مقاله مروری

مروری بر گیاه هوفاریقون (*Hypericum perforatum* L.)

حسنعلی نقدی‌بادی[1*]، غلامرضا امین[2]، مریم مکی‌زاده‌تفتی[3]، سیدعلی ضیایی[4]

۱- استادیار پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
۲- دانشیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- کارشناس ارشد، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
٤- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
*آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهرغربی، شماره ۹۷
صندوق‌پستی: ١٤٤٦- ١٣١٤٥، تلفن: ٦٦٩٥٠٤٤٧، ٦٦٤٦٢١٧٩ (٠٢١)، نمابر: ٦٦٤٦٥٥٥٤ (٠٢١)
پست الکترونیک: Naghdi@imp.ac.ir, Naghdibadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۰/۲۸ **تاریخ تصویب:** ۸٤/۱۰/۱۰

چکیده

هوفاریقون با نام علمی *Hypericum perforatum* L. یک گیاه علفی دایمی از خانواده Hypericaceae است که بومی غرب اروپا، آسیا و شمال آفریقا می‌باشد. اهمیت این گیاه در چند سال اخیر به عنوان یک داروی گیاهی به خصوص برای درمان افسردگی ملایم تا متوسط به طور قابل توجهی افزایش یافته است. ترکیبات موثر اصلی این گیاه شامل هیپرفورین (یک فلوروگلوسینول پرنیله شده) و هیپریسین (یک نفتودیانترون) می‌باشد. البته ترکیبات موثر بیولوژیکی دیگری نظیر فلاونویید و تانن نیز در این گیاه وجود دارد. هرچند هیپریسین به عنوان یک ترکیب کلیدی در اندازه‌گیری کیفیت و ارزیابی هوفاریقون مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی مطالعات اخیر نشان داده که هیپرفورین ممکن است عامل ضدافسردگی این گیاه باشد. به هر حال، هوفاریقون یک گیاه پرفروش است که دارای جایگاه ارزشمندی در بازارجهانی می‌باشد .

گل‌واژگان: هوفاریقون، هیپریسین، هیپرفورین، افسردگی

مقدمه

هوفاریقون، علف چای، هزارچشم یا گل راعی با نام علمی *Hypericum perforatum* L. و اسامی انگلیسی Amber ،Klamath weed ،Goat weed, St. John's wort، Hardhay ،Tipton weed یک گیاه دارویی ارزشمند از خانوادهٔ هوفاریقون (Hypericaceae یا Clusiaceae) می‌باشد [۱،۲]. این گیاه یک علف هرز خطرناک برای احشام و یک محصول با ارزش برای جمع‌آوری‌کنندگان گیاهان وحشی برای صنعت می‌باشد. استفاده از این گونه به عنوان یک داروی گیاهی مخصوصاً برای درمان افسردگی ملایم تا متوسط استفاده آن را در چند سال اخیر به طور قابل توجهی افزایش داده است و این نکته که تجارت هوفاریقون حدود ۲۱۰ میلیون دلار در آمریکا و ۵۷۰ میلیون دلار در سراسر دنیا می‌باشد، خود موید همین مطلب است [۳]. زراعت هوفاریقون در اروپای غربی طی ۵ سال گذشته گسترش یافته است به طور مثال در آلمان سطح تولید در سال ۱۹۹۷ به ۳۰۰ هکتار رسیده در حالی‌که در سال ۱۹۹۲، این میزان ۱۵ هکتار بوده است [٤].

گیاه‌شناسی

هوفاریقون گیاهی است علفی و پایا که در سال اول دارای رشد بطئی رویشی و خزنده است و رشد مطلوب و گل‌دهی آن از سال دوم به بعد آغاز می‌شود [۱،۲].

این گیاه دارای ساقه‌های علفی و دایمی زیادی با ارتفاع ۵۰ تا ۱۰۰ سانتی‌متر و قطر ۳ تا ۵ میلی‌متر می‌باشد [٦،۷]. مقطع عرضی ساقه کروی و دارای دو برآمدگی است که آن را از سایر گونه‌ها متمایز می‌سازد [٦]. هوفاریقون دو نوع ساقه تولید می‌کند. ساقه‌های گل‌دهنده که هر ساله از روی طوقه خارج شده و معمولا قرمز رنگ و دارای انشعابات فراوانی در انتها می‌باشد. این ساقه‌ها در اواخر زمستان شروع به رشد کرده و در بهار به گل می‌روند. ساقه‌های رویشی که بدون گل بوده و در اواخر تابستان یا پاییز از روی طوقه خارج شده و به طول ۳۰ سانتی‌متر رشد می‌نمایند [۷].

برگ‌های این گیاه بدون دمبرگ، متقابل، کشیده، با انتهای گرد و بدون بریدگی می‌باشد. روی برگ‌ها دو نوع نقاط تیره و روشن دیده می‌شود. نقاط روشن در تمام سطح برگ پراکنده هستند و محل تجمع اسانس می‌باشند. نقاط تیره در حاشیه برگ‌ها وجود دارند و محل تجمع هیپریسین (ماده موثر مهم گیاه) می‌باشد [۸،۹]. به هرحال هوفاریقون از نظر مرفولوژی [برگ] به سه نوع برگ پهن، برگ باریک و حد وسط تقسیم‌بندی شده‌است. در واریته‌های برگ باریک و برگ پهن نسبت طول برگ به عرض آن به ترتیب ۳/۲ و ۲ می‌باشد [۱۰]. غلظت مواد موثر در برگ واریته‌های برگ باریک حدود ۲ تا ۳ برابر بیشتر از واریته‌های برگ پهن است. جمعیت‌های برگ پهن دارای تعداد غدهٔ کمتری نسبت به جمعیت‌های برگ باریک هستند که بیانگر همبستگی بین تعداد غدد و میزان هیپریسین می‌باشد [۱۱].

هوفاریقون دارای دو نوع ریشه می‌باشد. ریشه راست (اصلی) که تا عمق حدود ۷۰ سانتی‌متر در خاک نفوذ می‌کند و ریشه‌های فرعی که در عمق ۵ تا ۸ سانتی‌متری سطح خاک قرار دارد و تولید جوانه‌های نابه جایی می‌نماید که سپس به ایجاد گیاه جدید منجر می‌شود [۱۲].

گل‌های آن به رنگ زرد روشن با قطر ۳-۱ سانتی‌متر و دارای تقارن شعاعی بوده و گرده افشانی توسط حشرات انجام می‌گیرد [۱۳]. گل آذین به صورت گرزن دو سویه بوده و نقاط تیره روی گلبرگ، کاسبرگ و پرچم‌ها در اوایل تا اواخر تابستان ظاهر می‌شود [١٤].

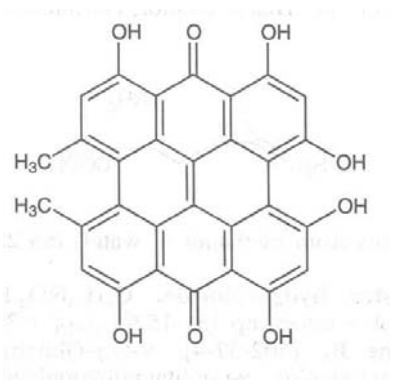
میوه آن به صورت کپسولی به طول ۸-۷ میلی‌متر و قهوه‌ای رنگ می‌باشد [۱۵]. بذور سخت، قهوه‌ای رنگ، دارای پوسته مشبک، بدون اندوسپرم و کوچک (۰/۵×۱ میلی‌متر) با وزن هزاردانه ۰/۱ تا ۰/۱۲ گرم می‌باشند [۱۲،۱٦].

