



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SARI KANTARONUN MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA SSRI'A  
GÖRE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Anıl CAN**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ**

**İSTANBUL-2022**

T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SARI KANTARONUN MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA SSRI'A  
GÖRE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Anıl CAN**

**Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ**

**İSTANBUL-2022**

## ÖZET

### SARI KANTARONUN MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA SSRI'A

### GÖRE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Majör depresif bozukluk (MDB), dünya popülasyonunda en yaygın görülen psikiyatrik rahatsızlıktan biri olmakla beraber günümüzde nörobiyolojik altyapısı henüz tamamen anlaşılabilmiş değildir. MDB'li hastalarda görülen nöropatolojiyi hasarlı monoaminerjik yollarla açıklamaya teşebbüs eden ve bu alanda en önde gelen hipotezlerden biri de 'Monoamin Hipotezi'dir.

Hypericum perforatum (HP), genel olarak orta Avrupa'da 'sarı kantaron' olarak bilinir depresyonun yıkıcı etkilerine karşı yüzyıllardır bitkisel bir çare olarak önerilmektedir. Fakat bu bitkinin güvenilirliğine karşı literatürde bir fikir birliği sağlanmış olsa da etkinliğine dair literatürde mevcut olan ampirik kanıtlar çelişkilidir. Sarı kantaronun etkinliğine dair yapılan meta-analiz çalışmalarının dahiliyet kriterlerinin oldukça geniş olması, bu çelişkili bulguların açıklanabilmesinde başarısız olmuştur (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002;Freeman ve ark., 2010; Linde ve ark., 2008).

Bu çalışmada sarı kantaron ve SSRI antidepresanlarının etkinliğini karşılaştıran dokuz çifte-körleme çalışması dahil edilerek meta-analiz yürütülmüştür. Çalışmanın bulgularına göre her ne kadar sarı kantaron özü SSRI'lara göre karşılaştırılabilir bir yanıt gösterse de önceki meta-analiz çalışmalarının raporladığına göre sarı kantaronun tedavi edici etkinliği daha azdır. Bir başka önemli bulgu ise sarı kantaronun ekstrakte edilme yöntemine göre etkinliğinin değişiklik göstermesidir. Bu bulgu sarı kantaronun bileşenlerinin aynı zamanda dopamin nörotransmisyonunu regüle ettiğine dair bir ipucu olabilir. Çalışmanın bulguları sarı kantaron özünün SSRI sınıfı antidepresanlara göre hastalarda daha az yan etkisi görüldüğünü destekler niteliktedir.

HP özünün etkinliğini bütünsel olarak değerlendirebilmemiz ve daha keskin yargılara varabilmemiz için literatürde daha fazla çifte-körleme çalışmasının mevcut olması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** SSRI, Hypericum Perforatum, Hiperforin, Depresyon, Monoamin Hipotezi.

## ABSTRACT

### A COMPARISON OF THE EFFECTS OF St.JOHN'S WORT ACCORDING TO SSRI IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common psychiatric disorders among the world population in which current neurobiological understanding is lacking and incomplete. One of the most prominent hypotheses is the so-called 'monoamine hypothesis' which attempts to unify impaired monoaminergic pathways with the neuro-pathology that has been observed in patients with severe depression.

Hypericum perforatum (St. John's wort) is a herbal remedy to reduce MDD's debilitating effects which have been used for centuries. However, although it seems there is a consensus regarding its safety, empirical evidence of its efficiency is conflicted. Furthermore, meta-analyses that have been conducted to understand whether it is effective against MDD have very broad sense of inclusion criteria Hypericum Depression Trial Study Group, 2002;Freeman et al., 2010; Linde et al., 2008).

In this study, a meta-analysis was conducted but only 9 double-blind studies that compares efficiency between SSRIs and St. John's worth are included. Results have shown, although St.John's wort has a comparable response to SSRI class antidepressants, it's less effective than it has reported in some of the past studies. Another finding regarding St. John's wort effectiveness, depends on its extracting methods. This finding could be a clue for some of the St. John's wort's components are acting on regulating dopaminergic neurotransmission. Results also supported the fact that St. John's worth has less adverse/side effects then SSRI antidepressants.

Overall, there should be more double-blind studies to include in the future meta-analyses.

**Keywords:** SSRI, Hypericum Perforatum, Hyperforin, Depression, Monamin Hypothesis,

## TEŞEKKÜR

Öncelikle Yüksek lisans tezimde, böyle zor ve kompleks bir çalışma olduğunu bilerek danışmanım olmayı kabul eden ve doğru anlamda rehberlik eden Sayın Ayşe Çetin Şenöz hocama, anlamlı kayda değer bir çalışma yapmak için aldığım bu kararı canı gönülden destekleyen Pierre Bayraktar dostuma, çalışmam boyunca yorulduğumda, motivasyonumu kaybettiğimde, beni tekrar motive eden, karma karışık gibi gözükken sistemin aslında basit olduğuna beni ikna edip, motive eden, sıkıştığım da benimle beraber çözüm arayan dostum A.Andaç Aydın'a, tezim boyunca gidişatımı destekleyen, , moralim bozulduğunda her zaman yanımda olan ve motive eden annem Suna Seden Önkul'a ve asistanım Gülay Yıldırım'a teşekkürlerimi en derin duygularıyla sunarım.

## BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

**25.05.2022**

**Anıl Can**

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>BEYAN FORMU</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Majör Depresif Bozukluk .....	3
2.1.1. Majör depresif bozukluğun epidemiyolojisi .....	3
2.1.2. MDB'nin sistemsel ve hücrel patobiyolojisi .....	4
2.1.2.1. Genetik.....	4
2.1.2.2. Çevresel faktörler.....	5
2.1.2.3. Gen-çevre etkileşimi .....	5
2.1.2.4. Epigenetik etkileşim .....	6
2.1.2.5. Nöroendokrinoloji.....	6
2.1.2.6. İnflamasyon sistemi .....	6
2.1.2.7. Nöroplastisite .....	7
2.1.2.8. Yapısal beyin değişiklikleri .....	8
2.1.2.9. İşlevsel beyin devreleri .....	8
2.1.2.10. Monoamin hipotezi .....	9
2.1.3. Monoamin temelli antidepresanların etki mekanizmaları .....	10
2.2. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) .....	11

2.2.1. HP'nin farmodinamiği ve farmokinetiği.....	11
2.2.2. HP'nin etkinliği ve etki mekanizması.....	12
2.2.3. HP'nin yan etkileri.....	13
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>14</b>
3.1. Çalışmaları Dahil Etme Kriterleri ve Seçme Stratejisi .....	14
3.2. Araştırma Modeli ve Verilerin Analizi.....	15
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
4.1. Verilerin Heterojenliği ve Yayınlama Ön Yargısı.....	18
4.2. Çalışmaların Etki Büyüklüklerinin Karşılaştırılması.....	21
4.3. Serbest-Etki Modelinin Uygulanması ve Forest Grafiği .....	23
4.4. HP'nin ve SSRI'nın Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	24
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>30</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>31</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>42</b>
<b>Ek 1 Özgeçmiş.....</b>	<b>42</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> HP'nin farmokineteki.....	12
<b>Tablo 2:</b> Dahil etme ve dışlama kriterleri .....	14
<b>Tablo 3:</b> Meta-analize dahil edilen çalışmaları genel özellikleri .....	17
<b>Tablo 4:</b> Heterojenite analizi.....	18
<b>Tablo 5:</b> Çalışmaları sayısal karşılığı .....	21
<b>Tablo 6:</b> Standartize ortalama farkının serbest-etki modeli sonuçları .....	23
<b>Tablo 7:</b> Odd ratio analiz sonuçları .....	24



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Momoaminlerin sinaptik boşluktaki etki mekanizmalarını temsili bir gösterimi.	11
Şekil 2: PRISMA şeması .....	15
Şekil 3: Funnel grafiği .....	19
Şekil 4: Radyal (Galbraith) grafiği .....	20
Şekil 5: Baujat grafiği .....	22
Şekil 6: HAM-D skorlarının karşılaştırılması ve serbest-etki modeli analizinin Forest grafiği.....	23
Şekil 6: HAM-D skorlarının karşılaştırılması ve serbest-etki modeli analizinin Forest grafiği.....	23
Şekil 7: Aykırı değerleri görebilmek için çeşitli tanısal testler .....	25
Şekil 8: Çoklu regresyon grafiği .....	27

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- APA** : Amerikan Psikiyatri Birliği
- BTNF** : Beyin-türevli nörotrofik faktör
- CHR** : Kortikotropin salgılatıcı hormon
- DSM-5** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 5. Edition
- HHA** : Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal eksen
- HP** : Hypericum perforatum
- MAOI** : Monoamin oksidaz inhibitörleri
- MDB** : Majör Depresif Bozukluk
- MDD** : Major depressive disorder
- MSS** : Merkezi sinir sistemi
- NDRI** : Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri
- NHLBI** : National Heart, Lung, and Blood Institute
- SMD** : Standart Mean difference
- SSRI** : Seçici serotonin geri alım inhibitörü
- TNF** : Tümör Nekrosis Faktörü
- TSA** : Trisiklik antidepresanlar

# 1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk; depresif duygu durum, azalmış ilgi ve hasarlı bilişsel işlevsellikle karakterize bir psikiyatrik bozukluktur. MDB'nin etyolojini etkileyen nörobiyolojik sistemlerin bütünü ve bu sistemlere ait nöral yolların etkileşimi henüz tamamen anlaşılabilmiş değildir. Bu sebeple, MDB'yi tüm yönleriyle açıklayabilecek teorik bir çerçeve henüz mevcut değildir. Bu teorik çerçevelerden biri de monoamin hipotezidir (Delgado, 1990). Bu hipoteze göre monoamin nörotransmitterlerini ve bu nörotransmitterlerin bağlandığı reseptörleri içeren sistemsel bir hasarın MDB'nin etiyolojisine katkı sağladığıdır. MDB'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan SSRI sınıfı antidepresanların bahsedilen monoaminergic yollar üzerinden etki ettiği düşünülür. Bu ilaçlar yaygın olarak kullanılsa da sınırlı bir etkisi vardır ve ilacın yan etkileri mevcuttur.

Örneğin, trisiklik antidepresanlar (TSA) ile SSRI antidepresanlar etkinlikleri açısından birbirlerine denk olmasına rağmen (Cipriani ve ark., 2009) yan etkileri daha şiddetli olduğu için daha az reçete edilmektedir (Santarsieri ve Schwartz, 2015).

Bu sebeple MDB tedavisinde kullanılabilecek etkili ve yan etkisi daha az ilaçların üretilmesi, genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bu bozukluğun tedavisinde oldukça önemlidir.

*Hypericum perforatum* (HP) otsu ve çok yıllık (perennial) bir bitkidir. Genellikle Avrupa ve Asya da bitkisel bir çözüm olarak sunulur. Dahası, birçok Avrupa ülkesinde HP'nin kuru özü ile üretilen birden fazla ilaç lisanslı ve reçete edilebilmektedir (Freeman, 2009). Bu durumda global olarak yaygın bir şekilde kullanılan HP'nin geleneksel antidepresanlarla kıyaslanması ve risk-fayda analizlerinin yapılması gerekmektedir.

Fakat HP literatürü oldukça eski ve birbirleri ile çelişen görgül kanıtlar içermektedir. Son yıllarda meta-analizlerden biri Ng Yang ve ark. (2017), HP'nin plaseboya göre daha üstün bir etkinlik gösterdiğini ve antidepresanlarla göre yan etkilerinin görülme sıklığının daha az olduğu saptamıştır. Bu sonuçlar, 2008 yılında Linde ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmasını destekler niteliktedir. Fakat birçok başka çalışma HP'nin etkinliğini sorgulamıştır (*Hypericum Depression Trial Study Group*, 2002; Freeman ve ark., 2010; Linde ve ark., 2008). Bazı çalışmalar (Henderson ve

ark., 2002; Linde ve ark., 2008; Whiskey ve ark., 2001) HP'nin geleneksel antidepresanlarla karşı daha güvenilir olduğuna sonucuna varmakla beraber, bazı çalışmalar (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002) bu sonuçları desteklememektedir. Var olan meta-analiz çalışmalarının dahil etme kriterlerinin esnek olması ve daha kapsamlı önyargı ölçeklerine göre meta-analize dahil edilen çalışmalarının yöntembilimsel kalitesi test edilmemesi, literatürde spesifik olarak çifte-körleme çalışmaların dahil edildiği yeni bir meta-analiz çalışmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Majör Depresif Bozukluk

Depresif bozukluklar, çeşitli şiddetlerde deneyimlenebilen, genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bir psikiyatrik rahatsızlıktır (Kessler ve Bromet, 2013).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. edisyonuna (DSM-5) göre bir depresif bozukluk alt grubu sayılan Majör depresif epizodunun tanısı için iki haftalık bir süreçte aşağıdaki belirtilen semptomların beşi ve ya daha fazlasının kişide mevcut olması gerekir (American Psychiatric Association, 2013). Bu semptomların birincil kümesi, depresif duygudurumu ve anhedoniye (önceden zevk veren aktivitelere duyulan ilginin ve bu tarz aktivitelerden alınan hazzın azalması) içerir. Bu belirtilerden herhangi birine sahip olmak yeterlidir. İkincil semptomlar, iştahta azalma ve ya kilodaki dramatik değişiklikler, uyumada güçlük (insomnia ve ya hipersomnia), psikomotor ajitasyon ve reterdasyon, bitkinlik hissi ve enerji kaybı, konsantre olmakta güçlük, değersizlik ve suçluluk hissi ve intihara meyillilik gibi semptomları içerir. Bu semptomlar ya hep ya hiç (0 ya da 1) şeklinde ikili puanlanma sistemine sahiptir.

