurken %20'si az yeterli bulmaktadır [5]. Son yıllarda kronik inflamatuvar hastalıklara olan bütüncül yaklaşım, alternatif ve tamamlayıcı tedavi olarak kabul edilen bitkisel tedaviyi gündeme getirmiştir.

Geleneksel ve modern tıp sistemlerinde pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) bitkisi, içeriğindeki hiperisin ve hiperforin aktif bileşiklerinin dermatolojik bozukluklardaki olumlu etkilerinden dolayı birçok deri hastalığında araştırılmıştır [7,8]. Yapılan bir çalışmada hiperisin ve psödohiperisinin protein kinaz C'yi inhibe ederek memeli hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği bulunmuştur [131]. Başka bir çalışmada hiperisinin CD8 + T hücre aracılı sitotoksitede, tepkime üzerindeki inhibe edici etkisinden dolayı T hücre aracılı hastalıkların tedavisi için bir potansiyel olduğu vurgulanmıştır [132]. Ayrıca yapılan bir çalışmada hiperisinin fotodinamik tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir [133]. Hiperforinin ise toksik etki oluşturmada antiproliferatif aktivite gösterdiği yapılan bir çalışmada bulunmuştur [134]. *Hypericum perforatum* ekstresinin antienflamatuvar etkisini değerlendiren bir çalışmada ekstrenin yangı parametrelerini azalttığı ve akut yangı oluşumunu önlediği belirlenmiştir [135].

Bu bilgiler ışığında yapılan bu araştırma, PV hastalığının da patolojisi göz önünde bulundurularak, sarı kantaron yağı kullanımının iyileşmeye etkisini değerlendirmek amacıyla tek kör randomize kontrollü deneysel bir araştırma olarak planlandı ve gerçekleştirildi.

Araştırmamızda kullanılan sarı kantaron yağı, GMP standartlarında hazırlanmış ve Tarım Bakanlığı onaylıdır. İçeriğindeki hiperisin miktarı 0,076 mg/ml'dir.

Araştırmamıza katılan hasta sayısı, 19'u deney grubu ve 19'u kontrol grubu olmak üzere toplam 38 idi. Hastaların yaş ortalaması $35,50 \pm 15,31$ idi. % 65,8'i kadın, % 57,9'u evli, % 50'si lisans ve üstü eğitime sahip ve % 55,3'ü çalışmaktaydı. % 81,6'sı sigara kullanmıyorken, % 60,5'inin kronik hastalığı ve ilaç kullanımı yoktu. % 89,5'inin herhangi bir alerjisi yoktu ve % 71,1'i daha önce bitkisel ürün kullanmamıştı. Deney ve kontrol grubunda yer alan hastalar randomize şekilde dağıtıldı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara kullanım durumu gibi özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4). Bu durum grupların homojen olduğunu göstermektedir.

Psoriasisin toplumda görülme yaşı 30-39 ve 50-69 yaşları arasındadır. Yapılan bir çalışmada ortalama hasta yaşı 46,4 yıl olarak belirlenmiştir [136]. Başka bir çalışmada 42,7 yıl [137], randomize kontrollü bir çalışmada 44,1 yıl [138], ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 45,86 yıl [139] olarak saptanmıştır. Araştırmamızda hastaların yaş ortalaması $35,50$ olup literatürle uyumlu bulundu.

Psoriasis toplumda kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda gözlemlenmiştir [140]. Yapılan bir vaka çalışmasında hastaların %50,1'i erkek, %49,9'u kadın cinsiyette tespit edilmiştir [137]. Psoriasis şiddetinin incelendiği bir çalışmada kadın hasta %49,4 ve erkek hasta %50,6 olarak saptanmıştır [141]. Başka bir çalışmada ise 818 psoriasis hastası değerlendirilmiş ve hastaların %38'i kadın, % 62'si erkek olarak belirlenmiştir [142]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 96 psoriasis hastasından %55,2'si kadın, %44,8'i erkek olarak saptanmıştır [143]. Araştırmamızda kadın hasta oranı % 65,8 ve erkek hasta oranı %34,2 olup oranlar çalışmalar ile benzer sonuçta bulundu.

Yapılan bir çalışmada sigara kullanımının hastalık şiddetini önemli ölçüde artırdığı, günlük kullanılan sigara miktarı yanında sigara kullanım süresinin de etkisi olduğu saptandı [144]. Başka bir çalışmada ise günde 20'den fazla sigara içmenin psoriasis gelişme olasılığını 2 kat artırdığı gösterilmiştir [145]. Ayrıca sigaranın psoriasis de alevlendiren IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin sentezlenmesini uyardığı ve sigara dumanının insan keratinositlerindeki m-RNA seviyesini ve TNF- α salınımını artırdığı kanıtlanmıştır [146].