ترکیبات شیمیایی

ترکیبات موثر بیولوژیکی مختلفی در این گیاه وجود دارد ولی اجزای موثر اصلی آن شامل: هیپرفورین (یک فلوروگلوسینول پرنیله شده) و هیپریسین (یک نفتودیانترون) می‌باشد [۱۷]. به هرحال، ترکیبات شیمیایی گیاه هوفاریقون به شرح ذیل است:

مشتقات آنتراکینونی (نفتودیانترون‌ها)

نفتودیانترون‌ها که به میزان ۰/۱ تا ۰/۱۵ درصد در هوفاریقون وجود دارند شامل هیپریسین (شکل شماره ۱) و



شکل شماره ۱- ساختمان شیمیایی هیپریسین

پسودوهیپریسین و پیش‌ماده‌های آنها پروتوهیپریسین، پروتوپسودوهیپریسین و ترکیب نادر سیکلوپسودوهیپریسین هستند. پیش‌ماده‌های مذکور تحت تاثیر نور به ترکیبات حلقوی هیپریسین و پسودوهیپریسین تبدیل می‌شوند [۱۸]. بنابراین عصاره‌گیری بایستی در تاریکی انجام شود زیرا در نور، تبدیل پروتوهیپریسین و پرتوپسودوهیپریسین به هیپریسین و پسودوهیپریسین افزایش می‌یابد. البته این تبدیل نبایستی به وسیله تشعشع تسریع شود زیرا خطر تجزیه نوری وجود دارد [۱۱].

هیپریسین یک ماده کینونی است و در اکثر منابع علمی به عنوان مهمترین ماده موثر هوفاریقون ذکر شده است. این ماده در نقطه‌های سیاه رنگ که روی اندام‌های مختلف گیاه تشکیل می‌شوند وجود دارد [۱۰].

تحقیقات نشان داده که میزان هیپریسین و پسودوهیپریسین در گل بیشتر از ساقه و برگ می‌باشد [۳]. تعداد غدد تیره حاوی هیپریسین در واریته‌های برگ باریک و برگ پهن هوفاریقون متفاوت می‌باشد که سبب تفاوت در میزان هیپریسین می‌گردد و به عنوان مثال، نتایج مطالعات روی جمعیت‌های مختلف هوفاریقون که در استرالیا انجام گردیده در جدول شماره ۱ آمده است [۶،۱۱].

فلاونوییدها

شامل فلاونول (مثل کامپفرول، کوئرستین)، فلاون‌ها (مثل هیپروزید، ایزوکوئرستین، کوئرستین، روتین)، بی‌فلاونوییدها از قبیل بی آپی ژنین (یک فلاون)، آمنتوفلاون (یکی از مشتقات بی‌آپی ژنین) و کاتیشن‌ها (فلاونوییدهایی که اغلب همراه با تانن‌ها می‌باشند). میزان روتین، هیپروزید و ایزوکوئرستین به ترتیب ۱/۶، ۰/۹، ۰/۳ درصد گزارش شده است [۱۷].

فلوروگلوسینول‌های پرنیله شده

شامل هیپرفورین (۲ تا ۴/۵ درصد)، ادهیپرفورین (۰/۲ تا ۱/۹ درصد) و آنالوگ‌های اکسیژنه هیپرفورین می‌باشد (شکل شماره ۲) [۱۹،۲۰]. مطالعات اخیر نشان داده که هیپرفورین که یکی از مشتقات فلوروگلوسینول است، ممکن است ماده موثر ضدافسردگی باشد [۳].

تانن‌ها

به میزان (۹ - ۸ درصد) و نوع آنها دقیقا مشخص نیست [۱۷].

سایر فنل‌ها

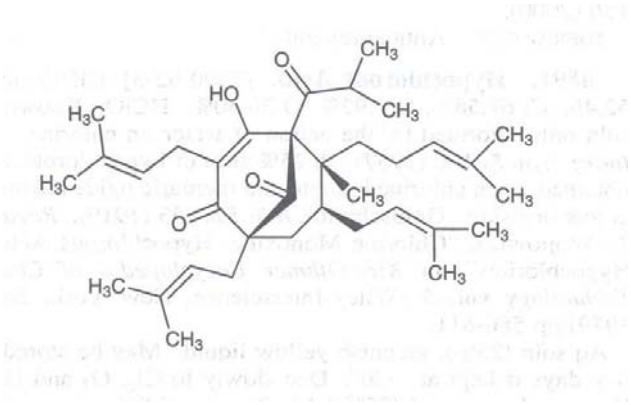
شامل کافئیک، کلروژنیک، پارا - کوماریک، فرولیک، پارا- هیدروکسی بنزوییک و وانیلیک اسیدها می‌باشد [۱۷].

روغن‌های فرار

بخش عمده (بیشتر از ۳۰ درصد) روغن‌های فرار هوفاریقون، متیل-۲- اکتان (هیدروکربن اشباع شده) می‌باشد. ترکیبات دیگری از قبیل n - نونان و مقادیر جزیی از قبیل متیل - ۲- دکان و ان – آندکان (هیدروکربن‌های اشباع شده) [۲۱]، α و β پینن، α- ترپینئول، ژرانیول و مقادیر جزیی از میرسن و لیمونن (مونوترپن‌ها)، کاریوفیلن و هیومیولن (سزکویی‌ترپن‌ها) نیز درآن وجود دارد [۲۰].

جدول شماره ۱- میزان هیپریسین و تراکم غدد تیره و روشن در برگ جمعیت‌های مختلف هوفاریقون

واریته	جمعیت	میزان هیپریسین(ppm)	تراکم غدد (تعداد غده در میلی‌متر مربع)				
			برگ‌های تحتانی (غدد روشن)	برگ‌های میانی (غدد روشن)	برگ‌های فوقانی		
					غدد روشن	غدد تیره	کل
برگ پهن	Orange 1	۳۷۰	-	-	۱/۸٤	۰/۳۳	۲/۱۷
	Orange 2	٤۸۰	۰/٤۸	۰/۹۸	۱/۷۵	۰/۳٤	۲/۰۹
برگ باریک	Mudgee	۱۲۵۰	-	-	٤/۸٤	۰/٤۲	۵/۲٦
	Coolah	۱۰۵۰	۱/۱۷	۱/۷۲	٦/۷٦	۰/۵۰	۷/۲٦
	Tuena	۱۳۷۰	۰/۹٤	۱/٦۵	۵/٦٦	۰/٤۳	٦/۰۹



شکل شماره ۲- ساختمان شیمیایی هیپرفورین

دیگر اجزا

شامل اسیدها (ایزو والریانیک، نیکوتینیک، میریستیک، پالمتیک، استئاریک)، کاروتنوییدها، کولین، نیکوتین‌آمید، پکتین، β - سیتوسترول، هیدروکربن‌های اشباع شده با زنجیره مستقیم یا راست (C_{16}, C_{30}) و الکل‌ها (C_{28}, C_{26}, C_{24}) می‌باشد [۲۱].

منشا و پراکنش

منشای این گیاه بیشتر اروپا، غرب سیبری تا شمال غرب چین، آسیای صغیر، نواحی مدیترانه، شمال آفریقا، کانادا و استرالیا می‌باشد و در ایران در نواحی شمال، شمال غرب، شمال شرق و غرب، استان‌های فارس، کهکیلویه و دامنه کوه‌های البرز وجود دارد [۲،۲۲].