#### 2.1.1. Majör depresif bozukluğun epidemiyolojisi

Bugüne kadar en geniş kapsamlı, Majör depresif bozukluğun (MDB) genel popülasyondaki yayılımını inceleyen çalışma dünya sağlık örgütünün (DSÖ) DSM-4 kriterlerine göre düzenlediği anket temelli çalışmadır (Bromet ve ark., 2011). Bu anket çalışmasına 18 ülkenin genel popülasyondan yaklaşık 90.000 kişi katılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre depresyon, her altı yetişkinden birini etkilemektedir.

Kadınların, ergenlikten sonra majör depresyona yakalanma riski erkeklerden iki kat daha fazladır (Seedat ve ark., 2009). Cinsiyetler arasındaki bu farklılık, kadınlarda majör depresif epizodun uzun zaman aralıklarına sahip olmasından çok bu dönemlerin yaşamları boyunca daha sık tekrarlanmasından kaynaklanmaktadır (Eaton ve ark, 1997; Penninx ve ark., 2011). Her iki cinsiyette de majör epizodun başlangıç yaşının medyanı 25 olarak hesaplanmıştır. Başlangıç yaşı erken kırklı yaşlardır (Bromet ve ark., 2011). Majör depresyonun yayılımı genel olarak yaşın ilerlemesi ile birlikte azalır (Kessler ve

Bromet, 2013). Her iki cinsiyette tutarlı olan, kişinin hayatında bir partnerin mevcut olmaması; yakın zamanda deneyimlenen negatif yaşam deneyimleri, finansal ve sosyal problemler gibi çevresel etkenlerin majör depresif epizodu tetiklemesinde oldukça belirleyici bir role sahip olmasıdır (Risch ve ark., 2009). Bu çevresel etkenlerin MDB'nin etiyolojisindeki rolü aşağıdaki bölümlerde daha geniş bir biçimde tartışılmıştır.

2013 yılında yapılan 'Global Hastalık Yükü' konsorsiyumun bulgularına göre MDB global hastalık yüküne katkı sağlayan ikinci hastalıktır (Suman ve ark., 2013). Dahası, MDB'nin aşağıda belirtilen hastalıklara yakalanma riski ile ilişkili pozitif bir korelasyona sahiptir. Yapılan boylamsal çalışmalara göre MDB; diyabet, kalp hastalıkları, felç, hipertansiyon, obezite ve Alzheimer gibi hastalıklara yakalanmanın riskini artırmaktadır (Suman ve ark., 2013).

Majör depresif bozukluğun ilerleyişi, remisyonu ve kronikliği; semptomların şiddeti, psikiyatrik komorbitesi ve çocukluk travması gibi bir çok değişkene bağlıdır. Özellikle çocukluk çağı travmaları ile majör depresyonun tedaviye dirençli tipi arasında pozitif bir korelasyona sahip olduğu ampirik kanıtlarıyla beraber depresyon literatürüne sunulmuştur (Hovens, 2015; Penninx ve ark., 2011).

### **2.1.2 MDB'nin sistemsel ve hücrel patobiyolojisi**

Günümüzde MDB'nin nörobiyolojisini daha iyi anlamamıza rağmen henüz bu bozukluğu tüm yönleri ile açıklayabilen, üzerinde fikir birliğine varılabilmiş bir mekanizma mevcut değildir. MDB'nin çalışıldığı hayvan modelleri, MDB ile ilgili birçok potansiyel nöral yolağı işaret etmesine rağmen bu sonuçların insanlar üzerinde yeniden üretilmesi henüz deneysel yöntemler bağlamında sınırlıdır (Otte ve ark., 2016). MDB'nin genel olarak etiyolojisine etki eden birden çok değişken olduğu için, MDB'nin patobiyolojisini serotonin yolağının çalışma prensipleri üzerinden açıklayan 'monoamin hipotezi' bu tezin ana merkezinde yer almaktadır.

#### **2.1.2.1. Genetik**

MDB hastalarının birincil dereceden akrabalarında MDB görülme olasılığı üç kat daha fazladır ve bu rahatsızlığın kalıtsallığı kantitatif olarak (%35) ölçülmüştür (Geschwind ve Flint, 2015). Buna ek olarak, şizofreni ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere bir çok psikiyatrik bozuklukla ortak genetik örüntüler keşfedilmiştir (Lee ve ark., 2013). Fakat henüz MDB'nin ana genetik altyapısı henüz herhangi bir bilimsel çalışmada

tutarlı bir şekilde ortaya konulamamış ve bulgular birbirinden bağımsız laboratuvarında tekrarlanamamıştır (Bosker ve ark., 2011). Tüm-genom ilişkilendirme analizlerinde de bu belirsiz durumu işaret eden ( yaklaşık 9,240 vaka ve 9,519 kontrol ) bulgular literatürde mevcuttur (Lin, 2013). MDB'nin risk gelişimi poligenik olduğundan çoklu genlerin etkileşimi, MDB fenotiplerinin heterojen yapısı ile birleşince ilişkili genleri bulmak için oldukça yüksek sayıda hasta örneklemeleri gerektirmektedir (Hyman, 2014). Bu durum, MDB'nin tüm genetik alt yapısını özetleyecek genel bir çerçevenin çizilmesini zorlaştırmaktadır.

### **2.1.2.2. Çevresel faktörler**

MDB'nin başlangıcını tetikleyen stresli olayların (işten kovulmak, finansal güvensizlik, kronik ve yaşamı tehdit eden sağlık problemleri, şiddete maruz kalmak ve ayrılık) temporal yakınlığına odaklanan erken dönem epidemiyolojik çalışmalar, riskli zaman diliminin yetişkinlik dönemi olduğunu öne sürmüştür (Kessler, 1997). Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalar, daha çok çocukluk dönemi olayların etkisine odaklanmıştır. Bu olaylar; fiziksel ve cinsel istismar, psikolojik ihmal, ebeveynin kaybı veya boşanma dolayısıyla deneyimlenen ebeveyn-çocuk ayrılığı bu tip olaylara örnektir. Çocukluk dönemi stresli olayların sayısı ve şiddeti ile MDB'nin risk gelişimi, şiddeti ve kronikliği arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (Li ve ark., 2016).

Erken dönem travmalarının sonuçlarını açıklamaya çalışan bütünleştirici nörobiyolojik modeller genellikle HHA (Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal) eksenini merkeze almaktadır. Birçok hayvan modeli, erken-yaşam stresinin kortikotropin salgılatıcı hormon (CHR) üreten nöral devrelerin aktivitesini artırdığını bulunmuştur (Meaney, 2001). Bu bulgular, çocukluk çağında seksüel ve fiziksel olarak istismara uğramış yetişkinlerde HHA ekseninin aktivitesinin sıradan psiko-sosyal stresörlere karşılık arttığı gözlemlenmiştir (Stetler ve Miller, 2011). Gerçekten de bu kişilerde glukokortoid reseptörünün işlevi indirgenmiştir (bkz. glukokortoid direnci). Aynı zamanda bu bulgular, çalışmaya katılan kişilerin, kortizolün inhibe edilerek kontrolünü sağlayan inflamatuvar sisteminin artmış aktivitesinin gözlemlenmesi ile desteklenmiştir.

### **2.1.2.3. Gen-çevre etkileşimi**

Yukarıda bahsedilen (Lin, 2013) tüm-genom ilişkilendirme çalışmalarının yeniden üretilmemesinin sebebi, MDB'nin genetik varyantlarının çevresel stresörlere verilen yanıtın değişkenliği ile açıklanabilir. Bu olguya gen-çevre etkileşimi denir. Lokal genetik

varyantlar henüz belirlenebilmiş olmasa bile çeşitli aday genler literatürde mevcuttur. Bunlar sodyum-bağımlı serotonin taşıyıcısı (*SLC6A4*); CHR 1 reseptörü (*CRHR1*) ve peptil-prolil cis-trans izomerazı kodlayan gen (*FKBP5*)'dir.

#### **2.1.2.4 Epigenetik etkileşim**

Gen-çevre etkileşiminin moleküler mekanizması, epigenetik regülasyonu sağladığına dair hipotezler literatürde mevcuttur (Klengel ve Binder, 2015). Örneğin, allel-spesifik , stres bağımlı DNA demetilasyonu; *FKBP5*'teki polimorfizminin glukokortikoid yanıtının elemanlarında gözlemlenmiştir (Klengel ve ark., 2013). Bu etkileşim, strese yanıt olarak *FKBP5* ifadesinin artmasına yol açar ve bu da glukokortikoid reseptör direncini doğurur (Anacker ve ark., 2011).

Literatürdeki bir kaç çalışma MDB'nin hayvan modellerinde ve erken-dönem strese maruz kalmış intihar vakaları üzerinde yapılan post-mortem çalışmalarda tutarlı epigenetik değişiklikler raporlanmıştır (McGowan ve ark., 2009). Yakın zamanda, başlangıçta önerilen hipotezi çürüten, bağımsız tüm-genom ilişkilendirme analizleri epigenetik değişikliklerin; spesifik hastaların strese verdiği yanıtın ziyade hücre adhezyonu ve hücre plastisitesinden kaynaklandığını işaret etmiştir (Klengel ve Binder, 2015).

#### **2.1.2.5. Nöroendokrinoloji**

Yukarıda belirtildiği gibi HHA eksenini, MDB'yi açıklayan nörobiyolojik modeller arasında en sık kullanılan yapılardan biridir. Örneğin, iki meta-analiz çalışması MDB hastalarında kortizol seviyesinin arttığı sonucuna ulaşmıştır (Knorr ve ark., 2010; Stetler ve Miller, 2011). HHA aktivitesindeki bu değişiklikler bilişsel işlevselliğin bozulduğuna da işaret edebilir (Hinkelmann ve ark., 2009).

#### **2.1.2.6. İnflamasyon sistemi**

İmmün sistemi, fizyolojik stresi algılayan yollarla ve beden ana sistemleriyle (HHA eksenini, otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi) bütünleşik bir biçimde (düzenleyici ileri-geribesleme ve geribesleme döngüleri) çalışır. MDB'nin çevresel immün disfonksiyonuna ve nöroimmünolojik mekanizmalara etkisi hayvan modellerinde ortaya konulmuştur (Miller ve Raison, 2017). Bu çalışmalar ilginç bir şekilde sitokinlerin direkt ve indirekt yollardan beyin devrelerini, duygudurumu ve davranışı nasıl değiştirebileceğine dair iç görüler sunmuştur. Çevresel sitokinler kan-beyin bariyerinden

geçebilir ve doğrudan merkezi sinir sistemindeki (MSS) hücrelere (astrozitler, miktoglialar ve nöronlar) etki edebilir. Bunlara ek olarak inflamuarar sinyalleri, hücrel mekanizmalar tarafından veya vagus siniri tarafından taşınır. Bahsi geçen hayvan modelleri, MMS ve immün sistemi arasındaki bu rotaların moleküler mekanizmalarını ve işleyişini (örneğin, reseptör ifadesi) ortaya çıkarmıştır (Hodes ve ark., 2015). Klinik çalışmalara göre benzer inflamasyon mekanizmaları MDB'nin gelişiminde rol oynayabileceği göstermiştir. Bu fenomene örnek verilecek olursa, popülasyon temelli bir çalışma otoimmün hastalıklarının MDB'nin gelişmesi riskini artırdığını raporlamıştır (Benros ve ark., 2013). Bunlara ek olarak, sitokin takviyesi (IL-2 or interferon- $\gamma$ ) alan kanser hastaları ve ya hepatit hastalarının MDB geliştirebileceği gözlemlenmiştir (Myint ve ark., 2009). Son olarak MDB hastalarında, tümör nekrosis faktörü (TNF) ve IL-6 sitokinlerin serum seviyelerinde önemli bir artışın mevcut olduğu iki meta-analiz çalışması tarafından raporlanmıştır (Dowlati ve ark., 2010; Haapakoski ve ark., 2015).

Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MDB hastalarında IL-6 sinyallerini kontrol eden genlerin ifadesinin arttığı gözlemlenmiştir (Jansen ve ark., 2016). Ayrıca birkaç prospektif çalışma, çocuklarda IL-6 seviyesindeki artışın yetişkinlikte MDB gelişimi riskini artırdığını işaret eden ampirik kanıtlar sunmuştur (Khandaker ve ark., 2014). Bunlara ek olarak, yakın zamanda MDB hastaları üzerinde yapılan PET görüntüleme ve beyin dokusunun post-mortem analizi, nöroinflamasyon ve MMS'de mikrogliyal aktivasyon gözlemlenmiştir (Köhler ve ark., 2014; Steiner ve ark., 2008).

#### **2.1.2.7. Nöroplastisite**

Beyinde nadir bulunan nörojenik nişlerde yeni nöronların üretim sürecine "nörogenez" denmektedir. Kortizol seviyesindeki değişikliklerin, bu süreci engellediği öne sürülmüştür. MDB'li hastalarda bu kısımlarda düşük seviyede beyin-türevli nörotrofik faktör (BTNF) tespit edilmiştir. BTNF ve diğer nöroplastisite regülatörleri; davranışı, nörogenezi kontrol etmeleri üzerinden açıklanabilir. BTNF mRNA seviyesi aynı zamanda MDB'li hastaların lökositlerinde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu düşük seviye antidepresan tedavisinden sonra normale dönmektedir (Molendijk ve ark., 2014).

BNTF ve diğer nöromodülatörlerin nöroplastisite üzerindeki etki mekanizmaları tartışmalıdır (Egeland ve ark., 2015). Örneğin yetişkin nörogenezi indirgenen farelerin stressiz bir ortamda depresif davranış kalıpları göstermediği gözlemlenmiştir. Buna

karşılık aynı deneyler stresli ortamda tekrarlandığında depresif davranışlar gözlemlenebilmiştir. Nörobiyolojik bir seviyede açıklanması gerekirse; yetişkin nörojenezi HPA ekseninde glukokortoid-aracılı negatif geribeslemeyi artırarak strese direnci kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Egeland ve ark., 2015). Önemli bir nokta ise, insan katılımcılar üzerinde bu deneysel mekaniklerin henüz denenmemiş olmasıdır.

