

"ADI SOYADI"

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS DOKTORA
TEZİ

← Ceren Arslan Taşkın

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı**
bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



YÜKSEK LİSANS TEZİ



2022



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

MENOPOZ DÖNEMİNDE BİTKİSEL ÜRÜNLERİN
KULLANIMINA DAİR BİR DEĞERLENDİRME

CEREN ARSLAN TAŞKIN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BURCU ŞEN

FARMAKOGNOZİ ANA BİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Yıllar önce genç bir hekimken muayene ettiğim hastama cinsel problemleriyle ilgili sorular sorduğum zaman “A kızım ben hiç bilmedim öyle şey” diye yanıtlayan yurdumun cefakar kadınlarına ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Eğitimimde emeği geçen bütün öğretmenlerime ve süreç boyunca sabır ve sevgiyle beni destekleyen kızım ve eşime teşekkürü borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	XV
ŞEKİLLER LİSTESİ	XVİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİİİ
ÖZET	XİX
ABSTRACT.....	XX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Folikülogenez.....	4
2.1.1. Primordiyal Germ Hücreleri (PGH).....	4
2.1.2. Primordiyal Folikül	4
2.1.3. Primer Foliküller	4
2.1.4. Preantral (sekonder) ve Antral (tersiyer) Aşamalarda Folikül Büyümesi.....	5
2.1.5. Dominant folikül seçimi.....	5
2.2. Folikül büyümesinin endokrin kontrolü.....	6
2.2.1. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH)	6
2.2.2. Gonadotrop Hormonlar (FSH ve LH)	7
2.2.3. Foliküler faz	8
2.2.3.1. Erken foliküler Faz.....	8
2.2.3.2. Orta Foliküler Faz	8
2.2.3.3. Geç Foliküler Faz.....	9
2.2.4. Luteal Faz.....	9
2.2.4.1. Erken Luteal Faz	9
2.2.4.2. Orta Ve Geç Luteal Faz.....	10
2.3. Menstrual Siklusta Endometriyal Değişimler	10
2.3.1. Proliferatif Faz	11
2.3.2. Sekretuar Faz.....	11
2.4. Steroidogenez.....	13

2.4.1. Steroitlerin Etki Mekanizması	14
2.4.2. Östrojenler.....	15
2.4.2.1. Östrojenin etki mekanizması.....	18
2.4.2.2. Fizyolojik etkileri	20
2.4.3. Progesteron.....	21
2.4.4. Androjenler	23
2.4.4.1. Androjenlerin kadın genitoüriner dokularına etkisi	26
2.5. Cinsellik	27
2.5.1. Arzunun biyolojisi.....	27
2.5.2. Cinsel İşlevlerin Fizyolojisi	29
2.5.3. Cinsel Fonksiyon Bozuklukları.....	30
2.6. Menopoz	31
2.6.1. Menopozal Endokrinoloji	32
2.6.1.1. Merkez Sinir Sistemine bağlı semptomlar:	35
2.6.1.2. Metabolizma ve kilo ile ilgili semptomlar	39
2.6.1.3. Kardiyovasküler sistem semptomları.....	41
2.6.1.4. Kas ve iskelet sistemiyle ilgili semptomlar.....	42
2.6.1.5. Cilt ve mukoza değişiklikleri	44
2.6.1.6. Ürogenital semptomlar.....	45
2.6.1.7. Seksüel Disfonksiyon.....	46
2.6.1.8. Menopoz semptomlarının insidans ve prevalansı	47
2.6.2. Tedavi.....	49
2.6.2.1. Hormonal Tedavi	49
2.6.2.2. Non-hormonal Tedavi/ Standart Farmakope.....	57
2.6.2.3. Fitoterapi	61
2.6.2.4. Bitki sterol ve stanoller ve Lifler	79
2.6.2.5. Diğer Tedaviler	80
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	94
4. BULGULAR.....	96
4.1. <i>Achillea millefolium</i> L.....	121
4.1.1. Halk arasında kullanım	121
4.1.2. Kimyasal içerik	123
4.1.3. Biyolojik aktivite.....	124

4.1.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj	126
4.1.5. Yan etki ve uyarılar	126
4.1.6. Müstahzar	126
4.2. <i>Allium sativum</i> L.	127
4.2.1. Halk arasında kullanım	128
4.2.2. Kimyasal İçerik	129
4.2.3. Biyolojik aktivite.....	129
4.2.4. Tıbbi Kullanım ve Dozaj.....	131
4.2.5. Yan etki ve uyarılar	131
4.2.6. Müstahzarlar.....	132
4.3. <i>Althaea officinalis</i> L.....	133
4.3.1. Halk arasında kullanım	133
4.3.2. Kimyasal İçerik	134
4.3.3. Biyolojik aktivite.....	134
4.3.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	135
4.3.5. Yan etki ve uyarılar	136
4.3.6. Müstahzarlar.....	136
4.4. <i>Anethum graveolens</i> L.	138
4.4.1. Halk arasında kullanım	138
4.4.2. Kimyasal İçerik	139
4.4.3. Biyolojik aktivite.....	140
4.4.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	141
4.4.5. Yan etki ve uyarılar	141
4.4.6. Müstahzar	142
4.5. <i>Anthemis austriaca</i> Jacq.	143
4.5.1. Halk arasında kullanım	143
4.5.2. Kimyasal İçerik	144
4.5.3. Biyolojik aktivite.....	144
4.5.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	145
4.5.5. Yan etki ve uyarılar	145
4.5.6. Müstahzarlar.....	145
4.6. <i>Apium graveolens</i> L.	145
4.6.1. Halk arasında kullanım	146

4.6.2. Kimyasal İçerik	147
4.6.3. Biyolojik aktivite.....	147
4.6.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj	149
4.6.5. Yan etki ve uyarılar	149
4.6.6. Müstahzarları	149
4.7. <i>Astragalus</i> L. türleri	150
4.7.1. Halk arasında kullanım	150
4.7.2. Kimyasal İçerik	152
4.7.3. Biyolojik aktivite.....	153
4.7.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	153
4.7.5. Yan etki ve uyarılar	153
4.7.6. Müstahzarlar.....	153
4.8. <i>Berberis crataegina</i> DC	154
4.8.1. Halk arasında kullanım	154
4.8.2. Kimyasal İçerik	155
4.8.3. Biyolojik aktivite.....	155
4.8.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	156
4.8.5. Yan etki ve uyarılar	156
4.8.6. Müstahzarlar.....	156
4.9. <i>Berberis vulgaris</i> L.	156
4.9.1. Halk arasında kullanım	156
4.9.2. Kimyasal İçerik	157
4.9.3. Biyolojik aktivite.....	158
4.9.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	159
4.9.5. Yan etki ve uyarılar	159
4.9.6. Müstahzarlar.....	159
4.10. <i>Bryonia alba</i> L.	160
4.10.1. Halk arasında kullanım	160
4.10.2. Kimyasal İçerik	161
4.10.3. Biyolojik aktivite.....	161
4.10.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	162
4.10.5. Yan etki ve uyarılar	162
4.10.6. Müstahzarlar.....	162