ژنتیک و اثر آن بر عملکرد کمی و کیفی

تحقیقات متنوعی در زمینه جمعیت های هوفاریقون و تاثیر توده (ژنوتیپ) و همچنین اختلاف آنها از نظر مورفولوژیکی و ترکیبات شیمیایی انجام شده است که در ذیل به برخی از آنها اشاره می‌گردد:

نتایج تحقیقی در لیتوانی نشان داده که تنوع مرفولوژیکی و شیمیایی در جمعیت‌های وحشی *H. perforatum* وجود دارد و جمعیت‌های وحشی برای پروژه‌های اصلاحی و توسعه واریته‌های زراعی مناسب هستند. این جمعیت‌ها از نظر ارتفاع گیاهان، طول کاسبرگ، وزن ماده خام، عرض گل‌آذین،

مشخصات برگ‌ها، تراکم غدد تیره متفاوت می‌باشند. همچنین این بررسی نشان داده که طول برگ، فاکتور اصلی تاثیرگذارنده روی غلظت فلاونویید در گونه *H. perforatum* مورد مطالعه بوده است [۲۳]. نتایج تحقیق دیگری در لیتوانی نشان می‌دهد که اختلافات قابل توجهی در میانگین ارتفاع گیاهان، تعداد میان‌گره، طول و عرض گلبرگ‌ها، وزن گل‌ها، برگ‌ها، ساقه‌ها و وزن مواد خام دارویی در میان جمعیت‌ها وجود دارد. در جمعیت‌های طبیعی *H. perforatum*، تنوع زیادی در میزان هیپریسین (۰/۰۳ تا ۰/۱۲٤ درصد)، پسودوهیپریسین (۰/۰٤۹ تا ۰/۲٤۷ درصد)، روتین (۰/۱۹۵ تا ۰/۹٤۱ درصد)، هیپروزید (۱/۰۵۱ تا ۱/۷۱۱ درصد)، کوئرسیتن (۱/۲۵۸ تا ۲/۰۳۸ درصد) و کامفرول (۰/۱۹۲ تا ۰/۳٤۳ درصد) وجود دارد. همچنین مشاهده شده که بین میزان نفتودیانترون‌ها و تیپ مرفولوژی گیاه *H. perforatum* رابطه قابل‌توجهی وجود دارد [۲٤].

در تحقیقی بر روی توده‌های مختلف گیاه هوفاریقون در شرایط مزرعه‌ای در کرج مشخص شد اثر توده (ژنتیک) بر عملکرد وزن تر و ماده خشک از نظر آماری معنی‌دار بوده ولی روی میزان هیپریسین تاثیری نداشته است. از طرفی مشاهده شد که میزان هیپریسین تحت تاثیر سال (شرایط محیطی) قرار گرفته است، به عبارت دیگر، عملکرد کمی تحت تاثیر ژنتیک (توده) و عملکرد کیفی تحت تاثیر شرایط محیطی (سال) بوده است. به هر حال توده‌ها از نظر عملکرد کمی با هم متفاوت ولی از نظر عملکرد کیفی (میزان هیپریسین) مشابه بوده‌اند و توده H3 از کشور مجارستان (Hortus Botanicus Instituti Plantarum Medicinalum, Budakalasz, Hungaria) دارای بالاترین عملکرد کمی و کیفی بوده است [۲٦،۲۵]. البته در تحقیقی بر روی توده‌های مختلف گیاه هوفاریقون در شرایط مزرعه‌ای مشخص شد که توده و منطقه روی میزان ترکیبات تاثیر دارند. توده روی میزان همه ترکیبات به استثنای بی آپی ژنین و هیپرفورین تاثیر دارد و یک فاکتور کلیدی برای کشت موفق و اقتصادی این گیاه می‌باشد. همچنین ژنتیک و محیط بر پارامترهای طول گل و طول گیاه، تاثیر داشته و اثر متقابل توده و محیط نیز بسیار معنی‌دار است. البته محیط بیشتر بر اندازه گیاه، تاثیر دارد و اثر متقابل منطقه و توده بر عملکرد ماده خشک گل و گیاه بسیار معنی‌دار می‌باشد [٤].

در تحقیق دیگری، مشخص شد میزان هیپریسین در کل اندام‌های گیاه هوفاریقون در منطقه نواسکوتیا از ۰/۰۱۲ تا ۰/۰۲۹ درصد ماده خشک متغیر می‌باشد در حالی‌که میزان هیپریسین کل اندام‌های گیاه در شمال غربی ایالات متحده از ۰/۰۰۱ تا ۰/۰٤٦ درصد در ماده خشک متغیر است. مطالعات در سوئیس نیز نشان داده که غلظت‌های هیپریسین در گل‌ها از ۰/۲ تا ۰/۵ درصد ماده خشک متغیر است و بافت‌های گل دارای هیپریسین بیشتری می‌باشند. در تحقیق دیگری که در مونتانا و کالیفرنیا انجام شده میزان هیپریسین از ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ درصد ماده خشک و پسودوهیپریسین از ۰/۰۸ تا ۰/٦۲ درصد گزارش شده است [۳].

مشاهده شده که نتاج حاصل از والدین دیپلویید هوفاریقون دارای سطح پلوییدی ثابت و بیشترین میزان هیپریسین هستند. تنوع مشاهده شده در نتاج والدین دارای سطوح بالاتر پلوییدی ممکن است ناشی از ویژگی‌های مشخصه تکثیر برای این گونه‌ها باشد [۲۷]. به هر حال شناخت رابطه بین مشخصات مورفولوژیکی و وجود ترکیبات ثانویه می‌تواند کمک موثری به تشخیص علت اصلی تفاوت جمعیت‌های هوفاریقون بنماید [۱۰].

به هر حال، هوفاریقون گیاهی است تتراپلویید با عدد کروموزومی پایه x=۸ (۲n=۳۲) که سطوح مختلف پلوییدی از خود نشان می‌دهد [۲۸]. در بررسی‌های دیگر بروز حالت آپومیکسی در این گیاه به اثبات رسیده است [۲۹].

اکولوژی

این گیاه در کشورهای مختلف جهان به عنوان علف هرز مزارع مطرح بوده و به انواع آب، هوا و خاک‌ها سازگار می‌باشد. شرایط کمی سایه و آفتاب کامل را ترجیح می‌دهد و خاک‌های سبک با زهکشی خوب و دارای pH بین ٦ تا ۷ برای کشت این گیاه مناسب است [۳۰]. عوامل محیطی مختلفی بر رشد و عملکرد کمی و کیفی این گیاه تاثیر دارند که تاثیر فاکتورهای اقلیمی درجه حرارت و نور به شرح ذیل می‌باشد:

درجه حرارت بر میزان هیپریسین گیاه نیز تاثیر داشته و یک رابطه خطی فزاینده بین میزان هیپریسین و درجه حرارت مشاهده شده است [۳۰]. بیشترین میزان هیپریسین و تانن موجود در هوفاریقون در دمای بیشتر از ١٤ درجه سانتی‌گراد

حاصل می‌شود [۸].

هوفاریقون گیاهی است روز بلند که حداکثر گل و ماده موثر را در اوایل تابستان تولید می‌نماید [۳۲].