Araştırmamızda hastaların %81,6'sı sigara kullanmıyorken %18,4'ü sigara kullanmaktaydı. Sigara kullananların ortalama PAŞİ skoru 1,8 iken sigara kullanmayanların ortalama PAŞİ skoru ise eşit ve 1,8'dir. Sigara kullananların

oranının düşük olduğu göz önüne alındığında toplam PAŞİ değerlerinin sigara kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğunu yorumlayabiliriz.

Çalışmaların büyük bir kısmında hastalarda psoriasisın 40 yaşından önce başladığı değerlendirilmiştir. Bir çalışmada hastalığın %75 oranında 40 yaştan önce başladığı vurgulanmıştır [147]. Araştırmamızda psoriasis başlama yaşı ortalaması 26 yıl olup hastalık süresi ortalaması 12 yıl olarak saptandı.

Araştırmamıza hafif şiddetli psoriasis ($PAŞİ \leq 10$) hastaları dahil edildi. Böylece sadece topikal ilaç gereksinimi bulunan ve sürekli ilaç kullanımı sebebiyle yan etki şikayeti olan hastalara bitkisel ilaçla tedavi seçeneğı sunuldu. Hastaların toplam PAŞİ skorları ortalaması %1,81 idi.

Araştırmamızda deney ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi PAŞİ skorlamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.5). Hastaların baş bölgesi eritem ve skuam düzeyleri arasında ve bacak bölgesi skuam düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu durumun, örneklem sayısının küçüklüğü de göz önünde bulundurulduğunda sonucu etkilemeyeceğı düşünöldü. Diğer klinik özelliklerde ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Araştırmamızda sarı kantaron yağı kullanan 13 hastada psoriasis plak düzey değişimlerinde azalma gözlemlenmiştir. 3 hastada hem azalma hem artma gözlemlenirken 2 hastada sadece artma gözlemlenmiştir. 1 hastanın plak düzey değişimlerinde ise değişme olmamıştır (Tablo 4.10).

Psoriasis hastalığı ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Ayrıca tetikleyici faktörlerin olması gibi durumlar hastalığın şiddetini artırabilir. Bu 7 hastada hastalığın ilerleme döneminde olabileceğı, ilacın dozunun yetersiz olabileceğı veya ilacı uygulama hatası olabileceğı düşünöldü.

Bir pilot çalışmada sarı kantaron bitkisinin merhemi formöle edilmiş ve 10 hastaya uygulanmıştır. Tedaviden sonra eritem, endurasyon ve skuamda anlamlı düşüş gözlemlenmiştir [9]. Araştırmamızda sarı kantaron yağı kullanan hastalarda PAŞİ skorları düzeyleri genel olarak azalma eğilimindeydi (Şekil 5.1, 5.2, 5.3, 5.4). Bütün bölgelerde önceki çalışmayla uyumlu olarak endurasyon ve skuamı azalttı. Bunda formölasyonun yağ formunda olmasının da etkisinin olduğı düşünöldü. Ayrıca sarı

kantaron yağının klavuzlarda yer alan ve psoriasis tedavisinde adjuvan olarak kullanılan nemlendiricilerin fonksiyonunu da yerine getirdiğini yorumlayabiliriz.

Araştırmamızda zeytinyağı kullanan hastalarda araştırma öncesi ve sonrası baş, gövde, kol ve bacak bölgelerindeki düzey değişimleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken sarı kantaron yağı kullanan hastalarda araştırma öncesi ve sonrası kol bölgesi endurasyon, bacak bölgesi endurasyon ve bacak bölgesi skuam düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu durum, sarı kantaron yağının psoriasis plaklarında kullanılabileceğini göstermektedir.

Sarı kantaron bitkisinin topikal kullanımında atopik dermatit, oral kullanımında ise eritrodermi bildirilmiştir [148, 149]. Araştırmamızda kullandığımız sarı kantaron yağı 3 hastada kaşıntıya neden olmuştur, bunlardan 1 hastada ilk günlerden sonra kaşıntı görülmemiştir. Diğer hastalar tarafından sarı kantaron yağı ve zeytinyağı iyi tolere edilmiş, herhangi bir alerjik reaksiyon bildirilmemiştir.