4.11. <i>Calendula officinalis</i> L.	162
4.11.1. Halk arasında kullanım	163
4.11.2. Kimyasal İçerik	163
4.11.3. Biyolojik aktivite.....	164
4.11.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	165
4.11.5. Yan etki ve uyarılar.....	165
4.11.6. Müstahzarlar.....	165
4.12. <i>Crocus sativus</i> L.	167
4.12.1. Halk arasında kullanım	167
4.12.2. Kimyasal İçerik	168
4.12.3. Biyolojik aktivite.....	168
4.12.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	170
4.12.5. Yan etki ve uyarılar.....	171
4.12.6. Müstahzarlar.....	171
4.13. <i>Cucurbita pepo</i> L.	171
4.13.1. Halk arasında kullanım	172
4.13.2. Kimyasal İçerik	173
4.13.3. Biyolojik aktivite.....	173
4.13.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	177
4.13.5. Yan etki ve uyarılar.....	177
4.13.6. Müstahzarlar.....	177
4.14. <i>Cynodon dactylon var villosus</i> Regel	178
4.14.1. Halk arasında kullanım	178
4.14.2. Kimyasal İçerik	180
4.14.3. Biyolojik aktivite.....	180
4.14.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	182
4.14.5. Yan etki ve uyarılar.....	182
4.14.6. Müstahzarlar.....	182
4.15. <i>Daucus carota</i> L.	183
4.15.1. Halk arasında kullanım	183
4.15.2. Kimyasal İçerik	184
4.15.3. Biyolojik aktivite.....	185
4.15.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	186

4.15.5. Yan etki ve uyarılar.....	187
4.15.6. Müstahzarlar.....	187
4.16. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.	187
4.16.1. Halk arasında kullanım	188
4.16.2. Kimyasal İçerik	189
4.16.3. Biyolojik aktivite.....	189
4.16.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	192
4.16.5. Yan etki ve uyarılar.....	192
4.16.6. Müstahzarlar.....	192
4.17. <i>Ferula</i> L. türleri	193
4.17.1. Halk arasında kullanım	193
4.17.2. Kimyasal İçerik	194
4.17.3. Biyolojik aktivite.....	195
4.17.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	197
4.17.5. Yan etki ve uyarılar.....	197
4.17.6. Müstahzarlar.....	197
4.18. <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	199
4.18.1. Halk arasında kullanım	199
4.18.2. Kimyasal İçerik	201
4.18.3. Biyolojik aktivite.....	201
4.18.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	208
4.18.5. Yan etki ve uyarılar.....	208
4.18.6. Müstahzarlar.....	209
4.19. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	210
4.19.1. Halk arasında kullanım	210
4.19.2. Kimyasal İçerik	211
4.19.3. Biyolojik aktivite.....	212
4.19.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	214
4.19.5. Yan etki ve uyarılar.....	214
4.19.6. Müstahzarlar.....	215
4.20. <i>Humulus lupulus</i> L.	216
4.20.1. Halk arasında kullanım	217
4.20.2. Kimyasal İçerik	217

4.20.3. Biyolojik aktivite.....	218
4.20.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	219
4.20.5. Yan etki ve uyarılar.....	220
4.20.6. Müstahzarlar.....	220
4.21. <i>Hypericum perforatum</i> L.	221
4.21.1. Halk arasında kullanım	221
4.21.2. Kimyasal İçerik	223
4.21.3. Biyolojik aktivite.....	224
4.21.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	228
4.21.5. Yan etki ve uyarılar.....	228
4.21.6. Müstahzarlar.....	228
4.22. <i>Lepidium sativum</i> L.....	229
4.22.1. Halk arasında kullanım	229
4.22.2. Kimyasal İçerik	230
4.22.3. Biyolojik aktivite.....	231
4.22.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	233
4.22.5. Yan etki ve uyarılar.....	233
4.22.6. Müstahzarlar.....	233
4.23. <i>Medicago sativa</i> L.....	234
4.23.1. Halk arasında kullanımı	234
4.23.2. Kimyasal İçerik	235
4.23.3. Biyolojik Aktivite	236
4.23.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	237
4.23.5. Yan etki ve uyarılar.....	237
4.23.6. Müstahzarlar.....	238
4.24. <i>Mentha longifolia</i> L.	239
4.24.1. Halk arasında kullanım	239
4.24.2. Kimyasal İçerik	240
4.24.3. Biyolojik aktivite.....	240
4.24.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	242
4.24.5. Yan etki ve uyarılar.....	242
4.24.6. Müstahzarlar.....	242
4.25. <i>Morus nigra</i> L.	243

4.25.1. Halk arasında kullanım	243
4.25.2. Kimyasal İçerik	244
4.25.3. Biyolojik aktivite.....	245
4.25.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	247
4.25.5. Yan etki ve uyarılar.....	247
4.25.6. Müstahzarlar.....	247
4.26. <i>Nigella sativa</i> L.	248
4.26.1. Halk arasında kullanım	248
4.26.2. Kimyasal İçerik	249
4.26.3. Biyolojik aktivite.....	250
4.26.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	252
4.26.5. Yan etki ve uyarılar.....	252
4.26.6. Müstahzarları	252
4.27. <i>Olea europaea</i> L.	253
4.27.1. Halk arasında kullanım	254
4.27.2. Kimyasal İçerik	255
4.27.3. Biyolojik aktivite.....	256
4.27.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	257
4.27.5. Yan etki ve uyarılar.....	257
4.27.6. Müstahzarlar.....	257
4.28. <i>Opopanax hispidus</i> Griseb.	259
4.28.1. Halk arasında kullanım	259
4.28.2. Kimyasal İçerik	259
4.28.3. Biyolojik aktivite.....	260
4.28.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	260
4.28.5. Yan etki ve uyarılar.....	260
4.28.6. Müstahzarlar.....	260
4.29. <i>Origanum majorana</i> L.	261
4.29.1. Halk arasında kullanım	261
4.29.2. Kimyasal İçerik	262
4.29.3. Biyolojik aktivite.....	263
4.29.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj	264
4.29.5. Yan etki ve uyarılar.....	264