#### **2.1.2.8. Yapısal beyin değişiklikleri**

Yukarıdaki bölümlerde bahsedilen MDB'nin patofizyolojisi, beyin yapısında morfolojik değişikliklere yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar birçok kesitsel çalışma MDB hastalarının beyninin yapısal beyin görüntüleme (örneğin, voksel tabanlı morfometre) teknikleri ile çeşitli bölgelerin hacimsel yapısını incelemiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, kontrol grubuna karşılık MDB hastalarının çeşitli beyin bölgelerinde küçük hacimsel değişiklikler gözlemlense de genel olarak ortaya çıkan tutarlı değişikliklerden birinin hipokampal hacmin küçülmesi olduğu gösterilmiştir (Kempton ve ark., 2011). Bu çalışmanın bir başka bulgusu ise basal ganglia, talamus ve çeşitli frontal bölgelerde hipokampüse kıyasla daha küçük hacimsel daralmaların varlığıdır. Bir başka meta-analiz çalışmasının verilerine göre, MDB hastalarında hipokampal küçülmenin yanı sıra orbitofrontal kortekste, anterior ve posterior singulatta, insula ve temporal loblarda kortikal incelmeler meydana gelmektedir (Schmaal ve ark., 2017).

Dahası, 193 çalışmanın ve 15,892 katılımcının parçası olduğu büyük ölçülü, trans-diagnostik; voksel-tabanlı morfometre meta-analiz çalışması, MDB'nin hipokampüsü diğer psikiyatrik bozukluklara (şizofreni, bipolar bozukluk, bağımlılık, kaygı ve obsesif-kompulsif bozukluk) karşılık seçici olarak etkilediği önerilmiştir (Chang ve ark., 2016).

#### **2.1.2.9. İşlevsel beyin devreleri**

Literatürde birkaç çalışma, stres ile ilişkili değişikliklerin inflamatuvar ve glukokortoid sinyalleşme mekanizmalarına karşılık gelen çoklu beyin ağlarını etkileyebileceğini önermiştir (Maier ve ark., 2015; Nusslock ve Miller, 2016). Gerçekten de bu çalışmalar çeşitli ağlarda hem bağlantı hem de aktivasyon ile ilişkili anormallikleri ortaya çıkarabilmişlerdir.

Bu ağlardan biri *afektif-belirginli* (affective-salience) devresidir. Bu devrenin ana görevlerinden biri bilişsel veya emosyonel uyarana karşılık motive edici davranışı

yönlendirmesidir. Aynı zamanda bu devre; dorsal singulat, anterior insula, ventral striatum ve amigdala arasında aşağı yöndeki devrelere (hipotalamik ve beyin sapı çekirdeği devreleri) yansıtma yapmaktadır. İşlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının MDB'li hastalarda sıklıkla gözlemlediği bulgulardan biri de amigdala yerel ağlarında artan bağlantı ve yüksek aktivasyon oranıdır (Hamilton ve ark., 2012). Bu veriler, ventral striatum ve diğer ödül-ilişkili devrelerde azalmış bağlantısalılığı ve azalmış aktifliği işaret etmektedir (Pizzagalli, 2014; Satterthwaite ve ark., 2015).

MDB'li hastalarda dikkat çeken bir diğer ağda *varsayılan mod ağı* (Default mode network) ağıdır. Bu ağ, 'dinlenim' durumunda yüksek aktivasyon oranı göstermesi ile karakterize, genelde içsel veya öz yönlendirmeli görevleri işlemekten sorumlu bir ağıdır. MDB hastalarında görülen aşırı kendine odaklanma ve düşünce rüminasyonu bu ağın dinamik modülasyonu ile ilişkilendirilebilir (Sheline ve ark., 2009).

#### **2.1.2.10. Monoamin hipotezi**

Monoamin nörotransmitterleri olan serotoninin, noradrenalinin ve dopaminin ilk olarak MDB ile ilişkilendirilmesi, rezerpin gibi antihipertansif ilaçların monoamin seviyesini düşürmesi ve bu ilaçları kullanan hastaların MDB geliştirmesi ile başlamıştır (Schildkraut, 1965).

MDB patofizyolojisinde monoaminlerin rolleri; 1950'lerde ve daha sonraları, ilk antidepresanların mekanistik incelememesi üzerine elde edilen ampirik kanıtlarla desteklenmiştir. Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)'dir. TSA ve MAOI'lerin monoamin nörotransmisyonunda oldukça güçlü etkileri vardır. TSA, presinaptik nöron reseptörlerini bloklayarak monoaminlerin geri alınımı engeller. MAOI ise monoaminlerin yıkımını engelleyerek nörotransmitterine etkisini artırır. Bu bulgular, günümüzde de monoamin-temelli bileşenlerin modern psikofarmakoloji üzerindeki baskınlığına katkısını sürdürebilmesini sağlar.

Fakat kan plazmasında; ürinde ve beyin-omurilik sıvısında noradrenalin ve serotonin metabolitlerinin ölçüldüğü çalışmaların bulguları monoamin hipotezi ile tutarlılık göstermemektedir (Geddes ve Briess, 2007). Dahası, monoaminleri hedef alan ilaçlar alındığında nörotransmitter sistemine saatler içinde etki eder. Buna rağmen MDB'ye sahip hastalarda antidepresanların etkisi birkaç haftalık tedavi sonrasında gözlemlenir. Antidepresanların terapötik etkisi, devamlı bir tedavi sonucu beyinde gen

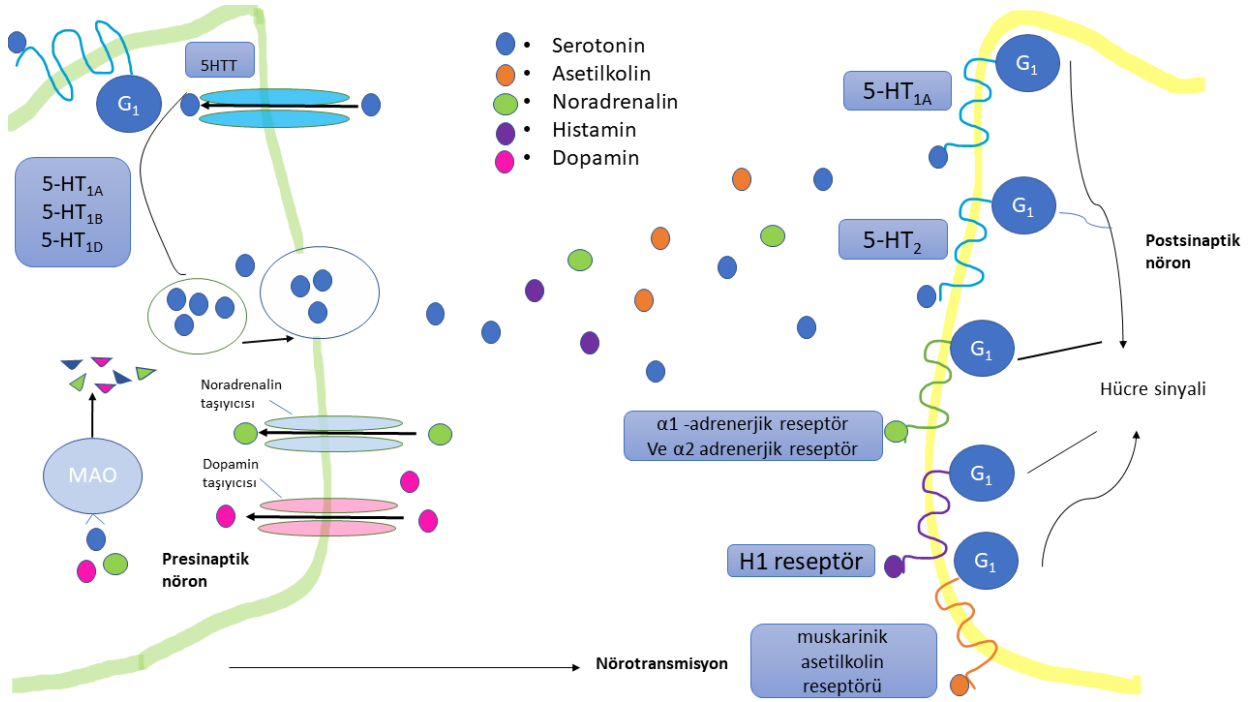
ifadesinin değişmesinden kaynaklandığı argümanı ile açıklanabilir (Wong ve Licinio, 2001). Yine de bu bulgular, depresyon araştırmacıları arasında monoamin hipotezinin hastalığın tüm patofizyolojisini açıklayamadığı görüşünü uyandırmıştır.

### **2.1.3. Monoamin temelli antidepresanların etki mekanizmaları**

Monoamin temelli antidepresanların, sinapslarda sürekli biyokimyasal bir değişikliğe yol açtığı için adaptif bir nöral yanıt ürettiği düşünülür. Bu adaptif değişikliklerde serotonerjik yolaklardaki intrasellüler sinyal mekanizmalarının ve sinaptik plastisitenin (hippokampal nöroenez de dahil olmak üzere) etkileri vardır (Carmichael ve Lockhart, 2012; Hill ve ark., 2015). Antidepresanların spesifik etkileri konusunda yapılan çalışmalar birbirleri ile tutarlı olsa da etki mekanizmalarının tamamı henüz anlaşılabilmiş değildir.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri serotonin taşıyıcılarına etkili bir şekilde bağlanarak (antagonistik) serotonin geri alınımı engeller. Göreceli olarak seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri de yeterli miktarda benzer terapötik etkileri gösterir. TSA antidepresanları, diğer siklik antidepresanlar ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) hem serotonin hem de noradrenalin reseptörlerine belirli oranlarda bağlanarak geri alımı engellerler. TSA'ler aynı zamanda histaminin H1 reseptörlerine, serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine, muskarinik asetilkolin reseptörlerine ve  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlerine de bağlanması birden çok yan etkinin ortaya çıkmasının sebeplerinden biridir. Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI'lar) öncelikli olarak noradrenalin ve dopamin geri alınımı engeller.  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptör antagonisti,  $\alpha$ 2-otoreseptörlerini engelleyerek serotonin ve noradrenalin salınımı artırır.

Daha seçici ve çift yönde çalışan serotonin antagonisti/agonisti 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanır. Agomelatin bir melatonin reseptörü (MT1 ve MT2) agonisti ve antikolinerjik ve ya antihistamininerjik özellikleri olmayan 5-HT<sub>2c</sub> antagonisti olarak kullanılır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan monoamin oksidazlar (MAO), her ikisi de tersinemez inhibitörler olan MAOA ve MAOB'dir. Tüm bu nörobiyolojik sistemlere ek olarak  $\gamma$ -aminobütrik asit, glutamat ve opioid sistemleri de daha deneysel antidepresan bileşenleri içerisinde sınanmaktadır. Aşağıda şekilde antidepresanların etki mekanizmalara dair genel bir şema sunulmuştur (Otte ve ark., 2016).



**Şekil 1: Momoaminlerin sinaptik boşluktaki etki mekanizmalarını temsili bir gösterimi**

## 2.2. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron)

Yüzyıllardır orta Avrupa'da "Aziz John" özü olarak bilinen, Türkçe'de halk arasında sarı kantaron; kan otu, kuzukıran, kılıç otu gibi isimlerle adlandırılan *Hypericum perforatum*, orta veya ağır şiddette depresyonun tedavisinde kullanılan bir tür bitkidir.

HP'nin ana aktif bileşenlerinden biri hiperforin isimli bir fitokimyasal ve hiperisin isimli bir naftodiantrondur. Bunun yanı sıra birden fazla aktif bileşeni olduğu da literatürde raporlanmıştır (Nahrstedt ve Butterweck, 1997). Bunlardan flavonoid ve tannin özellikle Türkiye'deki *Hypericum* türlerinde mevcuttur (Smelcerovic ve ark., 2008). Psödöhiperisin de yakın zamanda keşfedilmiş, HP özünün bir diğer aktif bileşenidir.

### 2.2.1. HP'nin farmodinamiği ve farmokinetiği

Yukarıda bahsedilen HP bileşenlerinin farmokinetiği hem insanlarda hem de hayvan modellerinde çalışılmıştır (Butterweck, 2003; Caccia ve Gobbi, 2010; Wurglics ve Schubert-Zsilavecz, 2006). Hipersin, psödöhipersin ve hiperforin yapısal olarak benzer olsa da aralarında farmokinetik farklılıklar mevcuttur.

Bu bileşenlerin farmokinetiği sağlıklı gönüllüler üzerinde HP'nin kuru özünün uygulanması ile çalışılmıştır (bkz. Tablo1). Tek bir dozun (aralık= 300-1800 mg) oral olarak verilmesinden sonra (0.3% hipersin), hipersin 1.3 saat sonra kanda tespit edilebilmiş, zirve plazma yoğunluğu yaklaşık 4.6 saat ve takip eden dört günde dengeli bir seviyede kaldığı keşfedilmiştir (Brockmöller, 1997; Staffeldt ve ark., 1994; Upton, 1997). Plazma yarı-ömrü 25 saat olarak raporlanmıştır (Nangia ve ark., 2000). Bu uzun süre zarfı, hiperforinin albümin ve lipoproteinlere yüksek affinitesinden kaynaklanmaktadır.