Psoriasis şiddetini belirlemede PAŞİ altın standart kabul edilir ve bilimsel doğruluğu kanıtlanmıştır [150]. Araştırmamızda deney ve kontrol grubundaki hastaların araştırma öncesi ve sonrası PAŞİ skorları karşılaştırıldığında zeytinyağı kullananlarda anlamlı farklılık saptanmazken sarı kantaron yağı kullananlarda anlamlı farklılık saptandı. Bu durum, sarı kantaron yağının hafif şiddetli plak tip psoriasis hastalarında iyileşmeye ve hastalığın kontrol altına alınmasına olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızın güçlü yönleri tek kör randomize kontrollü deneysel bir araştırma olması, Ülkemizde alanında yapılan ilk klinik çalışma olması, GMP standartlarında üretilen Tarım Bakanlığı onaylı sarı kantaron yağı kullanılmasıdır.

Araştırmamızın sınırlılıkları ise, hasta sayısının az olması, yağların hastalar tarafından nasıl ve ne şekilde uygulandığının takibinin yapılamaması, tedavi süresinin kısa tutulması ve sonuçların tek bir hekimin gözüyle subjektif değerlendirilmesidir. Araştırmamızın örneklem sayısının fazla olduğu daha uzun süreli klinik çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Bu araştırma hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının topikal etkinliğinin zeytinyağı ile karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre,

- ❖ Sarı kantaron yağı kullanan hastalarda PAŞİ skorlarının (alan, eritem, endurasyon, skuam) düzey değişimleri incelendiğinde, toplam 19 hastadan 13 hastada plaklarda iyileşme gözlemlenmiştir.
- ❖ Sarı kantaron yağı kullanan hastalarda PAŞİ skorları düzeyleri genel olarak azalma eğilimindeydi (Şekil 5.1, 5.2, 5.3, 5.4). Bütün bölgelerde sarı kantaron yağı endurasyon ve skuamı azaltmıştır.
- ❖ Zeytinyağı kullanan hastalarda araştırma öncesi ve sonrası baş, gövde, kol ve bacak bölgelerindeki düzey değişimleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken sarı kantaron yağı kullanan hastalarda araştırma öncesi ve sonrası kol bölgesi endurasyon, bacak bölgesi endurasyon ve bacak bölgesi skuam düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$, $p=0,046$, $p=0,038$).
- ❖ Deney ve kontrol grubundaki hastaların araştırma öncesi ve sonrası PAŞİ skorları karşılaştırıldığında zeytinyağı kullananlarda anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,779$) sarı kantaron yağı kullananlarda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$).
- ❖ Araştırmanın ‘Hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının hastalığın iyileşmesi ve kontrol altına alınmasında olumlu etkisi vardır.’ ve ‘Hafif şiddetli plak tip PV tanılı olgularda sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) yağının tek başına kullanımının zeytinyağının tek başına kullanımıyla arasında plakların iyileşmesi ve kontrol altına alınması bakımından fark vardır.’ hipotezleri doğrulanmıştır.
- ❖ Araştırmadan elde edilen sonuçlar hafif şiddetli PV hastalarında sarı kantaron yağının kullanılmasının iyileşme sürecine katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.
- ❖ Poliklinik hastalarına adjuvan tedavi olarak sarı kantaron yağı reçete edilmesi önerilebilir.
- ❖ Geleneksel olarak kullanımı yaygın olan sarı kantaron yağının Sağlık Bakanlığı onaylı ürünlerinin piyasaya çıkmasının teşvik edilmesi ve farklı formülasyonlarıyla da (krem, merhem vs.) araştırmaların yapılıp yeni kanıtlar ortaya konması önerilebilir.