زراعت

الف- تکثیر

هوفاریقون را به روش‌های زیر می توان تکثیر نمود:

۱- **بذر**: هوفاریقون به راحتی توسط بذر تکثیر شده و زمان مورد نیاز برای جوانه‌زنی بذور هوفاریقون بین ۷ تا ۲۸ روز متغیر است و در حدود ۵۰ درصد بذور طی یک هفته پس از کاشت جوانه می‌زنند [۸،۳۳].

استراتیفیکاسیون بذر در دمای۱۰-۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ روز جوانه‌زنی را تسریع می‌کند. بذور هوفاریقون به یک دوره ٦ - ٤ ماهه جهت پس‌رسی نیاز دارند تا برای جوانه‌زنی آماده شوند و پس از ۱۲ ماه به حداکثر میزان جوانه‌زنی خواهند رسید [۳٤]. جوانه‌زنی بذور هوفاریقون بدون اعمال تیمار غیرقابل پیش‌بینی و کم است. درصد جوانه‌زنی بذور شسته شده (با آب جاری به مدت ۳ روز) تقریباً دو برابر بیشتر از بذور شسته نشده است (٦۹ درصد در مقابل ۳٤ درصد) که دلیل آن‌را حذف مواد بازدارنده جوانه‌زنی ذکر نموده‌اند [۳۵]. نور بر جوانه‌زنی بذور تازه تاثیر دارد و درصد جوانه‌زنی بذور تازه را بهبود می‌بخشد ولی بر بذور کهنه تاثیر زیادی ندارد. درجه حرارت نیز بر جوانه‌زنی بذور کهنه تاثیری نداشته ولی درجه حرارت پایین (۱۵ درجه سانتی‌گراد در مقابل ۲۰/۳۰ درجه سانتی‌گراد) درصد جوانه‌زنی بذور تازه را افزایش می‌دهد [۲۲].

۲- **قلمه ساقه**: این گیاه را می‌توان از طریق قلمه‌های ساقه نیز تکثیر نمود که در این صورت قلمه‌های چوب نرم در اواخر تابستان با استفاده از سیستم مه‌پاش ریشه‌دار می‌شود [۸،۳٦].

۳- **ریزوم و تقسیم بوته**: هوفاریقون را می‌توان از طریق ریزوم‌های موجود در قاعده ساقه و تقسیم بوته نیز تکثیر نمود [۲،۳۷].

٤- **کشت بافت**: در تحقیقی با استفاده از محیط کشت RM و هورمون BAP نشان داده شد که هوفاریقون یک گیاه «باززایی‌کننده» قوی بوده و توانایی تولید شاخه‌های نابجای فراوانی دارد [۳۸].

ب- کاشت (زمان، روش و...)

بعضی از محققین، بهترین زمان کاشت بذر را در اوایل پاییز و بعضی دیگر اوایل بهار ذکر کرده‌اند [۳۷]. در بعضی مطالعات، جهت تهیه نشا، بذور را در نیمه دوم بهمن ماه در گلخانه کشت و سپس نشاها را در اواخر اردیبهشت ماه به زمین اصلی منتقل نموده‌اند [۲۷].

بستر کاشت بذور این گیاه در اغلب موارد خاک لومی شنی نرم است و معمولاً بذور به طور سطحی کشت و توسط یک لایه پیت نرم به ضخامت ۵ میلی‌متر پوشانده می‌شود [۱۵]. در تحقیقات مختلف عمق مناسب کاشت بذر هوفاریقون ۰/۵ سانتی‌متر گزارش شده است [۳۹].

چنان‌چه هوفاریقون به صورت رویشی تکثیر گردد بهتر است فواصل بین ردیف‌ها را ۷۰- ٦۰ سانتی‌متر و فواصل بین بوته‌ها روی ردیف را ۳۰ –۲۵ سانتی‌متر انتخاب نماییم [۳۷]. در تحقیقی با کشت هوفاریقون در دو فاصله کاشت ۵۰ × ۵۰ و ۲۵× ۵۰ سانتی‌متر مشخص شد که فاصله کاشت هیچ تاثیری بر آغاز گل‌دهی ندارد و میزان عملکرد اندام مورد استفاده در فاصله کاشت ۲۵ × ۵۰ هفت برابر بیشتر از فاصله کاشت ۵۰×۵۰ سانتی‌متر می‌باشد [۳۹].

در خصوص نیاز غذایی این گیاه مطالعات متعددی انجام شده که به اختصار در ذیل به بعضی از آنها اشاره می‌گردد:

- کاربرد ۱۵۰ کیلوگرم نیتروژن در هکتار محصول سال اول را افزایش نمی‌دهد ولی در سال دوم این تیمار کودی همراه با کاربرد مالچ پلاستیکی باعث بهبود میزان محصول می‌گردد [٤۰].

- در آزمایش‌های گلدانی، مصرف ۱/۳ گرم نیتروژن در گلدان، بیشترین محصول را بر اساس وزن خشک تولید کرده است در حالی‌که با کاربرد ۱/۸ گرم ازت در هر گلدان، میزان محصول کاهش یافته است. در این تحقیق میزان هیپریسین نیز تغییر مشابهی را نشان داده است [٤۱].

- مطالعه دیگری نشان داد که مصرف ٦۰ کیلوگرم نیتروژن، ۸۰ کیلوگرم اکسید فسفر و ۱۲۰ کیلوگرم اکسید پتاس بیشترین محصول را بر اساس وزن تر در سال اول و دوم تولید می‌نماید (به ترتیب ٤/۱، ۹/۵ تن در هکتار) [٤۲].

ج- برداشت

برداشت این گیاه به صورت قطع پیکر رویشی گیاه از ۱۰ سانتی‌متری سطح خاک انجام می‌شود [٤،٢٧]. متابولیت‌های ثانویه در گیاه به طور غیریکنواخت یافت می‌شوند که عمدتاً در گل‌ها تجمع داشته و برای بهبود کیفیت اندام خشک گیاه هوفاریقون بایستی مراحل نمو گل را در برداشت مورد توجه قرار داد [٤٣]. مطالعات متعددی در زمینه تعیین مناسب‌ترین زمان برداشت انجام شده که به برخی از آنها اشاره می‌گردد:

- در تحقیقی زمانی که ۲۰-۱۰ درصد گل‌ها باز شده‌اند و بقیه در مرحله غنچه هستند زمان مناسب برداشت ذکر شده است. البته بیشترین عملکرد (تر و خشک) و بیشترین میزان هیپریسین در مرحله ریزش گلبرگ‌ها به دست آمده است [٤٣].
- در آزمایشی دیگر برداشت زمانی توصیه شده که یک گل‌آذین دارای حداقل ٤ گل شکوفا باشد [٤٤].
- در تحقیق دیگری، بیشترین میزان هیپریسین در جوانه باز نشده گل مشاهده شد [٨].
- تحقیق دیگری در خصوص تعیین زمان برداشت نشان داده که بهترین زمان برداشت، موقعی است که ۵۰ درصد بوته‌ها به گل رفته باشند [٢٧].
- تحقیقات نشان داده که کمترین میزان هیپریسین در برگ‌ها و ساقه‌های هوفاریقون طی زمستان مشاهده می‌گردد [٧].
- در تحقیقی دیگر مشخص شد که با شروع بهار و فصل جدید رشد و ظهور گل آذین، غلظت هیپریسین سریعاً افزایش می‌یابد و در اوایل تابستان یعنی زمانی که گل‌دهی تقریباً به پایان رسیده و کپسول‌ها در حال تشکیل شدن هستند به حداکثر میزان می‌رسد. سپس میزان هیپریسین همچنان‌که گل‌ها و کپسول‌ها طی تابستان می‌رسند کاهش می‌یابد [٤٥].
- مطالعات نشان داده بیشترین میزان روتین، هیپروزید و ایزوکوئرستین طی مراحل رشد رویشی و غنچه‌دهی حاصل می‌شود در حالی‌که بیشترین میزان کوئرستین و هیپریسین طی مرحله گلدهی به دست می‌آید [٤٦].
- در تحقیقی مشخص شد که برداشت سرشاخه هوفاریقون برای حصول میزان مناسب هیپریسین و پسودوهیپریسین زمانی است که گیاهان، مرحله گرده‌افشانی را گذرانده و گل‌آذین‌ها به طور عمده دارای گل باز هستند. جمع‌آوری در مرحله غنچه موجب افزایش مرغوبیت می‌شود زیرا غلظت هیپریسین و پسودوهیپریسین در بافت برگ که بخش عمده بیوماس گیاه است (٢٤ درصد) افزایش می‌یابد [١٠].