4.29.6. Müstahzarları	264
4.30. <i>Origanum onites</i> L.	265
4.30.1. Halk arasında kullanım	265
4.30.2. Kimyasal İçerik	266
4.30.3. Biyolojik aktivite.....	266
4.30.4. Tıbbi kullanım.....	267
4.30.5. Yan etki ve uyarılar.....	267
4.30.6. Müstahzarlar.....	267
4.31. <i>Origanum vulgare</i> L.	268
4.31.1. Halk arasında kullanım	269
4.31.2. Kimyasal İçerik	270
4.31.3. Biyolojik aktivite.....	270
4.31.4. Tıbbi kullanımı ve dozaj	271
4.31.5. Yan etki ve uyarılar.....	271
4.31.6. Müstahzarları	272
4.32. <i>Passiflora caerulea</i> L.....	273
4.32.1. Halk arasında kullanım	273
4.32.2. Kimyasal İçerik	273
4.32.3. Biyolojik aktivite.....	274
4.32.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	275
4.32.5. Yan etki ve uyarılar.....	275
4.32.6. Müstahzarlar.....	275
4.33. <i>Petroselinum crispum</i> Mill. A.W.Hill.....	276
4.33.1. Halk arasında kullanım	276
4.33.2. Kimyasal İçerik	277
4.33.3. Biyolojik aktivite.....	278
4.33.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	280
4.33.5. Yan etki ve uyarılar.....	280
4.33.6. Müstahzarlar.....	280
4.34. <i>Pimpinella anisum</i> L.	281
4.34.1. Halk arasında kullanım	281
4.34.2. Kimyasal İçerik	282
4.34.3. Biyolojik aktivite.....	283

4.34.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	284
4.34.5. Yan etki ve uyarılar	284
4.34.6. Müstahzarlar	285
4.35. <i>Portulaca oleraceae</i> L.	286
4.35.1. Halk arasında kullanım	286
4.35.2. Kimyasal İçerik	288
4.35.3. Biyolojik aktivite	288
4.35.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	290
4.35.5. Yan etki ve uyarılar	290
4.35.6. Müstahzarlar	290
4.36. <i>Punica granatum</i> L.	292
4.36.1. Halk arasında kullanım	292
4.36.2. Kimyasal İçerik	293
4.36.3. Biyolojik aktivite	294
4.36.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	296
4.36.5. Yan etki ve uyarılar	296
4.36.6. Müstahzarlar	297
4.37. <i>Sesamum indicum</i> L.	297
4.37.1. Halk arasında kullanım	298
4.37.2. Kimyasal İçerik	299
4.37.3. Biyolojik aktivite	299
4.37.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	301
4.37.5. Yan etki ve uyarılar	301
4.37.6. Müstahzarlar	302
4.38. <i>Tribulus terrestris</i> L.	302
4.38.1. Halk arasında kullanım	303
4.38.2. Kimyasal İçerik	304
4.38.3. Biyolojik aktivite	304
4.38.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	307
4.38.5. Yan etki ve uyarılar	307
4.38.6. Müstahzarlar	307
4.39. <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	308
4.39.1. Halk arasında kullanım	308

4.39.2. Kimyasal İçerik	309
4.39.3. Biyolojik aktivite.....	310
4.39.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	313
4.39.5. Yan etki ve uyarılar.....	313
4.39.6. Müstahzarlar.....	314
4.40. <i>Urtica dioica</i> L.....	315
4.40.1. Halk arasında kullanım	315
4.40.2. Kimyasal İçerik	317
4.40.3. Biyolojik aktivite.....	318
4.40.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	319
4.40.5. Yan etki ve uyarılar.....	320
4.40.6. Müstahzarlar.....	320
4.41. <i>Vitex agnus-castus</i> L.	322
4.41.1. Halk arasında kullanım	322
4.41.2. Kimyasal İçerik	324
4.41.3. Biyolojik aktivite.....	324
4.41.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	328
4.41.5. Yan etki ve uyarılar.....	328
4.41.6. Müstahzarlar.....	328
4.42. <i>Vitis vinifera</i> L.	331
4.42.1. Halk arasında kullanım	331
4.42.2. Kimyasal İçerik	332
4.42.3. Biyolojik aktivite.....	333
4.42.4. Tıbbi kullanım ve dozaj	335
4.42.5. Yan etki ve uyarılar.....	335
4.42.6. Müstahzarlar.....	336
5. TARTIŞMA	340
KAYNAKLAR	346
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	604

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Jinekolojik şikayetlerde halk arasında kullanılan bitkiler	96
Tablo 2: Erken menopozal semptomlarla ilgili çalışması olan 42 bitki türü	113
Tablo 3: Geç Menopozal semptomlarla ilgili çalışması olan 42 bitki türü.....	114
Tablo 4: Etki Mekanizması.....	115
Tablo 5: Geç menopozal semptomlar	119
Tablo 6: Afrodizyak Bitkiler.....	338



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Çekirdek yapılarına göre seks hormonları	14
Şekil 2-2 : Östrojenler	17
Şekil 2-3: Östrojen oluşumu	18
Şekil 2-4: Progesteronlar	22
Şekil 2-5: Sinir sisteminde steroit sentezi ve metabolizması.....	23
Şekil 2-6: Androjen sentezi.....	24
Şekil 2-7: Fitoöstrojenler	62
Şekil 4-1: <i>A. Millefolium</i>	121
Şekil 4-2: <i>A. sativum</i>	127
Şekil 4-3: <i>A.officinalis</i>	133
Şekil 4-4: <i>A.graveolens</i>	138
Şekil 4-5: <i>A.austriaca</i>	143
Şekil 4-6: <i>A.graveolens</i>	145
Şekil 4-7: <i>Astragalus</i>	150
Şekil 4-8: <i>B.crataegina</i>	154
Şekil 4-9: <i>B.vulgaris</i>	156
Şekil 4-10: <i>B.alba</i>	160
Şekil 4-11: <i>C.officinalis</i>	162
Şekil 4-12: Estromineral	166
Şekil 4-13: <i>C.sativus</i>	167
Şekil 4-14: <i>C.pepo</i>	171
Şekil 4-15: <i>C.dactylon</i>	178
Şekil 4-16: <i>D.carota</i>	183
Şekil 4-17: <i>E.angustifolia</i>	187
Şekil 4-18: <i>Ferula</i> türleri	193
Şekil4-19: <i>Ferula</i> femin	197
Şekil 4-20: <i>Ferula</i> plus men	198
Şekil 4-21: <i>F.vulgare</i>	199
Şekil 4-22: <i>G.glabra</i>	210
Şekil 4-23: <i>H.lupulus</i>	216