KAYNAKÇA

1. Boehncke, W.H. and M.P. Schön, *Psoriasis*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-94.
2. Griffiths, C.E. and J.N. Barker, *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet, 2007. **370**(9583): p. 263-271.
3. National Clinical Guideline, C., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis*. 2012, Royal College of Physicians (UK) Copyright © National Clinical Guideline Centre - October 2012.: London.
4. Onaral, D., *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021*.
5. Akyol, M., et al., *Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016*. 2016.
6. Altan, A., et al., *Sarı kantaronun (hypericum perforatum) yara iyileşmesi üzerine etkisi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2015. **24**(4): p. 578-591.
7. Wölflle, U., G. Seelinger, and C.M. Schempp, *Topical application of St. John's wort (Hypericum perforatum)*. Planta medica, 2014. **80**(02/03): p. 109-120.
8. Schempp, C., et al., *Topical application of St John's wort (Hypericum perforatum L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells*. British Journal of Dermatology, 2000. **142**(5): p. 979-984.
9. Najafizadeh, P., et al., *The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (Hypericum perforatum L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study*. Australasian journal of dermatology, 2012. **53**(2): p. 131-135.
10. Gülekon, A., *Psoriasis ve benzeri dermatozlar*. Dermatoloji. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: p. 745-764.
11. Kundakci, N., et al., *The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients*. International journal of dermatology, 2002. **41**(4): p. 220-224.
12. Gudjonsson, J.E. and J.T. Elder, *Psoriasis: epidemiology*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(6): p. 535-546.
13. Benhadou, F., D. Mintoff, and V. Del Marmol, *Psoriasis: keratinocytes or immune cells—which is the trigger?* Dermatology, 2019. **235**(2): p. 91-100.
14. Nast, A., et al., *S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft= Journal of the German Society of Dermatology: JDDG, 2011. **9**: p. e64-84.
15. Mahil, S.K., F. Capon, and J.N. Barker. *Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy*. in *Seminars in immunopathology*. 2016. Springer.
16. Alpsoy, E., T. Ergun, and N. Şendur, *Tüm yönleriyle psoriasis*. TÜRK DERMA. Galenos Yayınevi, 2020: p. 631-649.
17. Gottlieb, A.B., et al., *The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison*. J Drugs Dermatol, 2003. **2**(3): p. 260-6.

18. Feldman, S.R., et al., *The Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index provides an objective measure of psoriasis severity*. Br J Dermatol, 2005. **152**(2): p. 382-3.
19. Acıöz, E., G. Gökdemir, and A. Köşlü, *Dermatolojide yaşam kalitesi*. 2003.
20. Adışen, E., et al., *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021*. İstanbul Türkiye2021.
21. Reich, K. and U. Mrowietz, *Treatment goals in psoriasis*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2007. **5**(7): p. 566-574.
22. A.S, K., *Psoriasis*, in *Temel Dermatoloji*, A.E.K.A. Mehmet Salih Gürel, Murat Durdu, Aslı Vefa Turgut Erdemir, Ayşe Serap Karadağ, Editor. 2023, İstanbul Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 345-363.
23. Menter, A., et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **61**(3): p. 451-485.
24. Rhen, T. and J.A. Cidlowski, *Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(16): p. 1711-1723.
25. Barnes, P., *Corticosteroid effects on cell signalling*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(2): p. 413-426.
26. Sautebin, L., et al., *Lipocortin and vasocortin: Two species of anti-inflammatory proteins mimicking the effects of glucocorticoids*. Pharmacological research, 1992. **25**(1): p. 1-12.
27. Öyanagui, Y. and S. Suzuki, *Vasoregulin, a glucocorticoid-inducible vascular permeability inhibitory protein*. Agents and Actions, 1986. **17**(3): p. 270-277.
28. Elmets, C.A., et al., *Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures*. J Am Acad Dermatol, 2021. **84**(2): p. 432-470.
29. Dattola, A., et al., *Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review*. Dermatologic Therapy, 2018. **31**(6): p. e12728.
30. Lebwohl, M., *The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis*. International journal of dermatology, 1999. **38**(1).
31. Jacobi, A., A. Mayer, and M. Augustin, *Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review*. Dermatology and therapy, 2015. **5**: p. 1-18.
32. Sehgal, V.N., P. Verma, and A. Khurana, *Anthralin/dithranol in dermatology*. International journal of dermatology, 2014. **53**(10): p. e449-e460.
33. Mahrle, G., *Dithranol*. Clin Dermatol, 1997. **15**(5): p. 723-37.
34. KAYA, T.İ., *Psoriyazisin topikal tedavisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. **1**(13): p. 68-73.
35. Torsekar, R. and M.M. Gautam, *Topical therapies in psoriasis*. Indian dermatology online journal, 2017. **8**(4): p. 235-245.
36. Gelmetti, C., *Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients*. American Journal of Clinical Dermatology, 2009. **10**(Suppl 1): p. 7-12.
37. Fluhr, J.W., C. Cavallotti, and E. Berardesca, *Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis*. Clinics in dermatology, 2008. **26**(4): p. 380-386.