د- عملیات پس از برداشت

عملیات خشک کردن در سایه انجام می‌گیرد و چنانچه عملیات خشک کردن در آفتاب انجام شود بیش از ۸۰ درصد هیپریسین موجود در هوفاریقون طی پروسه خشک کردن گیاه از بین می‌رود [٨]. تحقیقات نشان داده که بیشترین میزان هیپریسین و پسودوهیپریسین در طی خشک کردن توسط ماکروویو بدست می‌آید [٤٧]. در تحقیقی، هوفاریقون را ۳ تا ۵ روز در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد تا رسیدن به وزن ثابت خشک نمودند. سپس نمونه‌های خشک شده را در کیسه‌های مات در دمای اتاق نگهداری نمودند [٤].

موارد استفاده

استفاده در طب سنتی

در طب سنتی ایران، گیاه هوفاریقون به عنوان ضدافسردگی، مدر و ضددرد و همچنین ضدعفونی‌کننده و ترمیم کننده زخم‌ها مصرف دارد [٤٨]. همچنین در منابع دیگر، استفاده از این گیاه در درمان اختلالات عصبی به ویژه افسردگی و میگرن ذکر شده است. مهمترین خواص این گیاه که توسط حکمای قدیمی برشمرده شده اند عبارتند از مدر، تب‌بر، ضددرد، ضدنقرس، رماتیسم و اسپاسم‌های مزمن گوارشی، سقط جنین، درمان سیاتیک، درمان بیماری‌های عفونی مانند سفلیس، سل، اسهال خونی، سیاه سرفه، دفع کرم و درمان مالاریا [٨]. از موارد استفاده دیگر این گیاه، درمان زخم‌ها، سوختگی‌ها، آفتاب سوختگی، برص و نیش حشرات خزنده ذکر شده است [٤٩].

آثار فارماکولوژی و مصرف درمانی

١- اثرات ضد افسردگی

با توجه به مطالعات انجام شده روی اثرات ضدافسردگی هوفاریقون، هیپرفورین گزینه ارجح‌تری نسبت به هیپریسین برای مسؤول اثر بودن این خاصیت مطرح می‌باشد. البته برای

تعیین اینکه کدام ترکیب شیمیایی مربوط به اثر ضدافسردگی است نیاز به تحقیق بیشتری می‌باشد و مکانیزم عمل دقیق برای اثر ضدافسردگی گیاه هوفاریقون مشخص نیست. مطالعات تصادفی کنترل شده نشان می‌دهد که عصاره هوفاریقون به عنوان ضدافسردگی استاندارد در افسردگی خفیف تا متوسط موثر است [۲۳]. آزمایش‌های تصادفی دوسوکور روی بیماران با افسردگی خفیف تا متوسط نشان می‌دهد که عصاره هوفاریقون موثرتر از دارونما و دارای اثرات مشابهی با فلوکستین، ایمی‌پیرامین و سرترالین می‌باشد [۵۰،۵۱،۵۲،۵۳].

در مطالعه‌ای روی ٦ زن ٥٥ تا ٦٥ ساله دارای افسردگی مشاهده شد بعد از مصرف عصاره هایپریسین با اندازه‌گیری نور آدرنالین و دوپامین موجود در ادرار، میزان ۳ – متوکسی – ٤ – هیدروکسی فنیل گلیکول که مارکری برای واکنش ضدافسردگی می‌باشد به طور معنی‌داری افزایش یافت و در مطالعه مشابهی که ۱۵ زن که عصاره استاندارد هوفاریقون مصرف کرده بودند علایم بهبود عصبانیت، بی‌قراری، پرخوابی، بی‌خوابی، افسردگی و بی‌اشتهایی مشاهده گردید و اثرات جانبی مشاهده نشد [٥٥].

۲- اثرات بهبود زخم و سوختگی

در بسیاری از مطالعات عصاره هوفاریقون اثرات آنتی‌باکتریال و بهبود زخم‌ها را نشان داده، به طور مثال در مطالعات *in vivo* و *in vitro* عصاره هوفاریقون اثرات مثبت زیادتری نسبت به سولفونیل آمید بر آلودگی *Staphylococcus aurous* داشته است [٥٦]. مطالعه‌ای در آلمان نشان داده که پماد حاوی عصاره گل‌های هوفاریقون علاوه بر آثار آنتی‌سپتیک، در مدت زمان کوتاهی سوختگی را درمان می‌کند که بر اساس این گزارش، سوختگی درجه یک با استفاده از این پماد ٤٨ ساعته بهبود می‌یابد و سوختگی درجه ۲ و ۳ با مصرف هوفاریقون سه مرتبه سریعتر از استفاده از روش‌های رایج بهبود می‌یابد [٥٧].

۳- اثرات ضد ویروسی

اثرات ضد ویروسی هایپریسین در برابر HIV و هپاتیت C گزارش شده است و همچنین از اوایل دهه ۹۰ آزمایش‌های بالینی در خصوص تاثیر هیپریسین در درمان بیماری‌های ایجاد شده توسط رتروویروس‌ها آغاز شده و از این گیاه به عنوان یک کاندید برای کنترل بیماری «ایدز» نام برده شده است [٥٨،٥٩].

هیپریسین تحت نور فعال شده و تولید رادیکال اکسیژن می‌نماید که ماده موثر اصلی بر ضد رتروویروس‌ها می‌باشد و اثرات ضدویروسی بر ویروس HIV و دیگر ویروس‌ها دارد [۳]. تحقیقات روی بیماران HIV مثبتی که عصاره هوفاریقون دریافت داشتند اثرات مثبت ایمونولوژیکی شامل افزایش تعداد سلول‌های CD4 را نشان داده است [٦٠]. گزارش شده که فلاونویید و کاتشین دارای اثراتی بر ضد ویروس آنفلونزا می‌باشند [٦٢]. همچنین گزارش شده که هایپریسین و پسودوهایپریسین در شرایط in vitro از ویروس‌های HIV و تب‌خال (تیپ ۱ و۲) جلوگیری می‌کنند [٢٨،٦٢،٦٣،٦٤].

٤- اثرات آنتی باکتریال

گزارش شده که هایپرفورین دارای اثرات آنتی‌باکتریال در برابر *Staphylococcus aureus* می‌باشد [٦٥]. فعالیت آنتی‌باکتریال هایپرفورین در برابر باکتری‌های گرم مثبت *Streptococcus pyogenus* و *Corynebacterium difteriae* گزارش شده است و تاکید شده که اثرات آنتی باکتریال هایپرفورین فقط در غلظت‌های بالا مشاهده می‌شود و هایپرفورین از رشد هیچ‌کدام از باکتری‌های گرم منفی جلوگیری نمی‌کند [٦٧].