**Tablo 1: HP'nin farmokinetiği**

HP özü bileşenleri	Doz(mg)	Plazma seviyesi tepe noktası (mg/ml)	Yarı-ömrü(s)	Biyoyararlanım	Referans
<b>Hipersin(0.3%)</b>	300	1.5	24.8-26.5	14	Staffeldt ve ark.,1994
	900	4.1			
	1800	14.2			
<b>Psödöhipersin (0.24-0.32%)</b>	300	2.7	16.3-36	21	Staffeldt ve ark.,1994
	900	11.7			
	1800	30.6			
<b>Hiperforin</b>	3 x 300 mg/gün	100.0	9		Nangia ve ark., 2000

### 2.2.2. HP'nin etkinliği ve etki mekanizması

Yakın zamanda HP özünün etkinliği üzerine yapılan çalışmalar özellikle Avrupa'da ve Amerika'da HP'nin bir antidepresan olarak kullanımını hızlandırmıştır (Kasper ve ark., 2008). Önerilen ortalama doz, kuru HP özünün günlük 900 miligramıdır. Etkinliği, tolere edilebilirliği ve geleneksel antidepresanlardan daha az yan etki göstermesi bir klinik çalışmalarda raporlanmıştır (Kim ve ark., 1999).

Klinik çalışmalarda HP'nin antidepresan olarak kullanımı orta ve ağır şiddette depresyonun tedavisinde plasebodan daha yüksek bir etkinlik gösterebilmiştir. 2005 yılında Szegedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada HP, paroxetine isimli antidepresandan daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğu raporlanmıştır.

Literatürde HP'nin etkinliğine dair deneylerin ilk bulguları 1979'ta yayınlanmıştır (Hoffmann ve Kühl, 1979). 1990'ların ortalarına kadar yaklaşık 25 çalışma daha

yayınlanmıştır. HP'nin etkinliği trisiklik antidepresanlarla karşılaştırılan çalışmalarda mevcuttur (Linde ve ark., 2008; Schulz, 2006). Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analiz çalışması benzer bir karşılaştırmayı HP'nin akut kullanımı ile SSRI sınıfı antidepresanlar arasında yapmıştır (Rahimi ve ark., 2009). Bu çalışmanın sonuçlarına göre HP özü, antidepresanlara benzer bir etkinlik göstermiştir. Fakat bahsedilen tüm bu çalışmaların sonuçlarını, HP'nin akut kullanımı dışında depresyon tedavisinde etkinliğini desteklemek için daha fazla boylumsal çalışma ve deney deseni gereklidir.

### **2.2.3. HP'nin yan etkileri**

HP özü genel anlamda tolere edilebilse de literatürde sıklıkla raporlanan bulantı, kızarıklık, bitkinlik ve fotohassasiyet gibi yan etkileri mevcuttur (Bonetto ve ark., 2007; Moses ve Mallinger, 2000; Rodríguez-Landa ve Contreras, 2003; Schrader, 2000; Schulz, 2006; Woelk ve ark., 1994; Woelk, 2000). Bu yan etkiler genelde naphthodianthronlara (hipersin ve psödöhipersin) atfedilmektedir (Rodríguez-Landa ve Contreras, 2003; Schulz, 2006). Çoğu durumda bu yan etkiler önerilen dozun üzerindeki kullanımlarda görülmektedir.

HP'nin hamilelik döneminde kullanımının güvenli olup olmadığı konusu oldukça önemlidir. HP'nin güvenilirliği hakkında fikir verebilecek, İnsan katılımcılardan gelen veriler çok kısıtlıdır. Lee ve ark., (2003), hamilelik sonrası HP kullanımı araştırmak üzere emziren ve postnatal depresyonu olan 30 anneye HP özü vermiştir. HP bileşeni almayan annelerin bebekleri ile karşılaştırıldığında; HP'nin bebeklerde bir kaç yan etki( laterjik ve kolik) yarattığı gözlemlenmiştir.

Bunun yanında, çok nadir de olsa HP'nin psikotik vakalarla ilişkilendirilebilecek yan etkiler yaratabileceği bazı vakalarda gösterilmiştir (Shimizu ve ark., 2004; Stevinson ve Ernst, 2004).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmaları Dahil Etme Kriterleri ve Seçme Stratejisi

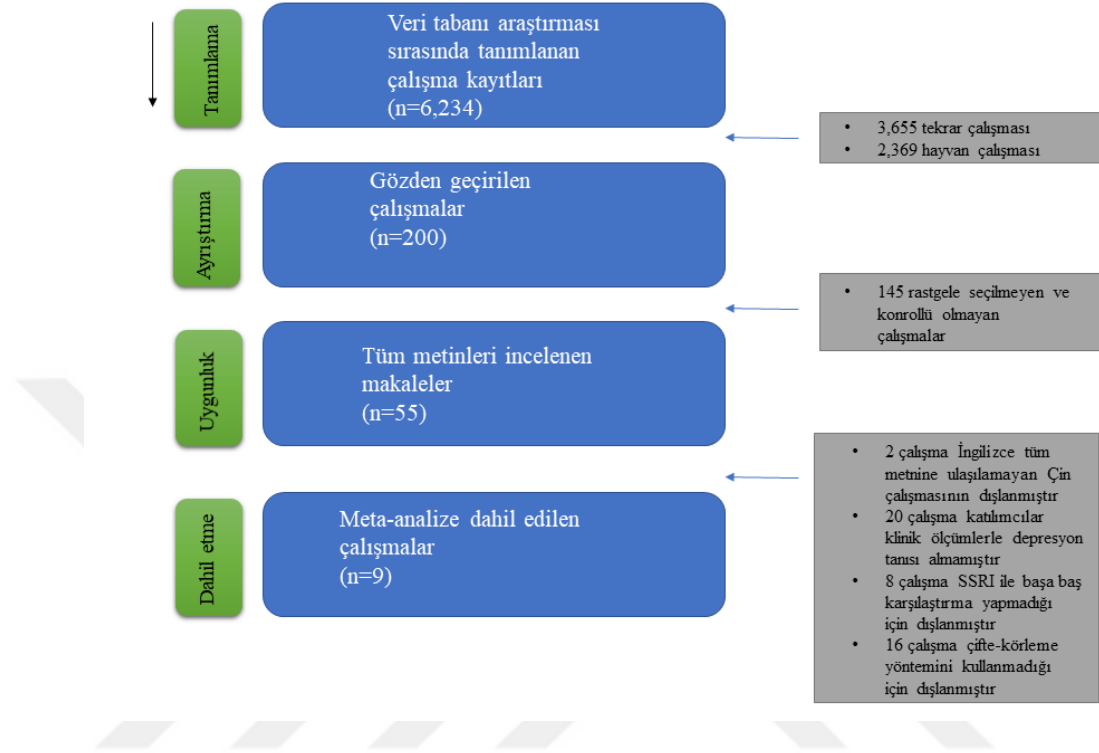
Meta-analize katılacak çalışmaların dahil edilme kriterleri olabildiğince araştırmacı önyargısını (örneğin; seçim önyargısı, gözlemci önyargısı, onaylama önyargısı vb.) azaltmak üzerine seçilmiştir (Tablo 2). Araştırmacı önyargısını azaltmak için kullanılan çifte-körleme gibi yöntemlerin araştırmacı önyargısını azaltma bağlamında yöntembilimsel etkisi literatürde tartışılmıştır (Asbjørn Hróbjartsson ve ark., 2013; Asbjørn Hróbjartsson ve ark., 2014; MacCoun ve Perlmutter, 2015; Moustgaard ve ark., 2020).

Tablo 2: Dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Örneklemin rastgele (randomize) seçildiği çalışmalar</li><li>• Hastalara DSM-IV, ICD-10, DSM-V tanı kriterlerine göre depresyon tanısı konması</li><li>• Hastaların en az dört hafta tedavi görmesi</li><li>• SSRI sınıfı ilaçların kullanılması</li><li>• Çifte-körleme çalışmalar</li><li>• İlaçların etkinlik ve güvenlik göstergelerinin var olması</li><li>• Tedavi sonrası depresyon puanlamasının sonuç ölçümlerinin var olması</li><li>• En az 30 insan katılımcının olduğu çalışmalar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kullanılan kimyasalların etkinlik ve güvenlik göstergelerinin mevcut olmaması</li><li>• Antidepresan ilaçların kombinasyonlu kullanımı</li><li>• Tek-körleme, çalışmanın yönteminde veya deney tasarımında hiçbir körleme işlemi uygulanmaması</li></ul>

Literatür taraması PRISMA standart kılavuzuna uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir. [St. John's Wort OR Hypericum perforatum OR hypericin OR hyperforin] AND [depression, OR antidepressant OR SSRI] anahtar kelimelerini

kullanarak Pubmed, Ovid, Cochrane reviews veri tabanları; 1965 1 Ocak ve 2021 1 Mayıs tarihleri arasındaki çalışmalar taratılarak toplamda '6,234' çalışmaya ulaşılmıştır (bkz. Şekil 2). Araştırma yalnızca İngilizce anahtar kelimeleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2: PRISMA şeması

Makalelerin özet bölümleri okunduktan sonra ilgili makalelerin tüm metinlerine ulaşılmıştır. Daha sonra dahiliyet kriterlerine uygun makaleler seçilmiş ve makalelerin referansları gözden geçirilmiştir. Ek veri için makalelerin yazarları ile iletişime geçilmemiştir.

Çalışmaların yöntembilimsel kalitesi, NHLBI kalite değerlendirme aracı kullanılarak ölçülmüştür (Moustgaard ve ark., 2020). Meta-analize dahil edilen tüm çalışmalar "iyi" değerlendirmesi almıştır.

### 3.2. Araştırma Modeli ve Verilerin Analizi

Çalışmaların potansiyel yayınlama önyargısı funnel grafiğinin simetrisi incelenerek ve asimetrik yapısı Egger testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

Öncelikli olarak sonuç ölçümü, tedaviye verilen yanıt ve güvenilirlik ölçümü olarak belirlenmiştir. Yanıt oranı (başlangıçta hastaların aldığı temel Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) skor ortalamasındaki azalmanın kontrol grubu ile karşılaştırması) standartize edilmiş ortalama farkları cinsinden hesaplanarak etki büyüklüğü elde edilmiştir. Yanıt oranları bir veri havuzunda toplanıp analize uygun hale getirelerek bir CSV dosyasında toplanmıştır.

Verilerin analizde öncelikli olarak hangi analiz modelinin uygulanacağına karar vermek için veri havuzunda toplanan farklı çalışmaların heterojenliği  $I^2$  (chi-square) istatistiği ve Cochran's Q testi ile incelenmiştir. Eğer heterojenlik küçük olursa sabit-etki modelinin çalışılmasına karar verilmiştir. Eğer heterojenlik serbestlik derecesine göre büyük olursa ( $I^2 > 35\%$ ) rastgele-etki modeli çalışılacaktır. Tablo 3'te meta-analize dahil edilen çalışmaların örneklem boyutuna, metodolojik farklılıklarına, sarı kantoronun ekstrakte yöntemlerindeki çeşitliliğe ve kullanılan SSRI sınıfı farklı ilaçlar türlerine yüzeysel bir biçimde bakıldığında heterojenliğin göreceli olarak yüksek olabileceği çıkarımı yapılabilir. Tüm analizler Rstudio'da (R Core Team, Vienna, 2021), robumeta paketi (Fisher ve ark., 2017) ve metafor paketi (Viechtbauer, 2010) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 3 : Meta-analize dahil edilen çalışmaların genel özellikleri**

	Sarris ve ark.	Hypericiu m Depression trial study	Harrer ve ark	Szegedi ve ark.	Schrader	Gastpar ve ark.	Gastpar ve ark.	Fava ve ark	Brenner ve ark.	<i>Yazarlar</i>
	2012	2002	1999	2005	2000	2006	2005	2005	2000	Yayınlanma Yılı
	N= 124	N=428	N=161	N=301	N=240	N=388	N=241	N=135	N=30	Örneklem Büyüklüğü
	randomize, kontrol grubu, çifte	randomize, kontrol grubu, çifte	randomize, çifte körleme	randomize, kontrol grubu, çifte	randomize, kontrol grubu, çifte	randomize, çifte körleme	randomize, çifte körleme	randomize, paralel gruplama, çifte-	randomize, kontrollü, çifte körleme	Deney Tasarımı
	LI-160 (900-1500 mg/g 26 hafta )	LI-160 (900-1500 mg/g 8 hafta )	LoHyp-57(800 mg/günde 6 hafta	WS 5570 (900-1800 mg/günde 6 hafta)	Ze 117 (500 mg/günde 6 hafta)	STW3-VI (900 mg/günde 6 hafta)	STW3 (612 mg/günde 12 hafta)	LI-160 (900 mg/günde 12 hafta	LI-160 (600 mg/günde ilk 1 hafta, sonra 900	Sarı Kantorun Hazırlanışı ve kullanım
	Sertraline (50-100 mg/g 26 hafta	Sertraline (50-100 mg/g 8 hafta	Fluoxetine (20 mg/günde 6 hafta)	Paroxetine (20-40 mg/günde 6 hafta)	Fluoxetine (20 mg/günde 6 hafta)	Citalopram (20 mg/günde 6 hafta)	Sertraline (50 mg/günde 12 hafta)	Fluoxetine (20 mg/günde 12 hafta)	Sertraline (50 mg/günde 1 hafta sonra 75 mg/günde	SSRI Kullanımı
	DSM-IV	DSM-IV	ICD-10	DSM-IV	ICD-10	ICD-10	ICD-10	DSM-IV	DSM-IV	Depresyon tanı kriteri
	ABD	ABD	Almanya	Almanya	Almanya	Danimarka	Almanya	Almanya	ABD	Ülke