38. Kaçar, O. and N. Azkan, *Bursa'da doğal florada bulunan sarı kantaron (Hypericum perforatum L.) populasyonlarında farklı yüksekliklerin hiperisin oranı üzerine etkisinin belirlenmesi*. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 2005. **19**(1): p. 77-89.
39. Klemow, K.M., et al., *Medical attributes of St. John's wort (Hypericum perforatum)*. Oxidative Stress and Disease, 2004. **14**: p. 757-780.
40. Hawkins, C. and C. Hawken, *St. John's-Wort: The Natural Treatment*. 1997: Woodland Publishing.
41. Walker, L., et al., *Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among Hypericum perforatum plants in the northwestern United States*. Canadian Journal of Botany, 2001. **79**(10): p. 1248-1255.
42. Davis, P., *Flora of Turkey, Volume 8*. 2019: Edinburgh University Press.
43. Şatana, A. and B. Arslan. *Türkiye'de Hypericum L. türlerinin yayılışı ve farmakolojik özellikleri*. in *Proceedings of the Tokat: Symposium on Medicinal and Aromatic Plants*. 2012.
44. Curtis, J. and N. Lersten, *Internal secretory structures in Hypericum (Clusiaceae): H. perforatum L. and H. balearicum L.* New Phytologist, 1990. **114**(4): p. 571-580.
45. Foster, S. and J.A. Duke, *A field guide to medicinal plants: eastern and central North America*. The Peterson field guide series (USA), 1990.
46. Güner, A., et al., *Flora of Turkey and the East Aegean Islands: Volume 11, Supplement 2*. 2000: Edinburgh University Press.
47. Çırak, C. and D. Kurt, *Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak Hypericum Türleri*. Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2014. **24**(1): p. 38-52.
48. Nobakht, S.Z., et al., *Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions*. Iranian journal of basic medical sciences, 2022. **25**(9): p. 1045.
49. Zhang, R., et al., *Ethnopharmacology of Hypericum species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology*. J Ethnopharmacol, 2020. **254**: p. 112686.
50. Gunther, R., *Dioscorides, 'De Materia Medica', The Greek Herbal of Dioscorides*. 1968, Hafner Publishing Co.: New York, NY, USA.
51. Solati, K., et al., *Phytotherapy for Wound Healing: The Most Important Herbal Plants in Wound Healing Based on Iranian Ethnobotanical Documents*. Mini Rev Med Chem, 2021. **21**(4): p. 500-519.
52. AH, A.S., *Ekhtiyârât Badi'î*. Badi'î's Choises). Tehran: Pakhshe Razi Private Joint Stock Co, 1993.
53. Ibn Sinâ, H., *Al-Qânun fi at-Tıbbi (Canon of Medicine)*. Tehran Iran Alma'ee Publication, 2015.
54. Üstün, Ç., *Santral sinir sistemine etkili tıbbi bitkilerin tarihsel süreç içinde ve günümüz tedavisindeki yeri*. 1998.
55. Patocka, J., *The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb Hypericum perforatum L.* Journal of Applied Biomedicine, 2003. **1**(2): p. 61-70.
56. Mukherjee, P.K., R. Verpoorte, and B. Suresh, *Evaluation of in-vivo wound healing activity of Hypericum patulum (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats*. Journal of ethnopharmacology, 2000. **70**(3): p. 315-321.

57. Yeşilada, E., et al., *Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains*. Journal of ethnopharmacology, 1995. **46**(3): p. 133-152.
58. Organization, W.H., *WHO monographs on selected medicinal plants*. Vol. 2. 1999: World Health Organization.
59. Sezik, E., et al., *Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia*. Journal of ethnopharmacology, 2001. **75**(2-3): p. 95-115.
60. Linde, K., et al., *St John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomised clinical trials*. Bmj, 1996. **313**(7052): p. 253-258.
61. Murch, S.J., et al., *Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.)*. Environmental and Experimental Botany, 2003. **49**(3): p. 251-257.
62. Saddiqe, Z., I. Naeem, and A. Maimoona, *A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L.* Journal of ethnopharmacology, 2010. **131**(3): p. 511-521.
63. Bomme, U., *Produktionstechnologie von johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.)*. Z. Arzn. Gew. Pfl, 1997. **2**: p. 127-134.
64. Dehe, M., *Johanniskraut in Mehrjaerigen Anbau (*Hypericum perforatum* L.)*. Versuchsbericht Heil-und Gewürzpflanzen, 1993: p. 11-16.
65. Vandenbogaerde, A.L., et al., *Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin*. Journal of photochemistry and photobiology B: biology, 1998. **45**(2-3): p. 87-94.
66. Meruelo, D., G. Lavie, and D. Lavie, *Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1988. **85**(14): p. 5230-5234.
67. Lavie, G., et al., *The chemical and biological properties of hypericin—a compound with a broad spectrum of biological activities*. Medicinal research reviews, 1995. **15**(2): p. 111-119.
68. Eckert, G. and W. Müller, *Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes*. Pharmacopsychiatry, 2001. **34**(Sup. 1): p. 22-25.
69. Panossian, A., et al., *Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B4 and Interleukin-1α production, and activation of nitric oxide formation*. Phytomedicine, 1996. **3**(1): p. 19-28.
70. Müller, W.E., *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety*. 2005: Springer Science & Business Media.
71. Bilia, A.R., S. Gallori, and F.F. Vincieri, *St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update*. Life sciences, 2002. **70**(26): p. 3077-3096.
72. Cervo, L., et al., *Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts*. Psychopharmacology, 2002. **164**: p. 423-428.
73. Başer, K., *Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.)*. Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Bağbahçe, 2007. **13**.
74. Yetkin, G., *Türkiye'de satılan ticari kantaron yağı üzerinde fitoterapötik yönden araştırmalar*. 2008, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 11-18.
75. Gurevich, A., et al., *Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum* L.* Antibiotiki, 1971. **16**(6): p. 510-513.