Şekil 4-24: <i>H.perforatum</i>	221
Şekil 4-25: <i>L.sativum</i>	229
Şekil 4-26: <i>M.sativa</i>	234
Şekil 4-27: <i>M.longifolia</i>	239
Şekil 4-28: <i>M.nigra</i>	243
Şekil 4-29: <i>N.sativa</i>	248
Şekil 4-30: <i>O.europaea</i>	253
Şekil 4-31: <i>O.hispidus</i>	259
Şekil 4-32: <i>O.majorana</i>	261
Şekil 4-33: <i>O.onites</i>	265
Şekil 4-34: Kekik yağı	267
Şekil 4-35: <i>O.vulgare</i>	268
Şekil 4-36: oregano oil	272
Şekil 4-37: oregano oil	272
Şekil 4-38: <i>P.caerulea</i>	273
Şekil 4-39: <i>P.crispum</i>	276
Şekil 4-40: <i>P.anisum</i>	281
Şekil 4-41: <i>P.oleracea</i>	286
Şekil 4-42: Semizotu kapsülü	291
Şekil 4-43: <i>P.oleracea</i> ekstresi	291
Şekil 4-44: <i>P.granatum</i>	292
Şekil 4-45: <i>S.indicum</i>	297
Şekil 4-46: <i>T.terrestris</i>	302
Şekil 4-47: <i>T.foenum graecum</i>	308
Şekil 4-48: <i>U.dioica</i>	315
Şekil 4-49: <i>V.agnus castus</i>	322
Şekil 4-50: <i>V.vinifera</i>	331

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AR: Androjen reseptörü

DHEA: Dehidroepiandrosteron

E1: Östron

E2: Östradiyol

E3: Östriyol

EMA: European Medicine Agency, Avrupa İlaç Ajansı

ER: Östrojen reseptörü

FSD: Female Sexual Dysfunction, kadın cinsel bozukluğu

FSFI: Female Sexual Function Index, kadın seksüel fonksiyon indeksi anketi

FSH: Folikül stimulan hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

LH: Lüteinizan hormon

NO: Nitrik oksit

P: Progesteron

PR: Progesteron reseptörü

SERM: Selektif östrojen reseptör modölatörü

T: Testosteron

TEG: Takviye edici gıda

VMI: Vajinal Matürasyon İndeksi

ÖZET

Arslan Taşkın, C. (2022). Menopoz Döneminde Bitkisel Ürünlerin Kullanımına Dair Bir Değerlendirme. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Kadınlar hayatları boyunca çeşitli cinsiyet hormonlarının etkisi altında fizyolojik değişimlerle yaşlarına göre çeşitli evrelerden geçmektedirler. Kabaca 15-45 yaşları arasındaki prodüktif dönemde yumurtalıklar yumurtlama ile beraber siklik olarak östrojen, progesteron ve az miktarda testosteron üretmektedir. Prodüktif cinsel yaşamın bitmesi demek olan menopozdan sonra yumurtalıklarda hormon üretimi yapılamamaktadır. Hormonların dengeli salınması sağlıklı bir reproduktif ve cinsel yaşamın olmasını sağlarken, eksiklik ve dengesizliği çeşitli jinekolojik şikayet ve cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır. Hormonal dengesizliklerde kimyasal hormon tedavisinin yanı sıra giderek artan miktarda fitoterapötik ajanlardan yararlanılmaktadır.

Bu çalışmada Anadolu’da kadınların menopozal dönem şikayetlerine karşı kullandıkları bitkiler ele alınmıştır. Etnobotanik çalışmalar veritabanlarında tarandıktan sonra halk arasında kadın hastalıklarında kullanılan bitkiler ve kullanılış yöntemleri, içerik ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Kadınların hormonal düzeylerine etki eden bitkiler, özellikle menopoz döneminde vazomotor semptomlar, duygudurum değişiklikleri, cinsel fonksiyon bozuklukları, genitoüriner sendrom, obezite ve osteoporoza karşı etkinliği bulunan, afrodizyak olarak etkinliği tercih edilen bitkiler değerlendirilmiş ve bunun ışığında yapılan bilimsel çalışmalar incelenmiştir. Kadınların menopoz dönemindeki şikayetlerinde ve onunla beraber gelen cinsel isteksizlik ile ilgili kullanılabilecek ya da çalışmaların ilerletilmesinin yararlı olacağı bitkilerin saptanması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler : menopoz, kadın seksüel disfonksiyonu, kadın hastalıkları, östrojen, etnobotanik

ABSTRACT

Arslan Taşkın, C. (2022). An Evaluation of the Use of Herbal Products in the Menopausal Period. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. MSC Thesis. İstanbul

Women go through various phases of physiological changes according to their ages throughout their lives under the influence of various sex hormones. During the productive period, which is roughly between the ages of 15 and 45, ovaries produce estrogen, progesterone, and a small amount of testosterone along with the ovulation cycle. After menopause, which means the end of the reproductive period, hormone production can no longer be made in the ovaries. While the balanced release of hormones ensures a healthy reproductive and sexual life, its deficiency and imbalance manifests itself through various gynecological and sexual dysfunctions. In addition to the chemical hormone therapy, recently the trend to use phytotherapeutic agents against hormonal deficiency and imbalances has increased.

In this study, the plants traditionally used by the Anatolian women against menopausal complaints are investigated. After scanning the research databases for ethnobotanical studies, the plants used in gynecological diseases and their methods of use, contents and biological activities are identified and examined in detail. The plants that affect the hormonal levels, particularly the ones that are effective during the menopausal period against vasomotor symptoms, mood changes, sexual dysfunction, genitourinary syndrome, obesity and osteoporosis, and that are preferred for their aphrodisiac activity, have been surveyed and scientific studies covering these plants have been evaluated.

The study has aimed to determine the plants that could be utilized for the relief of menopausal complaints and improve the loss of sexual desire, or that have the potential to benefit from further research.