## 4. BULGULAR

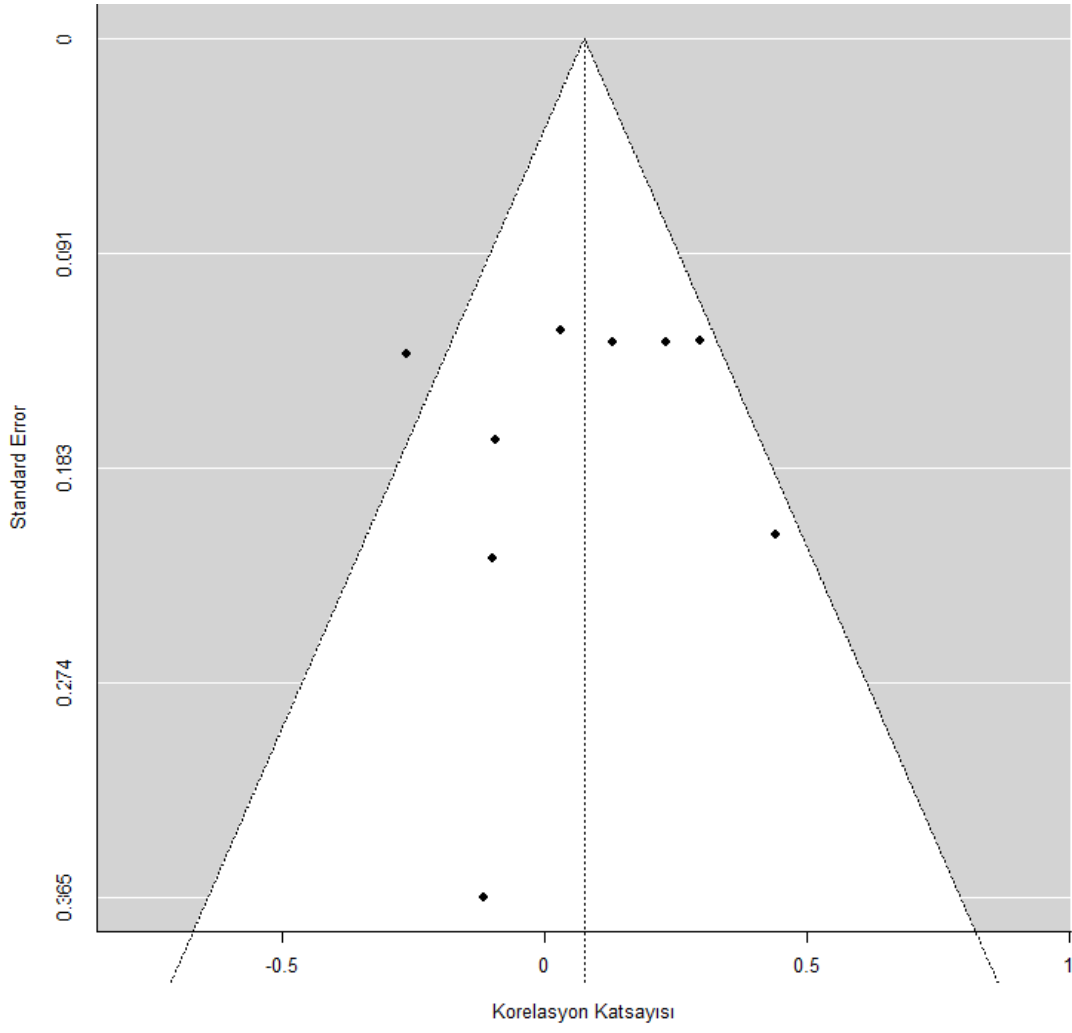
### 4.1. Verilerin Heterojenliği ve Yayınlama Ön Yargısı

Verilerin heterojenliği  $I^2$  (chi-square) istatistiği ve Cochran's Q testi ile incelenmiştir.  $I^2 = 50.97\%$ , Q-Testi (df=8) = 15.9490, p-değeri = 0.043 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar (Tablo 4) rastgele-etki modelinin çalışabilmesi için etki büyüklüklerinde yeterli bir uyumsuzluğun mevcut olduğunu açığa çıkarmıştır.

**Tablo 4: Heterojenite analizi**

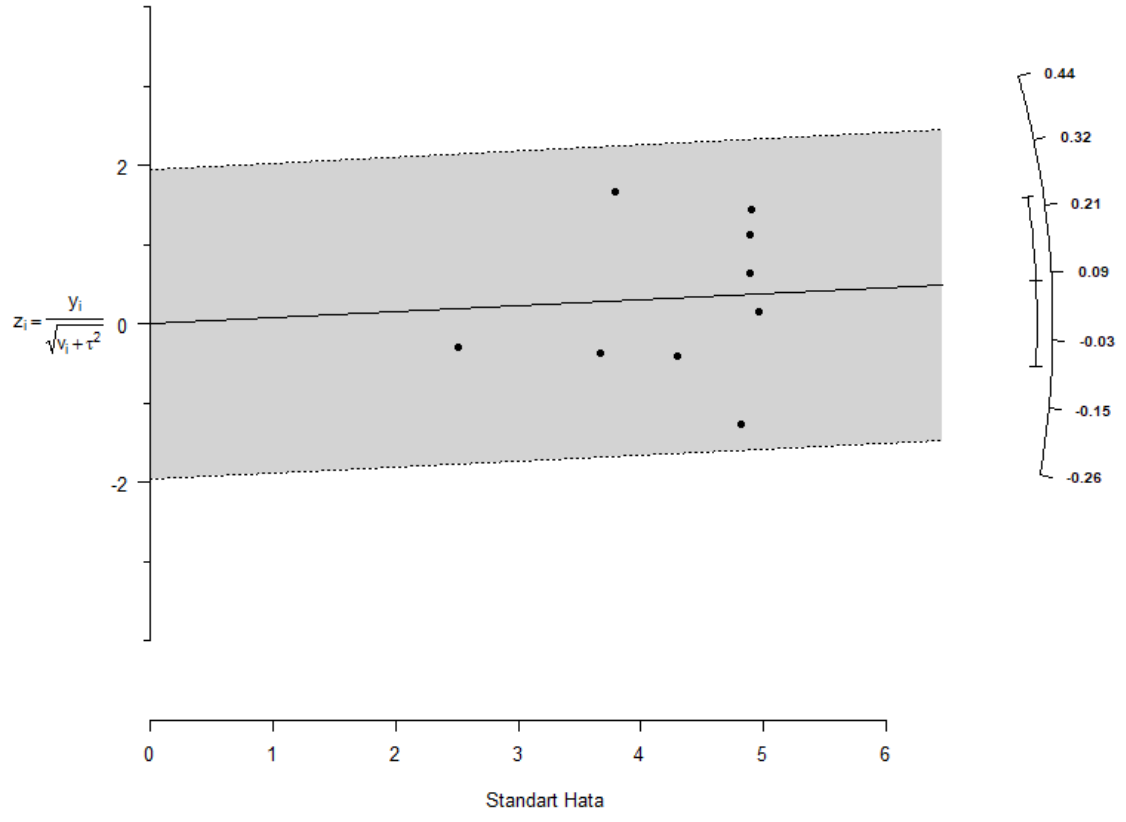
Tau <sup>2</sup>	Hesaplanan toplam heterojenite	0.0251 (SE = 0.0252)
Tau	Tau <sup>2</sup> değerinin karakökü	0.1583
I <sup>2</sup>	Total heterojenite/toplam değişkenlik	50.97%
H <sup>2</sup>	Total değişkenlik/örneklem değişkenliği	2.04

Yayınlama ön yargısı funnel grafiği (bkz. Şekil 3) ile gösterilmekle beraber bu grafiğin asimetrisinin incelendiği Egger testi (Egger ve ark., 1997) uygulanmıştır. Egger testi sonuçları (p-değeri = 0.7329, CI: -0.3294, 0.6391) çalışmaların güvenilirliğini etkileyecek herhangi bir yayınlama ön yargısını işaret etmemiştir. Bunun dışında, bu asimetriyi incelemek için ikincil olarak 'Rank korelasyon testi' uygulanmıştır. Rank testi de (p- değeri = 0.4767) önceki testin sonuçlarını destekler niteliktedir. Bu sonuçlar daha geniş bir ölçüde tartışma bölümünde incelenecektir. Funnel grafiğinde, çalışmaların dağılımının genel olarak simetrik olduğu açık bir biçimde görülmektedir.



**Şekil 3: Funnel grafiği**

Çalışmaların heterojenliğini görsel bir biçimde inceleyebilmek için Galbraith Grafiğinde de etki büyüklükleri (Z-skoru üzerinden hesaplanmış değeri) ve standart hatalarının karşılaştırmalı dağılımı gösterilmiştir.



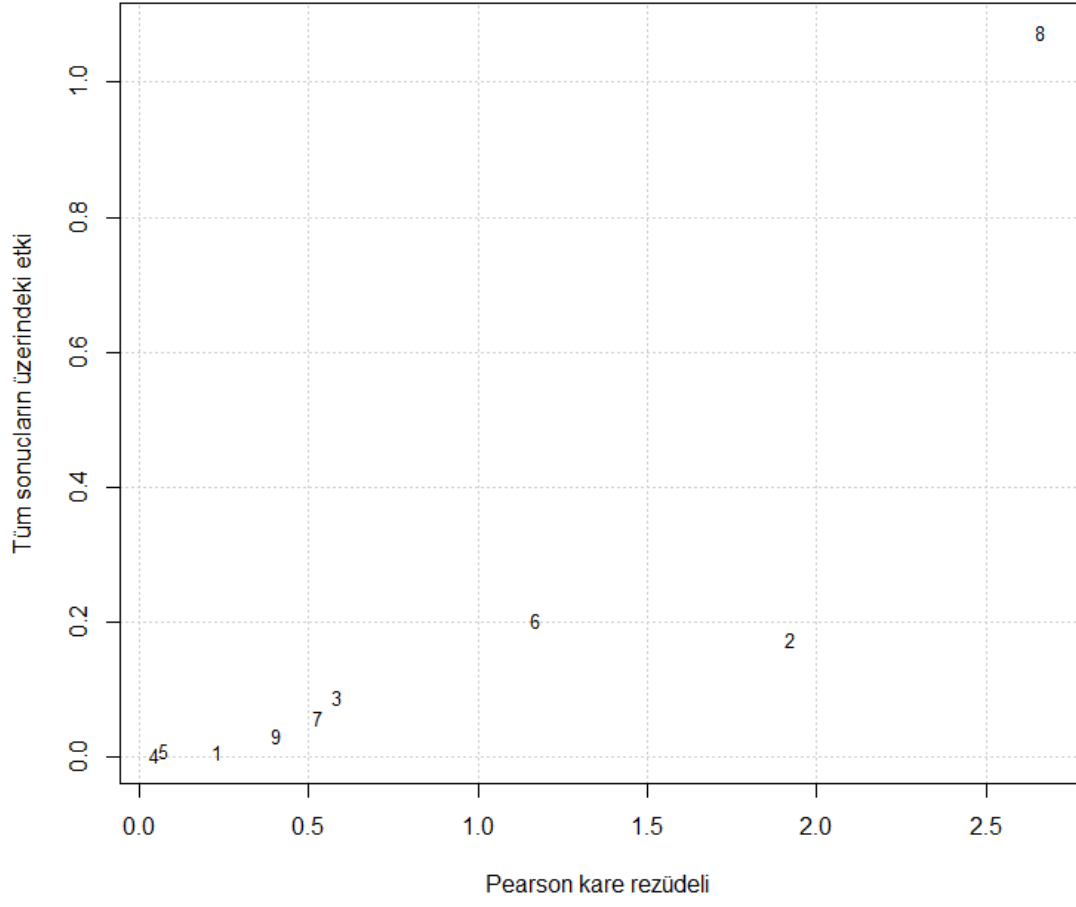
Şekil 4: Radyal (Galbraith) grafiği

#### 4.2. Çalışmaların Etki Büyüklüklerinin Karşılaştırılması

Nümerik olarak sınıflandırılmış çalışmaların (bkz. Tablo 5) grafik üzerinde dağılımı (bkz. Şekil 5), grafiğin sağ-üst köşesine doğru ilerledikçe etki büyüklüğünün arttığını ifade eder. Etki büyüklüklerini daha iyi anlamak üzere Baujat grafiği (bkz. Şekil 5) de eklenmiştir.

Tablo 5: Çalışmaların numerik karşılığı

<i>Çalışma numarası</i>	<i>Yazarlar</i>
1	Brenner ve ark. (2000)
2	Fava ve ark. (2005)
3	Gastpar ve ark. (2005)
4	Gastpar ve ark. (2006)
5	Schrader (2000)
6	Szegedi ve ark. (2005)
7	Harrer ve ark. (1999)
8	HD study group (2002)
9	Sarris ve ark. (2012)



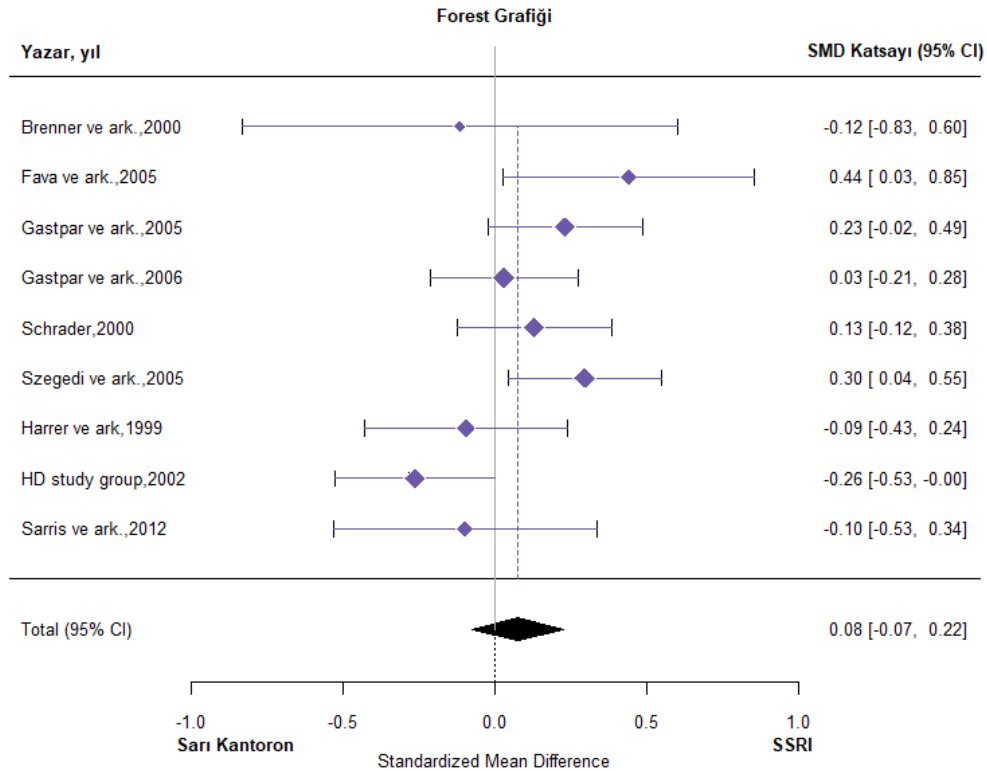
Şekil 5: Baujat grafiği

### 4.3. Serbest-Etki Modelinin Uygulanması ve Forest Grafiği

Çalışmaların uyumsuzluk dağılımına (heterojenite) göre seçtiğimiz serbest-etki modeli forest grafiği ile gösterilmiştir. İlk forest grafiğinde; serbest-etki modeli, çalışmaların etkinlik ortalamalarının farkını (standart mean difference, "SMD") ölçülerek oluşturulmuştur. Tablo 6'da model hesaplamalarının sonuçları sunulmuştur ve sonuçlar görsel olarak Forest Grafiğinde incelenmiştir.