٥- استفاده در صنایع

هوفاریقون به عنوان یکی از منابع مهم رنگ در صنایع رنگرزی می‌باشد و برای رنگ‌آمیزی ابریشم و پشم به رنگ قرمز استفاده می‌گردد. جوشاندن پیکر رویشی هوفاریقون همراه با زاج سبز منجر به ایجاد رنگ زرد برای صنایع رنگرزی می‌گردد [٦٨].

داروهای ساخته شده از گیاه هوفاریقون

از این گیاه در دنیا فرآورده‌های دارویی متعددی نظیر کپسول Hypericaps، قرص و کپسول Hypericum

STADA، قرص Hypericum300، Hypericum Syxyl S [٦٩] و در ایران نیز قطره هایپیران و قرص پرفوران ساخته و به بازار عرضه شده است [٧٠].

موارد منع مصرف و احتیاط مصرف [٧١]

١- **پیش از قرار گرفتن در معرض نور خورشید، درمان با UV و یا آفتاب درمانی**: طبق یک تحقیق یک تک دوز ٣٦٠٠ میلی‌گرم عصاره استاندارد یا ٦٠٠ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ١٥ روز که ٠/٣ درصد هایپریسین دارد، باعث افزایش حساسیت به نور به UV-A بعد از یک دوز و افزایش حساسیت به نور UV-A و خورشید بعد از چند دوز دارو شده است.

٢-**درمان افسردگی شدید:** هوفاریقون در درمان افسردگی شدید نباید مصرف شود زیرا نشان داده شده که این گیاه در اشکال خفیف تا متوسط افسردگی موثر بوده است (مصرف خوراکی در مطالعات انسانی). اگرچه طبق یک تحقیق اثر هوفاریقون در افسردگی شدید همپای ایمی‌پرامین بوده در حالی‌که عوارض جانبی کمتری نیز داشته‌است.

٣- مصرف در بارداری: در بارداری به خاطر اثرات قاعده‌آور و سقط‌آور و محرک اعمال رحمی منع مصرف دارد.

٤- مصرف در شیردهی: باتوجه به نبود مستندات علمی، بهتر است با احتیاط مصرف شود.

تداخلات دارویی [٧١]

هوفاریقون باعث القای آنزیم‌های کبدی می‌شود که مهمترین آنها سیتوکروم P450 3A4 در کبد و دیواره روده‌ها است. این القا باعث کاهش غلظت سرمی بسیاری از داروها می‌شود که در ادامه توضیح داده شده است:

١- مصرف هوفاریقون همراه با مهارکنندگان آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) ممکن است اثرات این دسته داروها را تقویت کند و این به دلیل مهار مونوآمین اکسیداز به وسیله گزانتونن‌ها (برون‌تن) و تعدادی از ترکیبات فلاونوییدی می‌باشند (برون‌تن). پیشتر توصیه می‌شد که از مصرف داروها و غذاهایی که مهارکننده مونوآمین اکسیداز هستند همراه با هوفاریقون اجتناب شود. اما این مسأله دیگر اهمیت ندارد (تجربی). هر چند بیمارانی که مهارکنندگان MAO را همزمان با هوفاریقون مصرف می کنند برای ردیابی اثرات تجمعی باید به پزشک مراجعه کنند .

٢- از آنجایی که عصاره هوفاریقون از بازجذب سروتونین جلوگیری می‌کند (برون تن) همراه با داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین (SSRI) ممکن است باعث سندرم سروتونین شود (گمانه‌زنی). در صورت مصرف همزمان با داروهایی مثل فلوکستین، پاروکستین، فلودکسامین، سرترالین، سوماتریپتان و نفازودون باید بیمار تحت مونیتور پزشک قرار گیرد. به طور کلی توصیه می‌شود چنانچه هوفاریقون همراه با SSRI مصرف شود لازم است به نیمه عمر طولانی داروی SSRI و هوفاریقون (حدود ٩ ساعت) توجه گردیده و بیمار باید از لحاظ سیستم عصبی، سردرد، عرق کردن، و آشفتگی تحت نظر پزشک قرار گیرد.

٣- در صورت مصرف همزمان هوفاریقون با سیکلوسپورین، اثر سیکلوسپورین در اثر افزایش متابولیسم کم می‌شود. به همین منظور توصیه می‌شود بیمارانی که قصد پیوند عضو دارند خودسرانه و بدون مشورت پزشک از هوفاریقون همراه با سایر ایمونوساپرسیوها استفاده نکنند. در یک گزارش موردی، فردی که دو کلیه پیوندی داشت همزمان با سیکلوسپورین، اقدام به مصرف هوفاریقون نمود که به علت سرعت متابولیسم سیکلوسپورین و کاهش غلظت سرمی آن دچار پس زدن پیوند شد که با قطع مصرف هوفاریقون مسأله برطرف شد. همچنین نشان داده شده که هوفاریقون سبب می‌شود گلیکوپروتئین- پی که پروتئین انتقال دهنده است و در کاهش غلظت داخل سلولی داروها از جمله سیکلوسپورین شرکت دارد، القا شود.

٤- در صورت مصرف همزمان دیگوکسین با هوفاریقون، ممکن است غلظت سرمی دیگوکسین از طریق تداخل با جذب روده‌ای، کاهش یابد. پس در این صورت بیمار باید پایش شود.

٥- مصرف همزمان اتوپوزاید با هوفاریقون به دلیل وجود هایپریسین منجر به تحت تاثیر قرار گرفتن اثر ضدسرطانی اتوپوزاید می‌شود. بهتر است بیماران سرطانی، هوفاریقون را همراه با داروهای شیمی درمانی حاوی مهار کننده توپوایزومراز مثل اتوپوزاید و تنی پوزاید مصرف نکنند .

٦- مصرف همزمان هوفاریقون با ایندیناویر (مهارکننده HIV پروتئاز) باعث افزایش متابولیسم دارو، ایجاد مقاومت و باعث ناکارآمدی درمان می‌شود. بیماران دارای HIV یا سایر بیمای‌های مزمن ممکن است رو به افسردگی بروند و خودسرانه هوفاریقون مصرف کنند، در حالی‌که در این موارد باید با پزشک مشورت کنند. هرچند که این گیاه ممکن است اثر ضدویروس HIV داشته باشد.

۷- مصرف همزمان این گیاه با داروهای ضدبارداری خوراکی باعث متابولیسم بیشتر اتینیل استرادیول، یعنی ترکیب استروژنی این داروها می‌شود و ممکن است لکه‌بینی رخ دهد با اینکه هنوز دلیل محکمی مبنی بر آنتاگونیزه شدن اثر داروهای ضدبارداری خوراکی توسط هوفاریقون وجود ندارد ولی بهتر است خانم‌هایی که به هیچ وجه قصد باردار شدن ندارند از مصرف توام این دو خودداری کنند.

۸- هوفاریقون ممکن است سطوح پلاسمایی داروهای دسته وارفارین مثل فنپروگمون و دی‌کومارول را کاهش دهد. بنابراین افرادی که از ضد انعقادهای دسته وارفارین استفاده می‌کنند در صورت استفاده از هوفاریقون باید فاکتورهای انعقادی خود را کنترل نمایند.