Key Words: menopause, female sexual dysfunction (FSD), gynaecology, estrogen, ethnobotany

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlar hayatları boyunca çeşitli hormonların etkisi altında fizyolojik değişimler ile yaşlarına göre evrelerden geçmektedirler. Genellikle 15-45 yaşları arasındaki prodüktif dönemde yumurtalıklar yumurtlama ile beraber siklik olarak östrojen, progesteron ve az miktarda testosteron üretmektedir (Hugh ve ark. 2012).

Yumurtalık hormonları olan östrojen ve progesteron hormonları; hipofiz hormonları olan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) ile koordinasyon halinde hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde insanın başarılı bir şekilde üremesi için gerekli olan yumurtalık döngülerini düzenlemektedir. 28 günlük siklusun ilk yarısında FSH'a yanıt olarak yumurtalık içinde foliküller geliştikçe salgılanan estradiol hipotalamustan gonadotrop salgılatıcı hormon olan GnRH ve FSH salınmasını negatif olarak etkilemektedir. Bu hormonun konsantrasyonu zirve yaptığında ise GnRH'ın aşırı salınımını tetiklenerek LH salınımı artmakta ve ovulasyon gerçekleşmektedir (14. günde). Yumurtlamadan sonra siklusun 2. yarısında yumurtalıktaki folikülün dönüştüğü *corpus luteum*'da rahim oluşum ve gelişimini teşvik eden hormon olan progesteron üretimi artmaktadır (Christensen ve ark. 2012; Hall 2015; Milich ve Van Belle 2017). Östrojen hormonu hücrelerin büyümesi, embriyolojik gelişimi ve yaşamın devamlılığı açısından önemli rollere sahiptir. Etkilerini dokulardaki östrojen reseptörleri (ER) aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Rojas ve ark. 2015; Altunkaynak ve ark. 2012). Östrojen ve progesteron kadın üreme organlarının büyüme, fonksiyon ve diferansiyasyonu ile ilgili olan kompleks hücresel olayların düzenlenmesinden sorumludur. Öte yandan mediyobazal hipotalamus ve limbik sistemde nörotransmitterler sentezleyerek beyni seçici olarak cinsel uyarılara yanıt verir hale getirmektedir (Zhang ve ark. 2005).

Prodüktif cinsel yaşamın bitmesi demek olan menopozdan sonra overlerin yumurtlama yetisini kaybetmesini takiben yumurtalıklarda östrojen, progesteron ve androjen hormonlarının üretimi yapılamamaktadır (Hugh ve ark. 2020). Bu hormonların dengeli salınması sağlıklı bir reproduktif ve cinsel yaşamın olmasını sağlarken eksikliği ve dengesizliği çeşitli jinekolojik problem ve cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır. Menopoz, tüm belirti ve bulgularıyla kadının hayatının hala aktif olduğu bir döneminde gerçekleşmektedir. Kadınların kişisel ve sosyal hayatları bu dönemde ortaya çıkan hem duygudurum, hafıza, uyku, vücut formundaki önemli değişikliklerden dolayı

hem de vazomotor ve ürogenital semptomların ortaya çıkmasıyla çok etkilenmektedir. Perimenopozal dönemde seks hormon düzeylerindeki dalgalanmalar merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere yol açarak sıcak basması gibi şikayetlere yol açmaktadır (Woods ve ark. 2005). Postmenopozal dönemde kesin östrojen yokluğuna bağlı ürogenital atrofi, cilt yaşlanması, osteoporoz gibi uzun vade sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Buna ek olarak androjen/östrojen oranının artması (Sutton-Tyrrell ve ark. 2010) ona eşzamanlı olarak artan insulin rezistansının da etkisiyle vücut yağ dağılımında merkeze doğru bir kayma ve buna bağlı metabolik değişimler gerçekleşmektedir (Barbieri ve ark. 1988).

Hormonal dengesizliklerde kimyasal hormon tedavisinden başka fitoterapötiklerden yararlanma eğilimi bitkisel ürünlerin yan etki oranlarının oldukça düşük olmasının yanı sıra ılımlı ve uyuncu yüksek tedavi olanağı sayesinde gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde yüzyıllardan beri jinekolojik amaçlarla bitkiler ve diğer çeşitli drog kaynakları halk arasında kullanılmaktadır. Fitoterapötiklerin bu alandaki kullanılabilirliğinin artması ile bunların kullanımı tüm ülkede hem doktorlar hem de hastalar tarafından rağbet görmektedir.

Bu çalışmada Anadolu'da kadınların menopozal dönem şikayetlerine karşı kullandıkları bitkiler ele alınmıştır. Etnobotanik çalışmalar veritabanlarında tarandıktan sonra halk arasında kadın hastalıklarında kullanılan bitkiler ve kullanılış yöntemleri, içerik ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Kadınların hormonal düzeylerine etki eden bitkiler, özellikle menopozal şikayetlere karşı etkinliği bulunan ve afrodizyak olarak etkinliği tercih edilen bitkiler değerlendirilmiş ve bunun ışığında yapılan bilimsel çalışmalar incelenmiştir. Kadınların menopoz dönemindeki şikayetlerinde ve onunla beraber gelen cinsel isteksizlik ile ilgili kullanılabilecek ya da çalışmaların ilerletilmesinin yararlı olacağı bitkilerin saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Kadın reproduktif sistemi bütün vücuda dağılmış organlar, dokular ve salgı bezlerinden oluşan, amacı türün devamını sağlamak olan bir anatomik komplekstir. Her bir yapısı değişik yaş ve üretim çağında özel roller üstlenmekle beraber bir bütün olarak birbirleriyle uyumlu çalışmaktadır (Brinkley 1981). Altta yatan genetik, endokrin ve metabolik mekanizmalar kadının yaşam süresi boyunca çok sayıda ve sofistike fonksiyon göstermektedir. Over ve germ hücrelerinin geliştiği prenatal dönem, puberteyle başlayan, adrenal ve overlerin aktif hale geldiği reproduktif olgunluk dönemi, ki bu dönemde ana hedef ovulasyon ve gestasyondur (gebeliktir), ve son adetle başlayan reproduktif fonksiyonun bittiği menopoza dönemi kadının yaşam rotasını belirlemektedir (Rojas ve Chávez-Castillo 2015).