Tablo 6: Standartize ortalama farkının serbest-etki modeli sonuçları

Hesap	Standart hata	Z-değeri	P-değeri	GA alt sınır	Cİ üst sınır
0.0754	0.0762	0.9895	0.3224	-0.0739	0.2247



Şekil 6: HAM-D skorlarının karşılaştırılması ve serbest-etki modeli analizinin Forest grafiği

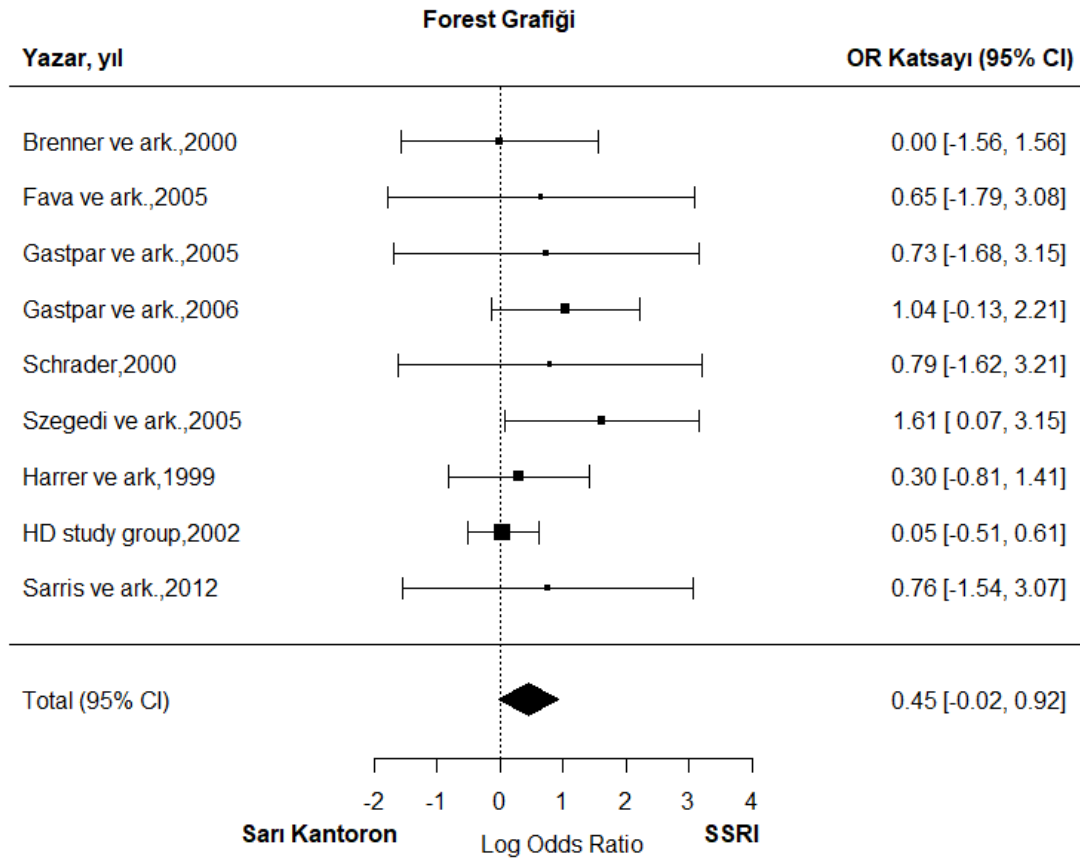
#### 4.4. HP'nin ve SSRI'nın Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

İkincil forest grafiği, risk oranı (odds ratio, "OR") hesaplanarak (bkz. Tablo) HP'nin ve SSRI'nın yan etki oranı gösterilmek üzere oluşturulmuştur.

Tablo 7: Odd ratio analiz sonuçları

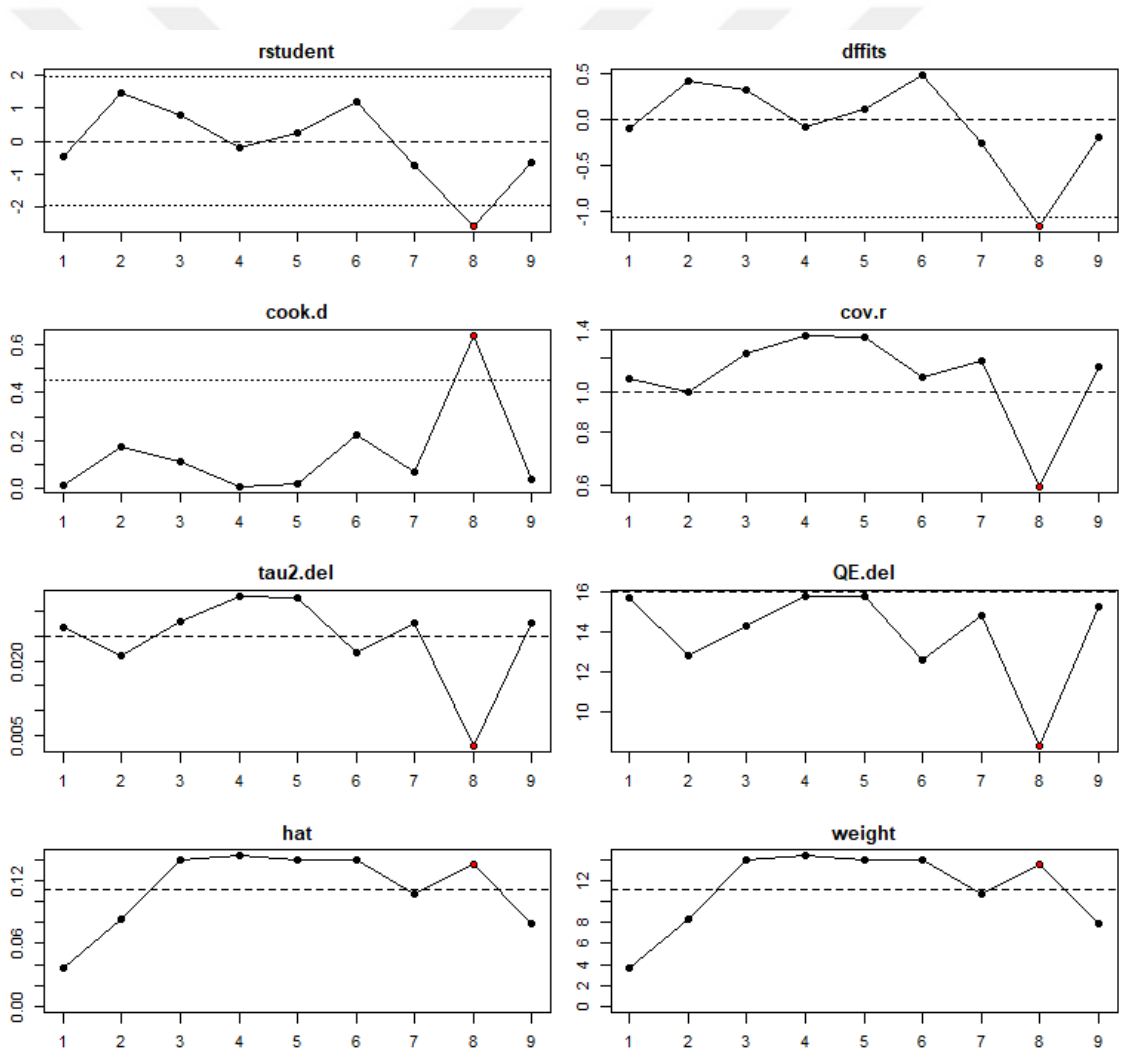
Hesap	Standart hata	Z-değeri	P-değeri	Cİ alt sınır	Cİ üst sınır
0.4505	0.2383	1.890	0.0588	-0.0167	0.9176

Tablo 8 : Odd ratio analiz sonuçları



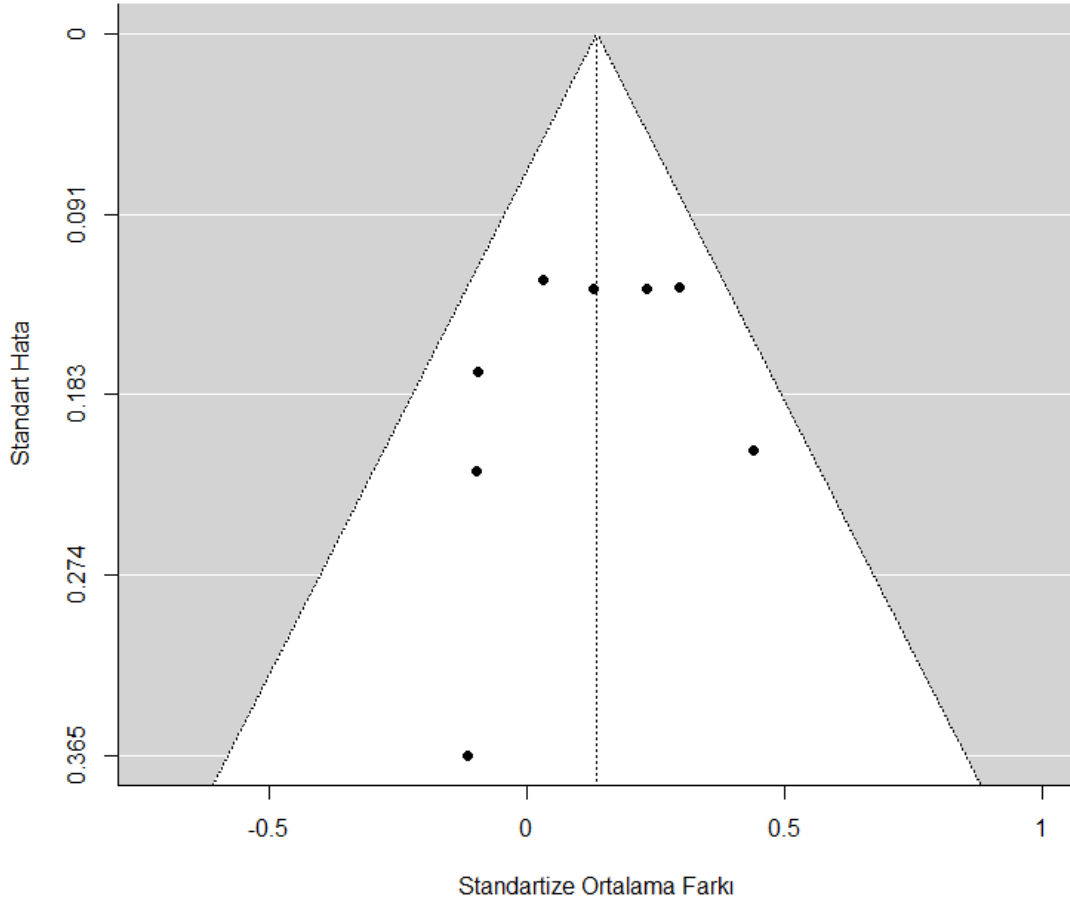
## 5.TARTIŞMA

Çalışmaların sonuçlarında dikkat çeken ilk olgulardan biri funnel grafiğinde bir çalışmanın üçgenin dışında yer almasıdır. Standart hatanın ölçüldüğü birkaç testin sonuçlarında da (bkz. Şekil 8) görülebileceği üzere bu çalışmanın sekizinci çalışma (Hypericum Depression trial study, 2002) olabileceği öngörülmüştür. Sekiz numaralı çalışmanın neden funnel üçgeni dışında kaldığının araştırılması için çeşitli lineer regresyon ve korelasyon testleri yürütülmüştür (bkz Şekil 7.). Bu grafiğe göre sekizinci çalışmanın standart hatasının diğer çalışmalara göre daha fazla olduğu görülmektedir.



Şekil 8: Aykırı değerleri görebilmek için çeşitli tanısal testler

Sekizinci çalışma, genel sonuçlarla karşılaştırılmak üzere dışlanarak önyargı analizi tekrar yürütülmüştür. Tekrar funnel grafiği çizilerek geriye kalan sekiz çalışmanın dağılımının asimetrisi incelenmiştir.