۹- نشان داده شده است که هایپریسین موجود در هوفاریقون، بروز افزایش حساسیت به نور را تشدید می‌کند. مصرف همزمان این گیاه با داروهایی که توانایی ایجاد این حالت را دارند مثل امپرازول، پیروکسیکام، فنوتیازین‌ها، سولفونامیدها و تتراسایکلین، زمینه ایجاد این حساسیت را بیشتر می‌کند. پیشنهاد می‌شود افرادی که این دو گروه داروها را با هم مصرف می‌کنند به مدت طولانی در معرض نور خورشید قرار نگیرند.

۱۰- عصاره گیاه اثر خواب‌آوری و مخدر الکل را زیاد می‌کند و اثر رزرپین را آنتاگونیزه می‌نماید (مصرف خوراکی در موش سوری).

۱۱- داروهای دیگری که غلظت سرمی آنها کم می‌شود عبارتند از: آنتی‌هیستامین‌های غیرخواب‌آور مثل لوراتادین، سیتریزین و ترفنادین؛ مهارکننده کانال‌های کلسیم مثل نیفدیپین، آملودیپین و وراپامیل؛ داروهای کاهنده چربی خون از خانواده احیاکنندگان HMGCOA مثل سیمواستاتین، آترواستاتین و لووستاتین؛ باربیتورات‌ها مثل فنوباربیتال و پریمیدون؛ بنزودیازپین‌ها مثل دیازپام، لورازپام، کلردیازپوکساید، آلپرازولام؛ آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید مثل اریترومایسین، داروهای کاربامازپین، کتوکونازول و کورتیزون.

منابع

۱. صمصام شریعت هادی. *پرورش و تکثیر گیاهان دارویی*. انتشارات مانی. اصفهان. ۱۳۷٤، صفحه ٤۲۰.

2. Crompton CW, Hall IV, Jensen KIN and Hildebrand P. The biology of Canadian weeds. *Hypericum Perforatum* L.. *Canadian J. Plant Science*. 1988; 68: 149- 162.

3. Sirvent TM, Walker L, Vance N and Gibson DM. Variation in hypericins from wild populations of *Hypericum perforatum* L. In the Pacific Northwest of the U.S.A. *Economic Botany*. 2002; 56: 41- 48.

4. Buter B, Orlacchio C, Soldati A and Berger K. Significance of genetic and environmental aspects in the field cultivation of *Hypericum perforatum. planta medica*. 1998; 64: 431- 437.

۵. آزادی رحمان. فلور ایران. *تیره گل راعی*. موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. ۱۳۷۸، شماره ۲۷، صفحه ٦۲.

6. Schulz V, Hansel R and Tyler VE. Rational phytotherapy. Springer- Verlag. Berlin Heidelberg. 1998.

7. Campbell MH, May CE, Southwell IA, Tomlinson JD and Michael PW. Variation in *Hypericum Perforatum* L. (St. John's wort) in New South Wales. *Plant Protection Quaterly*. 1997; 12: 64- 66.

8. Hobbs Ch. St. John's wort. St John's wort. Herbal gram. 1996; 35: 18-32.

9. Curtis JD and Lersten NR. Internal secretary structure in Hypericum (Glusiaceae): *H.Perforatum* L. and *H. balearicum* L. *New Phytol*. 1990; 114: 571- 580.

10. Walker L,Sirvent T,Gibson D and Vance N. Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among *Hypericum perforatum* plants in the north western United States.*Can.J.Bot*. 2001; 79:1248-1255.

11. Southwell JA and Campbel MH. Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* L. *Australia Phytochemistry*. 1991; 30:475-478.

12. Campbell MH and Delfosse ES. The Biology of Australian weeds: *Hypericum perforatum* .*The Journal of the Australian Institute of Agricultural Science*.1984.

۱۳. صانعی شریعت‌پناهی محمد. *مرفولوژی و فیزیولوژی میوه*. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۵۸، صفحه ۳۹٤.

14. Cooke GW. Fertilizing for maximum yield.Crosby Iockwood staples. London. 1976, P: 297.

15. Campbell MH, Briese DT and Delfosse ES. *Hypericum Perforatum* L. *Biology of Australian weeds* .1995; 1: 149- 167.

١٦. صانعی شریعت‌پناهی محمد. *ساختار و رده‌بندی گیاهان آوندی* (تألیف گی‌دیسون). چاپ اول. انتشارات مرکز نشر دانشگاهی. ۱۳٦۷، صفحه ٤٦٦.

17. Barnes J, Anderson A and Phillipson D. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2001; 53: 583-600.

18. Upton R. St John's wort, *Hypericum perforatum*.Quality control, analytical and therapeutic monograph.Herbalgram. 1997, 40, P: 32.

19. American Herbal Pharmacopoeia. St John's wort.*Hypericum perforatum*.Quality control. Analytical and therapeutic monograph. American Botanical Texas. 1997.

20. Bisset NG and Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. 2001, PP: 273-5.

21. Brondz I, Greybrok T, Aasen AJ.n-Alkanes of *Hypericum perforatum*: A revision.*Phytochemistry*. 1983; 22: 295-296.

22. Campbell MH. Germination, emergence and seedling growth of *Hypericum perforatum* L. *Weed Resaerch*.1985; 25: 259-266.

23. Radusiene J and Bagdonaite E. Phenotypic Variation in *Hypericum Perforatum* L. and *H. maculatum* crantz Wild Populations Lithuania. The Haworth Press, Inc. All rights reserved.2002.

24. Bagdonaite E,Zygmunt B and Radusiane J. Morphological and chemical evaluation of St. John's wort *Hypericum perforatum* from Lithuania. *Herbu Pobnica* .2001; Tom, xlvii, Nr 4.

۲۵. نقدی‌بادی حسنعلی. مقایسه ژنوتیپ‌های گیاه هوفاریقون. طرح پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی. ۱۳۸۲، صفحه ۹٦.

۲٦. نقدی‌بادی حسنعلی، ضیایی سیدعلی، میرجلیلی محمدحسین، اهوازی مریم، خلیقی‌سیگارودی فرحناز، حبیبی خانیانی بهنام فراهانی ابوالفضل. تغییرات عملکرد کمی و میزان هیپریسین توده‌های مختلف گیاه دارویی هوفاریقون. *فصلنامه گیاهان دارویی*. ۱۳۸۲، شماره یازدهم، صفحات ٦۷-۵۹.

27. Brutovska R, Cellarova E and Dolezel J. Cytogenetic variability of *in vitro* regenerated *Hypericum perforatum* L. plant and their progenies. *Plant Science*. 1998; 133: 221- 229.

28. Meruelo D, Lavie G and Lavie D.Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1988: 85; 5230-5234.

29. Martonfi P and Brutovsk R.Apomixis and hybridity in *Hypericum perforatum*.*Folia Geobotanic Phytotaxonomy*. 1996; 31: 389-396.

۳۰. یزدانی داراب، شهنازی سحر و سیفی حامد. *کاشت، داشت و برداشت گیاهان دارویی*. چاپ اول. پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی. ۱۳۸۳، جلد اول. صفحه ۱٦۸.

31. Jensen KIN, Gaul SO, Specht EG and Doohan DJ. Hypericin content of Nova Scotia biotypes of *Hypericum Perforatum* L. *Can. J. plant Sci*. 1995; 75: 923-926.

32. Franz Ch.Nutrient and water management for medicinal and aromatic plant. *Acta Hort*. 1983; 132: 203-215.

33. Engelmeyer CE and Brandle JE. St. John's wort. Southern crop protection and food research centre, Agriculture and Agri- food, Canada. 1998, 75-79.