Normal reproduktif fonksiyon, overde folikül gelişimi, dominant folikülün seçilmesi, ovulasyon ve endometriyumun implantasyon için hazırlanması aşamalarını içermektedir. Bu şekilde olan düzenli ovulatuvar sikluslar, hipotalamus, hipofiz ve overden gelen uyarıcı ve inhibe edici sinyallerin çok hassas olarak beraber çalışmasına bağlıdır. Hipotalamo-hipofiz-ovaryen eksenin eş zamanlı senkronize olarak çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) medial bazal hipotalamus bölgesinden pulsatil olarak salınarak hipofiz (pitüiter) portal sisteme gönderilmektedir. Bu sayede GnRH anterior hipofiz bezinden FSH (folikül stimüle edici hormon; follicle stimulating hormone) ve LH (lütinleştirici hormon; luteinizing hormone) hormonlarının sistemik dolaşıma salınmasına yol açmaktadır. FSH ve LH; overde folikül büyümesi, ovulasyon ve korpus luteum oluşumunu sağlarken aynı zamanda foliküllerden östradiol, progesteron ve inhibin gibi hormonların koordine olarak salınmasından da sorumludur. Ovaryen steroidler endometriyumu olası bir implantasyon için hazırlarken diğer taraftan da hem hipofizden salınan FSH ve LH hem de hipotalamustan salınan GnRH salınımlarını negatif feedback yoluyla kontrol etmektedir. Overde folikül büyümesinin erken evreleri, gonadotropinlerden bağımsız olarak lokal olarak üretilen büyüme faktörlerinin etkisi ile endokrin-parakrin etkileşimler ile sağlanmaktadır. Bu sayede antral aşamaya ulaşan foliküllerden oluşan bir kohortun (grup) içinden sistemik gonadotropin uyarısı ile seçilen bir dominant folikül ovulatuvar aşamaya ulaşmaktadır (Christensen ve ark. 2012).

2.1. Folikülogenez

2.1.1. Primordiyal Germ Hücreleri (PGH)

Oositlerin en temel başlangıç öncüleri olan primordial germ hücreleri (PGH) gebeliğin 7. haftasında dişi fetüsün yumurtalık korteksinde belirmektedir (Hertig Mc ve ark. 1953). Gonada ulaşan PGH daha hızlı mitoz göstererek sayıları kısa sürede 6. haftada 10 bin iken 8. haftada 600 bine, 20. haftada ise 6 milyona ulaşmaktadır. Bu dönemden sonra mitoz azalıp 28. haftada sona ermesiyle eş zamanlı başlayan atrezi 20 haftada pik yapmaktadır. Bu sebeple 20. haftadan sonra germ hücre sayısı düşerek yenidoğanda 1 milyon, pubertede 300-400 bin kadarı kalmaktadır. Sadece %1'i ovulatuvar aşamaya kadar ulaşan bu hücrelerin çoğu atreziye gitmekte ve menopoza sonrası 1000 kadarı overde kalmaktadır (Oktem ve Oktay 2008). Göç eden PGH overe ulaşınca oogonia ismini almaktadır. Oogonia, PGH'a nazaran daha hızlı mitotik aktivite göstermektedir. Bununla birlikte bu hücreler mayoz bölünme öncesinde birçok defa mitoz bölünme geçirmektedir. Pre-mayotik DNA sentezinin başlaması ile oogonial dönem biterek oosit dönemi başlamaktadır. Oluşan oositlere primer oositler denilmektedir (Baltus ve ark. 2006).

2.1.2. Primordiyal Folikül

Oositler, tek katlı yassı granuloza hücreleriyle çevrilince primordial folikül ismini almaktadır. Çapları 30-60 µm olmakla birlikte inaktif (sessiz ya da dormant) olup hiç bir biyolojik aktivite göstermemektedir. Over rezervini temsil eden primordial foliküllerin gelişimi en erken 16 haftada başlamakta ve en geç postnatal 6. ayda bitmektedir. Yenidoğan overinde de oogonia mevcut değildir (Abir ve ark. 2002).

2.1.3. Primer Foliküller

İnaktif fazda bulunan primordial foliküller büyümenin başlaması ile primer aşamaya geçmektedir. Over içinde oosit, granuloza ve teka hücreleri veya stroma gibi farklı kompartmanlardan kaynaklanan sinyallerin otokrin-parakrin etkileşimleri ile primordial foliküllerin primer basamağa ulaşmaktadır. Primordial foliküllerin aktivasyonu için FSH'ya gerek yoktur; çünkü primordial foliküller FSH reseptörü barındırmamaktadır (Oktay ve ark. 1997). Büyümekte olan foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan anti-müllerian hormon (AMH) dişi fetusta ilk olarak 36. gebelik haftasında tespit edilebilmektedir (Rajpert-De Meyts ve ark. 1999). *In vivo* çalışmalar AMH'nın primordialden primer foliküle geçişi inhibe ettiği görüşünü desteklemektedir (Durlinger ve ark. 2002; Durlinger ve ark. 1999; Visser ve Themmen 2005). Son

zamanlarda over rezervinin bir belirteci olarak kullanılan bu hormonun en yüksek değerine pubertede ulaşmasının yanı sıra menopoza sonrası kanda ölçümü yapılamamaktadır (Hudson ve ark. 1990; deVet ve ark. 2002). Primordial folikülünden primer foliküle transformasyon esnasında yassı granuloza hücreleri küboidal hale gelmekte ve oosit çapı da beraberinde artmaktadır (Rankin ve ark. 1996). Bu durum siklik sürekli bir hadisedir; fetal hayatta başlayıp menopoza kadar devam etmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile birlikte AMH düzeylerinin düşüşü daha fazla folikül büyümesini sağlamaktadır.

2.1.4. Preantral (sekonder) ve Antral (tersiyer) Aşamalarda Folikül Büyümesi

Tek tabakalı primer foliküller granuloza hücreleri mitotik ekspansiyonu ile çok tabakalı hale gelmektedir. Bu dönemde oosit çapında artma, granuloza hücrelerini teka tabakasından ayıracak olan bazal lamina ile zona pellusida ve teka hücrelerinin oluşumu gerçekleşmektedir (Knight ve Glister 2006). Bu büyüme fazında folikül çapı primer safhada 40- 60 μm 'dan preantral safhada 120-150 μm 'a çıkmaktadır. Folikülün büyümeye devam etmesi ile 200 μm çapa ulaşan foliküller antral safhaya ulaşmaktadır. Bu dönemin asıl karakteristik özelliği granuloza hücre tabakaları arasında sıvı dolu boşlukların oluşup birleşerek antral boşluğu oluşturmalarıdır. Bu aşamaya kadarki folikül gelişimi insanda aylar sürmekte ve gonadotropinlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Preantral foliküller FSH reseptörü barındırır da günümüzde folikül büyümesindeki bu reseptörlerin rolü hakkında tartışmalar bulunmaktadır (Oktay ve ark. 1997).