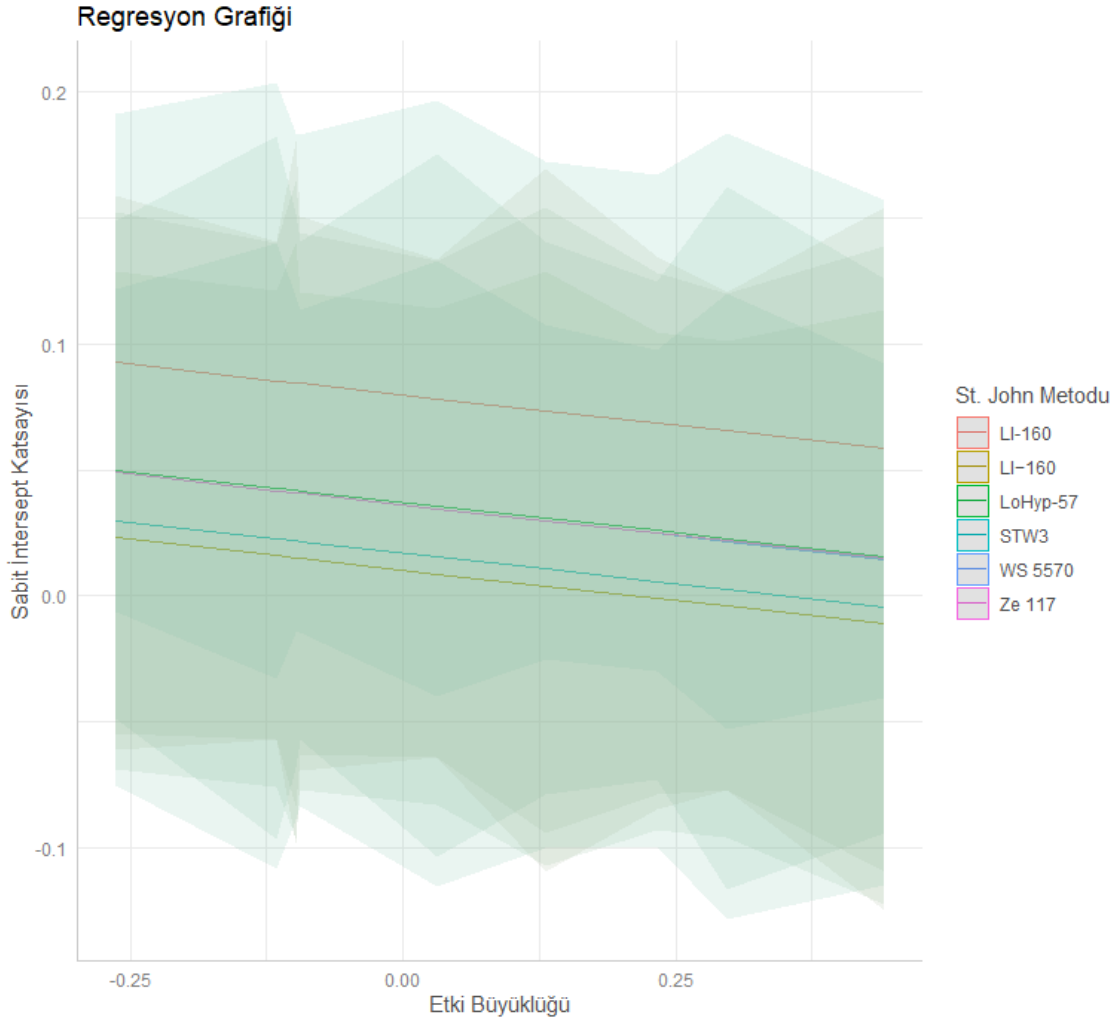


**Şekil 3: Funnel grafiği**

Egger testinin ( $P=0.4526$ ) sonuçları bir önceki asimetri analizinin sonucu ile karşılaştırıldığında yayınlama ön yargısının daha az olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra çalışma sayısının az olması, genel olarak standart hata ortalamasının azalmaya yatkın olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu etki büyüklükleri arasındaki farkın çalışmalara ait hangi değişkenlerden kaynaklandığını bulmak için alt-grup ve meta-regresyon analizleri yürütülmüştür. Alt-grup analizlerinde; ortalama yaşın ( $P$ -değeri = 0.53), kullanılan SSRI sınıfı ilacın alt tipi ( $P= 0.591$ ) etki büyüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı moderatör etkisi bulunmadığı fakat sarı kantaron tedavi için hazırlanmış yöntemi gruplandığında anlamlı bir moderatör etkisi bulunduğu ( $P$ -değeri = 0.313) saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında yürütülen meta-regresyon analizinin regresyon doğrularında da görülebileceği görülebilen sonuçlarına göre; en yüksek etkileşimin 'LI-160' yöntemi ile hazırlanan sarı kantaronun olduğu görülmektedir. Yeşil dalgalanmalar, meta-regresyon analizinde; SSRI alt-tiplerinin sarı kantaronun ekstrakte edilme yöntemlerine rasgele bir etkisi olup olmadığının anlaşılması üzere gösterilmiştir. Bu grafiklerin sonuçları ve çıkarımları, sonuç bölümünde daha detaylı bir biçimde tartışılacaktır.



**Şekil 9: Çoklu regresyon grafiği**

2017 tarihli Ng Yang ve ark. yapmış olduğu meta-analiz çalışmasının sonuçları ile karşılaştırıldığında, çalışmanın sonuçlarına benzer bir şekilde HP karşılaştırılabilir bir etkinliği olsa bile, SSRI tipi ilaçlar kadar bir etkinliği gözlemlenememiştir. Fakat bu çalışmanın en güçlü kanıtlarından biri olan, remisyon oranı; kendi makalelerinde de belirtmiş oldukları üzere, karşılaştırılmanın anlamlı olmadığı kadar kısa aralıklarla ve dar bir zaman çerçevesinde ölçülmüştür (Ng Yang, 2017). SSRI ilaçların etkilerini yaklaşık 2-2,5 hafta sonra gösterdiklerini düşünürsek, meta-analiz çalışmalarına dahil edilen çalışmalarının çıktı ölçümlerinin sekizinci veya dokuzuncu haftada sonlandırdıklarını da göz önünde bulundurulduğunda remisyon oranlarını hesaplamanın anlamlı bir etkisi olmadığı argümanı sunulabilir.

Bunun yanında, yazarlar meta-analizlerine dahil ettiği çalışmaların metodolojik kalitesini Jadad ölçeğine (Jadad ve ark., 1996) göre değerlendirmiştir. Bu ölçek oldukça eski bir ölçek olması yanı sıra, henüz çifte-körleme çalışmaların deneysel olarak öneminin kavranmadığı ve davranışsal deneylerin sonuçlarının yeniden üretilebilmesinde ne kadar etkili olduğunun anlaşılmadığı bir dönemde geliştirilmiştir. Meta-analize dahil edilen Çin kaynaklı çalışmalar yöntemsel anlamda oldukça zayıftır. Bu zayıflık makale yazarlarının da belirttiği üzere Jadad ölçümlerinde bile düşük puanlar almıştır. Bahsi geçen çalışmaların örneklem büyüklüğü de göz önüne alındığında, çalışmadaki bu yöntemsel zayıflıklar meta-analiz çalışmasının sonuçlarını gücünü ve sarı kantaronun etkinliğine dair yapılan lehte yorumların ağırlığını azaltabileceği öne sürülebilir. Bir başka metodolojik zayıflık, dahil edilen Çin kaynaklı çalışmaların (Li ve Wei, 2009; Li, 2009) katılımcıları deney ve kontrol grubuna atarken gerçekleştirdiği rastgele sekanslarının sistematik olarak gerçekleşmemesinden kaynaklanmaktadır.

Her iki çalışma arasındaki farklılıkların yanı sıra benzerlikler de mevcuttur. Bu meta-analiz çalışmasında raporlanan heterojenite ve Ng Yang ve ark. (2017)'nin raporladığı heterojenite ( $I^2 = \%57.91$ ) değerleri birbirlerine oldukça yakındır. İkincil benzerlik ise, sarı kantaron ve SSRI sınıfı antidepresan ilaçların yan etkilerin şiddeti üzerine raporlanan sonuçlar arasında gözlemlenmektedir. Her iki çalışmada da SSRI antidepresanlarının yan etkilerinin sarı kantarona göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

HP'nin çalışmalarını daha eski yıllara doğru takip edildiğinde, benzer sonuçların üretildiği görülmektedir (Linde ve ark., 2008; Whiskey ve ark., 2001; Henderson ve ark., 2002). Bu çalışmalardaki tutarsızlık analiz yöntemlerinden ziyade, dahiliyet kriterleri

esnek olması; randomize ve kontrollü çalışmaların yöntembilimsel farklılıklarının nitelikli bir biçimde incelenmemesinden kaynaklanmaktadır.

Spesifik olarak bu çalışmanın diğer meta-analiz çalışmalarından farklılığını ve literatürdeki önemini özetlemek gerekirse:

1. Meta-analiz, analize dahil edilen çalışmaların metodolojik kalitesine ve özellikle çifte-körleme sıralanımına dikkat edilerek seçilmiştir.

2. Çalışmanın üzerine eğildiği bir başka konu ise diğer meta-analiz çalışmalarında mediatör etki bağlamında incelenmeyen HP'nin ekstrakte edilme yönteminin, HP'nin etkinliğini istatistiksel olarak anlamlı bir ölçüde etkilediği ortaya çıkarılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, HP'nin SSRI ile karşılaştırılabilecek şekilde depresyon tedavisine etkin bir yanıt verebildiği ama bu yanıtın SSRI sınıfı ilaçlara göre sınırlı olduğu sonucuna varılmaktadır. Bunun yanında HP'nin yan etkilerinin SSRI'a göre daha az olduğu tespit edilmiştir. HP'nin etkinlik oranını etkileyen en önemli etkenlerden biri alt-grup meta-regresyon analizlerinde LI-160 metodu ile HP'nin farmakolojik bir ajan olarak hazırlanış yöntemi olduğu saptanmıştır. Bu saptama, sadece hypericin değil, aynı zamanda HP'nin hyperforin bileşenin de 5-HT<sub>2</sub> reseptörünün upregülasyonuna katkı sağladığı ve büyük bir olasılıkla dopamin nörotransmiyonunu etkileyerek prolaktin seviyesini düşürmesi ile HP'nin etkisini artırdığı çıkarımı yapabilmemize olanak sağlar (Franklin ve ark., 2000; Wheatley, 1997).

Çalışmanın en önemli sınırlamasından biri, literatürde var olan çifte-körleme çalışmalarının sayısal olarak az olmasıdır. Bu durum, çalışmanın istatistiksel gücünü ve gelecekteki HP'nin ve SSRI sınıfı antidepresanların karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarını tahmin edebilme gücünü azaltmaktadır. Gerçekleştirilen alt-grup analizinde en az on çalışmanın gruplandırılması önerilmektedir (Rothwell, 2005). Bir diğer sınırlılık ise çoğu çalışmanın çıktı ölçümleri sekizinci haftada bitirilmesidir. Daha uzun boylamsal çalışmaların yapılması HP'nin uzun dönem etkisini gözlemlenebilmesi ve remisyon oranı hakkında çıkarım yapılabilmesi olanağı sağlar. Bu yüzden gelecekteki çalışmalar, daha uzun bir zaman aralığında gerçekleşmeli ve deney desenleri tasarlanırken önyargıları ölçebilecek yeni güven ölçeklerine göre yeni deney desenleri oluşturmaya özen gösterilerek yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Alaşar Yıldırım, Y., Kuruođlu, M. (2013) Türkiye'deki İşçi Sağlığı ve İş Güvenliđinin Abd ile Kıyaslanması. *Beykent Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 6(2):105-120.
- Alkış, H., Taşpınar, Y. (2012), İşçi Sağlığı ve İş Güvenliđinde Yeni Yaklaşımlar, *Demir Çelik Sektörü Çalışanlarının İşçi Sağlığı ve İş Güvenliđi Algısı: Konya Örneđi*, IISS12 Uluslararası Demir Çelik Sempozyumu Bildirileri, 2-4 Nisan 2012, Karabük, ss. 1190-1196.
- Benros, M. E., Waltoft, B. L., Nordentoft, M., Ostergaard, S. D., Eaton, W. W., Krogh, J., & Mortensen, P. B. (2013). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders a nationwide study. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 812–820.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>
- Bhargava, J., & Khan, Z. Y. (2012). Comparative evaluation of the efficacy and side effects of imipramine, sertraline and an ayurvedic formulation in patients of depression. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6(2), 220–225.
- Bonetto, N., Santelli, L., Battistin, L., & Cagnin, A. (2007). Serotonin Syndrome and Rhabdomyolysis Induced by Concomitant Use of Triptans, Fluoxetine and Hypericum. *Cephalalgia*, 27(12), 1421–1423. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01430.x>
- Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P., Posthuma, D., Van Veen, T., Willemsen, G., Derijk, R. H., De Geus, E. J., Hoogendijk, W. J., Sullivan, P. F., Penninx, B. W., Boomsma, D. I., Snieder, H., & Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*, 16(5), 516–532.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2010.38>
- Brockmöller, J. (1997). Hypericin and pseudohypericin: Pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry*, 30(SUPPL. 2), 94–101. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979527>
- Bromet, Laura Helena Andrade<sup>2</sup>, Irving Hwang<sup>3</sup>, Nancy A Sampson<sup>3</sup>, Jordi Alonso<sup>4</sup>, Giovanni de Girolamo<sup>5</sup>, Ron de Graaf<sup>6</sup>, Koen Demyttenaere<sup>7</sup>, Chiyi Hu<sup>8</sup>, Noboru Iwata<sup>9</sup>, Karam<sup>10</sup>, A. N., & Jagdish Kaur<sup>11</sup>, S. K. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(90), 1–16. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/9030e793%40sessionmgr4006>
- Butterweck, V. (2003). Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? *CNS Drugs*, 17(8), 539–562. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317080-00001>
- Caccia, S., & Gobbi, M. (2010). St. Johns Wort Components and the Brain: Uptake, Concentrations