76. Bystrov, N., et al., *The structure of hyperforin*. Tetrahedron Letters, 1975. **16**(32): p. 2791-2794.
77. Maisenbacher, P. and K.-A. Kovar, *Adhyperforin: a homologue of hyperforin from Hypericum perforatum*. Planta medica, 1992. **58**(03): p. 291-293.
78. Chatterjee, S.S., et al., *Antidepressant activity of Hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility*. Pharmacopsychiatry, 1998. **31**(S 1): p. 7-15.
79. Schempp, C.M., et al., *Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis*. Oncogene, 2002. **21**(8): p. 1242-1250.
80. Verotta, L., et al., *In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2007. **17**(6): p. 1544-1548.
81. Nöldner, M. and K. Schötz, *Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test*. Planta Medica, 2002. **68**(07): p. 577-580.
82. Berghöfer, R. and J. Hölzl, *Isolation of I 3', II 8-Biapiogenin (Amentoflavone) from Hypericum perforatum*. Planta medica, 1989. **55**(01): p. 91-91.
83. Brondz, I., et al., *The Absolute Configuration of Hyperforin, an Antibiotic from Hypericum perforatum L., Based on the Crystal Structure Determination of its p-Bromobenzoate Ester*. Acta Chemica Scandinavica, 1983. **37**: p. 263-265.
84. Çiçek, B.R., *Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum L.) Yağı Standardizasyonu*. 2021, Anadolu University (Turkey).
85. Gudžić, B., et al., *Composition and antimicrobial activity of the essential oil of Hypericum maculatum Crantz*. Flavour and Fragrance Journal, 2002. **17**(5): p. 392-394.
86. Couladis, M., et al., *Composition and antimicrobial activity of the essential oil of Hypericum rumeliacum subsp. apollinis (Boiss. & Heldr.)*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2003. **17**(2): p. 152-154.
87. Ernst, E., *Hypericum: the genus Hypericum*. 2003: CRC Press.
88. Oomah, B.D., *Herbs, Botanicals and Teas*. 2000: CRC Press.
89. Nahrstedt, A. and V. Butterweck, *Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L.* Pharmacopsychiatry, 1997. **30**(S 2): p. 129-134.
90. Süntar, I.P., et al., *Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L.* Journal of ethnopharmacology, 2010. **127**(2): p. 468-477.
91. Bone, K. and S. Mills, *Principles and practices of phytotherapy*. British journal of phytotherapy, 2001. **12**(2): p. 107-13.
92. Kitanov, G. and K. Blinova, *Modern state of the chemical study of species of the genus Hypericum*. Chemistry of natural compounds, 1987. **23**: p. 151-166.
93. Hölzl, J., L. Demisch, and B. Gollnik, *Investigations about antidepressive and mood changing effects of Hypericum perforatum*. Planta Medica, 1989. **55**(07): p. 643-643.
94. Crockett, S.L., et al., *Bioactive xanthenes from the roots of Hypericum perforatum (common St John's wort)*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2011. **91**(3): p. 428-434.