34. Cashmore AB. A note on the germination of St. John's wort seed In: Campbell MH. Germination, emergence and Seedling growth of *Hypericum perforatum* L. *Weed Research.* 1985; 25: 259-266.

35. Clark N. The biology of *Hypericum Perforatum* L. var. *angostifolia* In: Campbell MH. Germination, Emergence and seedling growth of *Hypericum Perforatum* L.. *Weed Research*. 1985; 25: 259- 266.

36. Hartman H, kester D and Davis F. Plant Propagation, Principle and practices. Prentics Hall International Editions. 1990, P: 647.

37. Hornok L. Gyogynovenyek termsztese es feldogozasa. Mezogazdasagi Kiado, Budapest. 1978, P: 356.

38. Cellarova E, Kimakova K, Daxnerova Z and Martonfi P. *Hypericum Perforatum* (St John's wort): In vitro culture and the production of Hypericin and other Secondary Metabolites. In: Bajaj PS (Ed): Biotechnology in Agriculture and Forestry. Medicinal and Aromatic plant VIII. Berlin, Heidelberg, Springer- verlag.1995; 33: 261- 275.

39. Pluhar Z and Zelnik K.Introduction of *Hypericum perforatum* cultivar "Topas". Atti del Convegno interna zionale: Coltivazione mighioramento dipiante officinal. Trento, Italy, 2-3 giugno. 1994, PP: 627- 630.

40. Dragland S. Trial cultivation of St. John's wort (*Hypericum Perforatum* L.). *Norsk Iandbruksforsking*. 1996; 10: 175- 179.

41. Lieres A, Volkmann B and Von Lieres Relationship between fertilizer, nutrient withdrawal and composition of different medicinal plants in a pot experiment. Nachwachsende, Rohstoffe, Extensivierung, Stillegung. 1994, PP: 541- 4.

42. Kalbasi M, Filsoot F and Rezainejad Y. Effect of sulfur treatments on yield and uptake of Fe and Mn by corn, sorghum and soybeans. *J. Plant Nutrition*. 1988; 11: 1353- 1360.

43. Hevia F. Berti M. Wilckens R and Cifuentes P. Quality and yield in St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) Harvested in different phenological stages. *Acta Agronomica Hungarica*. 2002; 50: 349-358.

44. Schuett H. Morphologische, phytochemische und botanische untersuchungen zur selection hypericin, pseudohypericin und flavonoid reiche *Hypericum Perforatum* L. (St John's wort). Dissertationes Botanicae, Band 263 1996.

45. Southwell IA and Bourke CA. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum Perforatum* L. (St John's wort). *Phytochemistry*. 2001; 56: 437- 441.

46. Bagdonaite E.Evaluation of phenotypic diversity of *Hypericum* L. species and possibilities for their application. Summary of doctoral thesis biomedical sciences, botany, O4B. Vilnius University. Lithuania. 2003.

47. Brantner A, Kartnig T and Quehenberger F. Comparative Phytochemical investigations of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz. *Scientia Pharmaceutica* .1994; 62: 261-276.

٤٨. امین غلامرضا. *متداول‌ترین گیاهان دارویی سنتی ایران*. معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۸٤. صفحه ۱۹۸.

49. Gerard J. The Herbal. Revised and enlarged by T. Johnson. reprint by Dover publications In: Hobbs Ch. St John's wort. *Herbalgram*. 1996; 35: 18-32.

50. Laakman G, Schule C, Baghai T and Kieser M. St John's wort in mild to moderate depression: the relative of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31: 54-59.

51. Philipp M, Kohnen R and Hiller K O. Hypericum extract versus imipiramine or placebo in patients with moderate depression: randomized multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ*. 1999; 319: 1534-1539.

52. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U and Biller A. Comparison of equivalence between the St John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Araniem-Forsch*. 1999; 49: 289-296.

53. Kaufeler R, Meier B and Brattstrom A. Efficacy and tolerability of the St John's wort extraction comparison with placebo, imipiramine and fluoxetine for the treatment of mild to moderate depression according to ICD - 10 [abstract]. Biocenter Symposium on Drug Therapy. Pharmacology of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and its constituents. 2000. Frankfurt. Germany.

54. Brenner R,Azbel V, Madhusoodanan S and Pawlowska M. Comparison of an extract of hypericum and serteraline in the treatment of depression: a double blind, randomized pilot study. *Clin. Ther*. 2000; 22: 411 - 419.

55. Muldner, Von H and Zoller M. Antidepressive wirkung eines auf den wirkstoffkomplex hypercin standardisierten hypericum-extraktes.Arzneim.-Forsch. 1984. 34: 918.

56. Derbentseva NA and Rabinovich AS. Isolation, purification, and study of some physicochemical properties of novoimanin In: Novoimanin Ego Lech. Svoistva, Edited by: Solov'eva AI, Naukova Dumka: Kiev, USSR, 1968.

57. Saljic, J. Ointment for the treatment of burns.Ger. Offen. 2, 406, 452 (CL. A61K), 1975 (CA83: 197797).

58. Anon. Hypericin HIV trial in Thailand. 1995, Scrip 2019: 25.

59. Husnu K. Industrial Utilization of Medicinal and Aromatic plant. *Acta Hort*. 1997; 503:177-192.

60. Cooper WC and James J. An observational study of the safety and efficacy of hypericin in HIV-positive subjects [abstract]. International Conference on AIDS. 1990; 6:369.

61. Mishenkova EL, Derbentseva NA, Garagulya AD and Litvin LN. Antiviral properties of St John's wort and preparations produced from it. Tr Sezda Mikrobiol Ukr. 1975, pp: 222-322.

62. Lopez-Bazzocchi I, Hudson JB and Towers GH. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin. *Photochem. Photobiol*. 1991; 54: 95-98.

63. Hudson JB, Lopez - Bazzocchi I and Towers GH. Antiviral activities of hypericin. *Antiviral Res*. 1991; 15: 101-112.

64. Wood S, Huffman J, Weber N, Andersen D, North J, Murray B, Sidwell R and Hughest B. Antiviral activity of naturally occurring anthraquinons and anthraquinone derivatives. *Planta Med*. 1990; 56: 651-652.

65. Brondz I, Greiybrokk T, Groth PA and Aasen AJ. The relative stereochemistry of hyperforin-An antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Lett*. 1982; 123: 1299-1300.

66. Schempp C, Pelz K, Wittmer A, Schopf E and Simon JC. Antibacterial activity of hypericin from St John's wort against multiresistant Staphylococcus aurous and gram-positive bacteria. *Lancet*. 1999; 353: 2129.

67. Fiebich B, Heinrich M, Langosch JM, Kammerer N and Lieb K. Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort. *Lancet*. 1999; 354: 777.

68. Duke J. Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press. Inc. Boca Raton, Florida. 1991, P: 677.

69. ROTE LIST 2004. ECV.EDITIO CANTOR VERLAG. AULENDORF.

۷۰. جهان‌آرا فهیمه و حایری‌زاده بی‌بی مهشید. *اطلاعات و کاربرد داروهای رسمی ایران*. چاپ اول. شرکت داروگستر رازی.۱۳۸۰، صفحه ۲۰۸.

۷۱. ضیایی سیدعلی و مسگرپور بیتا. *احتیاط مصرف و تداخلات دارویی گیاهان دارویی بر اساس شواهد و مستندات*. چاپ اول. موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده - نشر طبیب. ۱۳۸۴، صفحات ۹ – ۱۳۵.