- Reached and the Mechanisms Underlying Pharmacological Effects. *Current Drug Metabolism*, 10(9), 1055–1065. <https://doi.org/10.2174/138920009790711878>
- Carmichael, O., & Lockhart, S. (2012). Neurotrophins and. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, November 2011, 289–320. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Chang, A., Jones-hagata, L. B., Ortega, B. N., Galatzer-levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2016). Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305–315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>.Identification
- Cipriani, A., Brambilla, P., Furukawa, T. A., Geddes, J., Gregis, M., Hotopf, M., Malvini, L., & Barbui, C. (2009). Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004185.pub2>
- Delgado, P. L. (1990). Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action. *Archives of General Psychiatry*, 47(5), 411. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170011002>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Eaton, W. W., Anthony, J. C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., Romanoski, A., Lyketsos, C., & Chen, L.-S. (1997). Natural History of Diagnostic Interview Schedule/ DSM-IV Major Depression: The Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 993–999. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230023003>
- Egeland, M., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 189–200. <https://doi.org/10.1038/nrn3855>
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Franklin, M., Chi, J. D., Mannel, M., & Cowen, P. J. (2000). Acute effects of LI 160 (extract of *Hypericum perforatum*, St John's wort) and two of its constituents on neuroendocrine responses in the rat. *Journal of Psychopharmacology*, 14(4), 360–363. <https://doi.org/10.1177/026988110001400404>

- Freeman, M. P. (2009). Complementary and alternative medicine (CAM): Considerations for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(SUPPL. 5), 4–6. <https://doi.org/10.4088/JCP.8157su1c.01>
- Freeman, M. P., Fava, M., Lake, J., Trivedi, M. H., Wisner, K. L., & Mischoulon, D. (2010). Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: The American psychiatric association task force report. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(6), 669–681. <https://doi.org/10.4088/JCP.10cs05959blu>
- Geddes, J. R., & Briess, D. (2007). Bipolar disorder. *BMJ Clinical Evidence*, *2007*, 476–486.
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, *349*(6255), 1489–1494. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8954>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *49*, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*, *169*(7), 693–703. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071105>
- Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B., & Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): Drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *54*(4), 349–356. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01683.x>
- Hill, A. S., Sahay, A., & Hen, R. (2015). Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *40*(10), 2368–2378. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.85>
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2009). Cognitive Impairment in Major Depression: Association with Salivary Cortisol. *Biological Psychiatry*, *66*(9), 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.023>
- Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., & Russo, S. J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1386–1393. <https://doi.org/10.1038/nn.4113>

- Hoffmann, J., & Kühl, E. D. (1979). Therapy of depressive states with hypericin. *ZFA. Zeitschrift Fur Allgemeinmedizin*, *55*(12), 776–782.
- Hovens, J. G. F. M. (2015). Emotional scars Impact of childhood trauma on depressive and anxiety disorders. In *PhD Proposal* (Vol. 1, Issue October).
- Hróbjartsson, Asbjørn, Thomsen, A. S. S., Emanuelsson, F., Tendal, B., Hilden, J., Boutron, I., Ravau, P., & Brorson, S. (2013). Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: A systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *Cmaj*, *185*(4), 201–211. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120744>
- Hróbjartsson, Asbjørn, Emanuelsson, F., Thomsen, A. S. S., Hilden, J., & Brorson, S. (2014). Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International Journal of Epidemiology*, *43*(4), 1272–1283. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu115>
- Hyman, S. (2014). Mental health: Depression needs large human-genetics studies. *Nature*, *515*(7526), 189–191. <https://doi.org/10.1038/515189a>
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, *17*(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Jansen, R., Penninx, B. W. J. H., Madar, V., Xia, K., Milaneschi, Y., Hottenga, J. J., Hammerschlag, A. R., Beekman, A., Van Der Wee, N., Smit, J. H., Brooks, A. I., Tischfield, J., Posthuma, D., Schoevers, R., Van Grootheest, G., Willemsen, G., De Geus, E. J., Boomsma, D. I., Wright, F. A., ... Sullivan, P. F. (2016). Gene expression in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *21*(3), 339–347. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.57>
- Kasper, S., Volz, H. P., Möller, H. J., Dienel, A., & Kieser, M. (2008). *Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression — A double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial.* 803–813. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.006>
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. R. (2011). Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *68*(7), 675. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>

- Kessler, R. C. (1997). THE EFFECTS OF STRESSFUL LIFE EVENTS ON DEPRESSION. *Annual Review of Psychology*, 48(1), 191–214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Khandaker, G. M., Pearson, R. M., Zammit, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71(10), 1121–1128. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332>
- KIM, H. L., STRELTZER, J. O. N., & GOEBERT, D. (1999). St. John's Wort for Depression: A Meta-Analysis of Well-Defined Clinical Trials. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(9). [https://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1999/09000/St\\_\\_John\\_s\\_Wort\\_for\\_Depression\\_\\_A\\_Meta\\_Analysis\\_of.2.aspx](https://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1999/09000/St__John_s_Wort_for_Depression__A_Meta_Analysis_of.2.aspx)
- Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*, 86(6), 1343–1357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-haffner, M., Jens, C., Pariante, C. M., Pace, T. W. W., Mercer, K. B., Helen, S., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Childhood Trauma Interactions. *Nature Neuroscience*, 16(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>. Allele-specific
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275–1286. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.001>
- Köhler, O., E. Benros, M., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Lee, A., Minhas, R., Matsuda, N., Lam, M., & Ito, S. (2003). The Safety of St. John's Wort ( Hypericum perforatum ) During Breastfeeding. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 966–968. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0818>

- Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., Mowry, B. J., Thapar, A., Goddard, M. E., Witte, J. S., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O. A., Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., Arking, D. E., ... Wray, N. R. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, *45*(9), 984–994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Li, M., D’Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, *46*(4), 717–730. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Lin, D. (2013). A mega-Analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *18*(4), 497–511. <https://doi.org/10.17615/7mn4-yg54>
- Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. (2008). St John’s wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>
- MacCoun, R., & Perlmutter, S. (2015). Hide results to seek the truth. *Nature*, *526*(7572), 187–189. <http://europepmc.org/abstract/med/26450040>
- Maier, S. U., Makwana, A. B., & Hare, T. A. (2015). Acute Stress Impairs Self-Control in Goal-Directed Choice by Altering Multiple Functional Connections within the Brain’s Decision Circuits. *Neuron*, *87*(3), 621–631. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.005>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D’Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, *12*(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- Meaney, M. J. (2001). Differential gene expression (DGE). *The Dictionary of Genomics, Transcriptomics and Proteomics*, 1–1. <https://doi.org/10.1002/9783527678679.dg03051>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2017). Role of inflammation in depression. *Nat Rev Immunol*, *16*(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B. W. J. H., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, *19*(7), 791–800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>

- Moses, E. L., & Mallinger, A. G. (2000). St. John's Wort: Three Cases of Possible Mania Induction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(1).  
[https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2000/02000/St\\_\\_John\\_s\\_Wort\\_\\_Three\\_Cases\\_of\\_Possible\\_Mania.27.aspx](https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2000/02000/St__John_s_Wort__Three_Cases_of_Possible_Mania.27.aspx)
- Moustgaard, H., Clayton, G. L., Jones, H. E., Boutron, I., Jørgensen, L., Laursen, D. L. T., Olsen, M. F., Paludan-Müller, A., Ravaud, P., Savović, J., Sterne, J. A. C., Higgins, J. P. T., & Hróbjartsson, A. (2020). Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: Meta-epidemiological study. *The BMJ*, 368, 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6802>
- Myint, A. M., Schwarz, M. J., Steinbusch, H. W. M., & Leonard, B. E. (2009). Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metabolic Brain Disease*, 24(1), 55–68.  
<https://doi.org/10.1007/s11011-008-9114-5>
- Nahrstedt, A. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 30(SUPPL. 2), 129–134. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979533>
- Nangia, M., Syed, W., & Doraiswamy, P. M. (2000). Efficacy and safety of St. John's wort for the treatment of major depression. *Public Health Nutrition*, 3(4 A), 487–494.  
<https://doi.org/10.1017/S1368980000000562>
- Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 210(September 2016), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>
- Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan. *Biological Psychiatry*, 80(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.017.Early-Life>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(Mdd), 1–21.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Penninx, B. W. J. H., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., Cuijpers, P., de Jong, P. J., van Marwijk, H. W. J., der Meer, K. van, Verhaak, P., Laurant, M. G. H., de Graaf, R., Hoogendijk, W. J., der Wee, N. van, Ormel, J., van Dyck, R., & Beekman, A. T. F. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 76–85.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>

- Penninx, B. W. J. H., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., Cuijpers, P., De Jong, P. J., Van Marwijk, H. W. J., Der Meer, K. Van, Verhaak, P., Laurant, M. G. H., De Graaf, R., Hoogendijk, W. J., Der Wee, N. Van, Ormel, J., Van Dyck, R., & Beekman, A. T. F. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders, 133*(1–2), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>
- Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual Review of Clinical Psychology, 10*, 393–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- Rahimi, R., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2009). Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 33*(1), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.018>
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., & Merikangas, K. R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association, 301*(23), 2462–2471. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.878>
- Rodríguez-Landa, J. F., & Contreras, C. M. (2003). A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine, 10*(8), 688–699. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00340>
- Rothwell PM. . (2005). Treating Individuals 2. Subgroup Analysis in Randomised Controlled Trials: Importance, Indications, and Interpretation. *Lancet.*, *365*, 176–186.
- Santarsieri, D., & Schwartz, T. L. (2015). Antidepressant efficacy and side-effect burden: A quick guide for clinicians. *Drugs in Context, 4*, 1–12. <https://doi.org/10.7573/dic.212290>
- Satterthwaite, T. D., Kable, J. W., Vandekar, L., Katchmar, N., Bassett, D. S., Baldassano, C. F., Ruparel, K., Elliott, M. A., Sheline, Y. I., Gur, R. C., Gur, R. E., Davatzikos, C., Leibenluft, E., Thase, M. E., & Wolf, D. H. (2015). Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuropsychopharmacology, 40*(9), 2258–2268. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.75>
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry, 122*(5), 509–522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>

- Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 22(6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
- Schrader, E. (2000). Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: A randomized, controlled study in mild-moderate depression. In *International Clinical Psychopharmacology* (Vol. 15, Issue 2, pp. 61–68). Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00004850-200015020-00001>
- Schulz, V. (2006). Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine*, 13(3), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.07.005>
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B. E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 785–795. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1942–1947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812686106>
- Shimizu, K., Nakamura, M., Isse, K., & Nathan, P. J. (2004). First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(4), 275–276. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hup.582>
- Smelcerovic, A., Zuehlke, S., Spitteller, M., Raabe, N., & Özen, T. (2008). Phenolic constituents of 17 *Hypericum* species from Turkey. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36(4), 316–319. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2007.09.002>
- Staffeldt, B., Kerb, R., Brockmüller, J., Ploch, M., & Roots, I. (1994). Pharmacokinetics of Hypericin and Pseudohypericin after Oral Intake of the *Hypericum Perforatum* Extract LI 160 in Healthy Volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7(1\_suppl), 47–53. <https://doi.org/10.1177/089198879400701s13>

- Steiner, J., Biela, H., Brisch, R., Danos, P., Ullrich, O., Mawrin, C., Bernstein, H. G., & Bogerts, B. (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(2), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.10.013>
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, *73*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Stevinson, C., & Ernst, E. (2004). Can St. John's wort trigger psychoses? *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *42*(9), 473–480. <https://doi.org/10.5414/cpp42473>
- Suman, A., Schaafsma, F. G., Elders, P. J., van Tulder, M. W., Anema, J. R., Mayer, T., Neblett, R., Cohen, H., Jackson, S. M., Cheng, M. S., Smith, A. R., Kolber, M. J., Dunn, W., & Collaborators, G. B. of D. S. 2013. (2013). Engel Yeger and Dunn 2011 sensory processing in adults and affect.pdf. *Pain ...*, *12*(6), 1–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).Global
- Szegedi, A., Kohnen, R., Dienel, A., & Kieser, M. (2005). Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): Randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *British Medical Journal*, *330*(7490), 503–506. <https://doi.org/10.1136/bmj.38356.655266.82>
- Upton, R. (1997). *St. John's wort: Hypericum perforatum*. American Botanical Council.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor. *Journal of Statistical Software*, *36*(3), 1–48.
- Wheatley, D. (1997). LI 160, an extract of St. John's Wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - A controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, *30*(SUPPL. 2), 77–80. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979523>
- Whiskey, E., Werneke, U., & Taylor, D. (2001). A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review. *International Clinical Psychopharmacology*, *16*(5). [https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2001/09000/A\\_systematic\\_review\\_and\\_meta\\_analysis\\_of\\_Hypericum.1.aspx](https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2001/09000/A_systematic_review_and_meta_analysis_of_Hypericum.1.aspx)
- Woelk, H., Burkard, G., & Grunwald, J. (1994). Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: Drug monitoring study with 3250 patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *7*(SUPPL. 1), 34–38. <https://doi.org/10.1177/089198879400701s10>

- Woelk, Helmut. (2000). Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 321(7260), 536–539. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7260.536>
- Wong, M. L., & Licinio, J. (2001). Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(5), 343–351. <https://doi.org/10.1038/35072566>
- Wurglics, M., & Schubert-Zsilavecz, M. (2006). Hypericum Perforatum: A 'Modern' Herbal Antidepressant. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(5), 449–468. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645050-00002>
- Ziv-Gal, Flaws, Ziv-Gal, A., Gallicchio, L. M., Miller, S. R., Zacur, H. A., Flaws, J. A., Ylikorkala, O., Metsä-Heikkilä, M., Woods, Mitchell, Landis, Mariella, Marchetti, Biello, Espie, Woods, N. F., Mitchell, E. S., Landis, C., ... Hershman, D. L. (2011). Untitled reference from "cache323502203873380590.tmp." *Maturitas*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.007>.The