95. Booker, A., et al., *St John's wort (Hypericum perforatum) products—an assessment of their authenticity and quality*. Phytomedicine, 2018. **40**: p. 158-164.
96. Huck-Pezzei, V., et al., *A chromatographic and spectroscopic analytical platform for the characterization of St John's wort extract adulterations*. Analytical Methods, 2013. **5**(3): p. 616-628.
97. Eser, B. and A.S. Dınçel, *Kromatografiye giriş, yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanımında basit ipuçları*. Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi, 2018. **2**(2): p. 51-57.
98. Agapouda, A., et al., *Quality control of Hypericum perforatum L. analytical challenges and recent progress*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2019. **71**(1): p. 15-37.
99. Vandenbogaerde, A., et al., *Evidence that total extract of Hypericum perforatum affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats*. Pharmacology biochemistry and behavior, 2000. **65**(4): p. 627-633.
100. Beijamini, V. and R. Andreatini, *Effects of Hypericum perforatum and paroxetine on rat performance in the elevated T-maze*. Pharmacological research, 2003. **48**(2): p. 199-207.
101. Flausino Jr, O.A., et al., *Effects of acute and chronic treatment with Hypericum perforatum L.(LI 160) on different anxiety-related responses in rats*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002. **71**(1-2): p. 251-257.
102. Ivetic, V., et al., *St. John's wort (Hypericum perforatum L.) and kindling epilepsy in rabbit*. Phytomedicine, 2002. **9**(6): p. 496-499.
103. Chatterjee, S., et al., *Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts*. Life sciences, 1998. **63**(6): p. 499-510.
104. De Vry, J., et al., *Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism*. European Neuropsychopharmacology, 1999. **9**(6): p. 461-468.
105. Kaehler, S.T., et al., *Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus*. Neuroscience letters, 1999. **262**(3): p. 199-202.
106. Cervo, L., et al., *Potential antidepressant properties of IDN 5491 (hyperforin-trimethoxybenzoate), a semisynthetic ester of hyperforin*. European neuropsychopharmacology, 2005. **15**(2): p. 211-218.
107. Butterweck, V., et al., *Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus*. Brain research, 2002. **930**(1-2): p. 21-29.
108. Rodriguez-Landa, J. and C. Contreras, *A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by Hypericum perforatum extracts*. Phytomedicine, 2003. **10**(8): p. 688-699.
109. Singewald, N., et al., *Magnesium-deficient diet alters depression-and anxiety-related behavior in mice—influence of desipramine and Hypericum perforatum extract*. Neuropharmacology, 2004. **47**(8): p. 1189-1197.
110. Hossein Hosseinzadeh, H.H., G.-R.K. Gholam-Reza Karimi, and M.R. Maysam Rakhshanizadeh, *Anticonvulsant effect of Hypericum perforatum: role of nitric oxide*. 2005.
111. Carai, M.A., et al., *Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism*. Fitoterapia, 2000. **71**: p. S38-S42.
112. Rezvani, A.H., et al., *Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2003. **75**(3): p. 593-606.

113. Kumar, V., et al., *Effect of Indian Hypericum perforatum Linn on animal models of cognitive dysfunction*. Journal of ethnopharmacology, 2000. **72**(1-2): p. 119-128.
114. Khalifa, A.E., *Hypericum perforatum as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice*. Journal of ethnopharmacology, 2001. **76**(1): p. 49-57.
115. Martarelli, D., et al., *Hypericum perforatum methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice*. Cancer letters, 2004. **210**(1): p. 27-33.
116. Beerhues, L., *Hyperforin*. Phytochemistry, 2006. **67**(20): p. 2201-2207.
117. Di Carlo, G., et al., *Modulation of apoptosis in mice treated with Echinacea and St. John's wort*. Pharmacological research, 2003. **48**(3): p. 273-277.
118. Mohanasundari, M., et al., *Enhanced neuroprotective effect by combination of bromocriptine and Hypericum perforatum extract against MPTP-induced neurotoxicity in mice*. Journal of the neurological sciences, 2006. **249**(2): p. 140-144.
119. Yesilada, E. and I. Gurbuz, *Evaluation of the antiulcerogenic effect of the flowering herbs of Hypericum perforatum L.* ECZACILIK FAKULTESI DERGISI-GAZI UNIVERSITESI, 1998. **15**(2): p. 77-84.
120. Hu, Z.-P., et al., *St. John's wort attenuates irinotecan-induced diarrhea via down-regulation of intestinal pro-inflammatory cytokines and inhibition of intestinal epithelial apoptosis*. Toxicology and applied pharmacology, 2006. **216**(2): p. 225-237.
121. El-Sherbiny, D.A., et al., *Hypericum perforatum extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2003. **76**(3-4): p. 525-533.
122. Menegazzi, M., et al., *Hypericum perforatum attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice*. Free Radical Biology and Medicine, 2006. **40**(5): p. 740-753.
123. Schulz, V., *Clinical trials with hypericum extracts in patients with depression—results, comparisons, conclusions for therapy with antidepressant drugs*. Phytomedicine, 2002. **9**(5): p. 468-474.
124. Brenner, R., et al., *Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study*. Clinical therapeutics, 2000. **22**(4): p. 411-419.
125. Randsløv, C., et al., *The efficacy of St. John's Wort in patients with minor depressive symptoms or dysthymia—a double-blind placebo-controlled study*. Phytomedicine, 2006. **13**(4): p. 215-221.
126. Nierenberg, A.A., et al., *Mania associated with St. John's wort*. Biological Psychiatry, 1999. **46**(12): p. 1707-1708.
127. Pilkington, K., A. Boshnakova, and J. Richardson, *St John's wort for depression: time for a different perspective?* Complementary Therapies in Medicine, 2006. **14**(4): p. 268-281.
128. Kirsch, I., *St John's Wort, conventional medication, and placebo: an egregious double standard*. Complementary therapies in medicine, 2003. **11**(3): p. 193-195.
129. Lavagna, S.M., et al., *Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section*. Il Farmaco, 2001. **56**(5-7): p. 451-453.