Teka hücreleri salgıladıkları BMP (bone morphogenetic protein) gibi faktörler ile folikül büyümesinde rol oynadıkları gibi overde ana androjen kaynağı olarak granuloza hücrelerine östrojen sentezi için prekürsörler sağlamaktadır. Östrojen sentezini uyarıp progesteron sentezini baskılayarak luteinizasyon inhibitörü görevini yürütmektedir (Nilsson ve Skinner 2003; Lee ve ark. 2004).

2.1.5. Dominant folikül seçimi

Antral safhadaki foliküller erken, orta ve geç antral safhalardan geçerek büyümektedir. Bu dönemde antral kavitede daha fazla büyüme, oosit çapında artma, granuloza ve teka hücrelerinde proliferasyon ve teka hücrelerinde vaskülarizasyonun artışı izlenmektedir. FSH bu dönemde folikül büyümesinin kritik bir belirleyicisi olmaktadır. Belli sayıda antral foliküllerden oluşan bir kohort siklik olarak FSH'nın etkisi ile daha ileri aşamaya büyümeye başlayarak dominant folikül seçimi için yarışa

girmektedir. Seçilen kohort büyümeye devam ederken bu kohorttaki antral foliküllerin gonadotropinlere olan yanıtlarının ve steroidogenetik aktivitelerinin modüle edilmesi ve aynı zamanda olası bir prematür lüteinizasyonun inhibe edilmesi kritik önem taşımaktadır. Bu sayede belli foliküller FSH'a daha duyarlı kılınarak dominant folikül seçimi için zemin oluşturulmaktadır. Mevcut bilgiler tüm bu olayların otokrin-parakrin düzeyde lokal olarak üretilen granuloza kaynaklı aktivin, BMP-6, oosit kaynaklı GDF-9 ve BMP-15 ve teka kaynaklı BMP-2, -3b, -4 ve -7 gibi bazı hormonlar ile gerçekleştirildiğini göstermektedir. Sonuç olarak antral evreye kadarki folikül büyümesi çok büyük oranda dışarıdan monitorize edemediğimiz lokal olarak üretilen büyüme faktörlerinin parakrin-otokrin etkileşimleri neticesinde olmaktadır. Tek bir hormon veya sinyal yolağı dışında over içinde oosit, granuloza ve teka hücreleri ile stroma gibi farklı kompartmanlardan zaman-mekansal bir şekilde salınan bu faktörlerin kompleks etkileşimleri ile folikül büyümesi ve ovulasyon gerçekleşmektedir (Oktay ve ark. 1997; Öktem ve Urman 2012).

2.2. Folikül büyümesinin endokrin kontrolü

2.2.1. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH)

GnRH dekaeptit bir hormondur. Lüteinleştirici hormon salgılayıcı hormon (Luteinizing hormone releasing hormone; LHRH) olarak da bilinen GnRH'yı salgılayan yaklaşık 7000 nöron medial bazal hipotalamusta dağınık halde bulunmaktadır (Hall ve ark. 2009). İnsanda GnRH salınımını düzenleyen mekanizmalar son derece karmaşık olup yeni yeni gün ışığına çıkmaktadır. GnRH salınımındaki anormallikler FSH ve LH hormonunun miktarları yanında koordine salınımlarını da olumsuz etkileyerek over fonksiyonları ve ovulasyonu bozmaktadır. Normal gonadotropin salınımı için GnRH hormonunun pulsatil bir şekilde salgılanması zorunludur. Belli bir pulsatilitede (frekans) salınan GnRH, hipofizden FSH ve LH salınımını uyarmaktadır. FSH ve LH ise gonadlarda seks hormonu olan östrojen, progesteron, testosteron ve androstenedion ile inhibin, aktivin ve insulin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor-I; GF-I) gibi diğer faktörlerin salınımına sebep olmaktadır. Aslında tüm üreme sisteminin fonksiyonel olarak kalması için bu pulsatilite kritik bir öneme sahiptir. GnRH hormonu aralıklı olarak salındığında FSH ve LH salgısını uyarıcı etki gösterirken sürekli bir biçimde salındığında tam tersine FSH ve LH salgısı durmaktadır. Devamlı verilen GnRH ile önce agonistik etki ile FSH ve LH artarken daha sonra hipofiz desensitizasyona bağlı

kan düzeyleri azalmaktadır (Crowley ve ark. 1985). Hem LH hem de FSH hormonu GnRH ile olan akut uyarıya yanıt olarak salgılansa da GnRH'nun FSH salgısındaki rolü LH'ya göre daha azdır. Yine GnRH dozu arttıkça LH salgısı artarken FSH çok etkilenmemektedir. Farklı frekansta salınan GnRH, FSH ve LH salınması için farklı uyarılara yol açmaktadır. Örneğin artan frekansta GnRH uyarısı LH salınımını arttırırken yavaş frekansta salındığında FSH'yı arttırıcı etki göstermektedir (Hall ve ark. 2009).

2.2.2. Gonadotrop Hormonlar (FSH ve LH)

FSH ve LH anterior hipofizdeki hücrelerin %7- 15'ni oluşturan gonadotrop ismi verilen hücrelerde sentezlenmektedir. Gonadotroplardan bu hormonlardan hangisinin salınacağına GnRH'nun fizyolojik pulsatilitesinin frekans ve amplitüdündeki değişimler belirlemektedir. FSH ve LH glikoprotein yapıda hormonlardır. FSH reseptörü sadece granuloza hücrelerinde gösterilirken LH reseptörü teka ve granuloza hücreleri yanında over stromasındaki intersisyel hücrelerde de bulunmaktadır. FSH ve LH reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içinde çok farklı sinyal yollarını aktive etmektedir. Gonadotropin salgısının regülasyonu gonadotropin hormonların etkinlikleri hem endokrin, hemde otokrin-parakrin düzeylerde düzenlenmektedir. Overde büyümekte olan foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan aktivin, inhibin ve follistatin isimli hormonlar hipofiz düzeyinde gonadotroplara etkiyerek FSH salınımını etkilemektedir. İnhibin A ve B gonadotroplardan negatif feedbackle FSH salınmasını inhibe ederken, aktivin hormonu FSH- β alt ünitesinin transkripsiyonunu arttırarak ve GnRH ile de uyum halinde çalışarak FSH salgısı üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. İnhibin, aktivin tip-2 reseptörü sekestre ederek (ayırarak) aktivini antagonize etmektedir. Follistatin ise nötralize ederek aktivini inaktive etmektedir. Östrojen hormonu da negatif geri bildirim ile hem FSH hemde LH salınımını inhibe etmektedir. Kisspeptin, neurokinin B, substance P, dynorphin ve ER α bu mekanizmada rol almaktadır. Hipofizdeki gonadotroplarda ER α ve ER β bulunmaktadır. GnRH pulsatilitesinin amplitüdünü etkileyerek GnRH salımını azaltan östrojenin tersine progesteron hormonu GnRH pulsatilitesinin frekansı üzerinde kuvvetli bir etkiye sahiptir. Östrojen hormonu hipotalamusta progesteron reseptörlerini up-regüle etmektedir. Progesteronun GnRH üzerindeki feedback etkisinde β -endorfin hormonunun da rolü vardır. Östrojen hormonu bir taraftan gonadotropin salınımı üzerinde negatif feedback etki gösterirken diğer taraftan da ovulasyondan hemen önce pozitif bir feedback etki ile ani bir LH artışına sebep olur. Östrojen hormonunun hem pozitif hemde