130. Mansouri, P., et al., *The impact of topical Saint John's Wort (Hypericum perforatum) treatment on tissue tumor necrosis factor-alpha levels in plaque-type psoriasis: A pilot study*. Journal of postgraduate medicine, 2017. **63**(4): p. 215-220.
131. Takahashi, I., et al., *Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1989. **165**(3): p. 1207-1212.
132. Lavie, G., et al., *Inhibition of the CD8+ T cell-mediated cytotoxicity reaction by hypericin: potential for treatment of T cell-mediated diseases*. International immunology, 2000. **12**(4): p. 479-486.
133. Skalkos, D., et al., *Photophysical properties of Hypericum perforatum L. extracts—Novel photosensitizers for PDT*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2006. **82**(2): p. 146-151.
134. Beerhues, L., *Hyperforin*. Phytochemistry, 2006. **67**(20): p. 2201-7.
135. Menegazzi, M., et al., *Hypericum perforatum attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice*. Free Radic Biol Med, 2006. **40**(5): p. 740-53.
136. Truong, B., et al., *Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2015: p. 563-569.
137. Cohen, A., et al., *Association between psoriasis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study*. Dermatology, 2008. **216**(2): p. 152-155.
138. Gottlieb, A.B. and F. Dann, *Comorbidities in patients with psoriasis*. The American journal of medicine, 2009. **122**(12): p. 1150. e1-1150. e9.
139. Günaydin, A., D. Aytimur, and F. Özdemir, *Psoriasis ve metabolik sendrom/Psoriasis and metabolic syndrome*. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2014. **48**(2): p. 95.
140. Wolff, K., et al., *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008: McGraw-Hill New York.
141. Yeung, H., et al., *Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study*. JAMA dermatology, 2013. **149**(10): p. 1173-1179.
142. Fortes, C., et al., *Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis*. Archives of dermatology, 2005. **141**(12): p. 1580-1584.
143. Öğretmen, Z., et al., *HLA B27 genotipi psoriasis ve psoriatik artrit için risk faktörü müdür?* 2014.
144. Kayıran, N., S. Korkmaz, and O. Özgöztaş, *Plak tip psoriasis hastalarında sigaranın hastalık şiddeti üzerine etkisi*. 2015.
145. Huerta, C., E. Rivero, and L.A.G. Rodríguez, *Incidence and risk factors for psoriasis in the general population*. Archives of dermatology, 2007. **143**(12): p. 1559-1565.
146. Jeong, S.H., et al., *Up-regulation of TNF-alpha secretion by cigarette smoke is mediated by Egr-1 in HaCaT human keratinocytes*. Experimental dermatology, 2010. **19**(8): p. e206-e212.
147. Henseler, T. and E. Christophers, *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1985. **13**(3): p. 450-456.

148. Schempp, C.M., et al., *Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream—a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison*. Phytomedicine, 2003. **10**: p. 31-37.
149. Holme, S. and D. Roberts, *Erythroderma associated with St John's wort*. British Journal of Dermatology, 2000. **143**(5): p. 1127-1128.
150. Puzenat, E., et al., *What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2010. **24**: p. 10-16.

http-1: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/10.1079/cabicompndium.28268>

(Erişim tarihi: 01.08.2024)

http-2: www.tubives.com.tr

(Erişim tarihi: 15.08.2024)

http-3: <http://pasi.corti.li/>

(Erişim tarihi: 30.07.2024)

EKLER

Ek A : GMP (Good Manufacturing Practices / İyi İmalat Uygulamaları) sertifikası

Ek B : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Ek C : Ürün Bilgilendirme ve Kullanım Bilgisi

Ek D : Hasta Kartı

Ek E : Etik Kurul Kararı

Ek F : Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü İzni