negatif feedback etkiyi göstermesi ve bu etkilerin hipotalamus mu yoksa hipofiz üzerinden mi olduğu açık değildir. Ancak mevcut bilgilerimize göre östrojen hormonu hipofiz bezinde GnRH'ye olan duyarlılığı ve GnRH reseptör sayısını arttırmaktadır (Welt ve ark. 1997).

2.2.3. Foliküler faz

2.2.3.1. Erken foliküler Faz

Menstruasyondan sonraki ilk günler yani erken foliküler faz overlerin hormonal olarak en az aktif olduğu dönemdir. Buna bağlı olarak serum estradiol ve progesteron düzeyleri düşüktür. Luteal faz inhibin A düzeylerindeki düşüş de eklenince negatif feedback etkinin azalması sonucu GnRH pulse frekansında artışa yol açmaktadır. Bunun sonucunda FSH salınımında geç luteal fazdan itibaren bir artış izlenmektedir. FSH'daki bu artış antral folikül kohortundan dominant folikülün seçimi için gereklidir (Welt ve ark. 1997; Gougeon 1986). Erken foliküler fazda büyümek için seçilen antral foliküllerden salınan inhibin B serum düzeyi maksimuma ulaşmaktadır (Welt ve ark. 1998). İnhibin B düzeyindeki bu artış siklusun bu döneminde FSH'daki artışı baskılamaya yöneliktir. Bu dönemde LH frekansında da hızlı bir artış izlenmektedir. Geç luteal fazda her 4 saatte bir olan pulse, erken foliküler fazda her 90 dakikada bir çıkmaktadır (Filicori ve ark. 1986). İlginç olarak erken foliküler faza has bir fenomen de uyku esnasında LH pulsatilitesinin azalması veya yavaşlamasıdır. Siklusun başka hiçbir döneminde izlenmeyen bu olayın nasıl ve neden gerçekleştiği bilinmemektedir. Erken foliküler fazda overler sessizdir ve ultrasonografik olarak 3-8 mm arası küçük antral foliküller; yine bu dönemde bir önceki siklustan kalma gerileyen bir korpus luteum da izlenebilmektedir.

2.2.3.2. Orta Foliküler Faz

Erken foliküler fazda yükselmeye başlayan FSH kohortu oluşturan antral foliküllerin büyümesi ve östradiol salınımına yol açmaktadır. Büyüyen antral foliküllerin granuloza hücre tabakaları arttıkça ilk olarak FSH ile uyarılan aromataz aktivitesi sebebiyle estradiol yapımı, ardından da inhibin B yapımı artmaktadır. Kanda düzeyi artmaya başlayan östradiol negatif feedback ile sadece FSH ve LH salınımını değil aynı zamanda LH pulse amplitüdünü de baskılamaktadır. GnRH pulsatilitesi hafif artar ve LH pulse frekansını saatte bir çıkartmaktadır (erken foliküler fazda 90 dakikada bir iken). GnRH pulsatilitesindeki hareketlenme gerileyen korpus luteumdan salınan progesteron hormonunun azalması ile negatif feedback etkinin ortadan kalkması ile meydana

gelmektedir. Ultrasonografik olarak 9-10 mm antral foliküller izlenmeye başlamakta, artan östradiol endometriyal proliferasyona yol açarak endometriumun kalınlığını arttırmakta ve üçlü tabaka görüntüsü oluşturmaktadır (Gipson ve ark. 2001).

2.2.3.3. Geç Foliküler Faz

Büyümekte olan foliküllerden salınan östradiol ve inhibin B'nin kan düzeyleri artarak FSH ve LH salınımını baskılamaktadır. Dominant folikül seçildikten sonra FSH overde LH reseptör ekspresyonunu ve insulin-like growth factor-I (IGF-I) gibi bazı büyüme hormonlarının yapımını arttırmaktadır. Dominant folikülün seçimi diğer antral foliküllerin gerileyerek atreziye uğramasına sebep olmaktadır. Günde yaklaşık 2 mm büyüyen dominant folikül ovulasyondan önce 20-26 mm boyutuna kadar ulaşmaktadır. Siklusun bu döneminde artan östrojen hormonunun etkisi ile endometriyum daha kalınlaşırken servikal mukus miktarı artmakta ve daha geçirgen hale gelmektedir. Spermin uterusu taşınmasına yardımcı olan MUC5B isimli bir musin proteininin bu dönemde yapımı artmaktadır (Gipson ve ark. 2001).

2.2.4. Luteal Faz

2.2.4.1. Erken Luteal Faz

Serum östradiol düzeyi yükselmeye devam ederek ovulasyondan bir gün önce pik yapmaktadır. Ardından LH düzeyinde ani bir artışla serum LH düzeyi 10 katına çıkmaktadır. Bu artışın sebebi siklusun diğer dönemlerinde östrojen hormonunun LH salınımına olan negatif feedback etkisinin aniden pozitif dönüşüdür. LH'daki bu artışa az miktarda FSH artışı da eşlik etmektedir. Siklusun ortasına yakın dönemde östrojen ve progesteron hormonları verilerek aynı etki elde edilememektedir. LH pikinden yaklaşık 36 saat sonra ovulasyon gerçekleşmektedir. Oosit folikülden salınmadan önce granuloza hücreleri de LH'nın etkisi ile luteinize olup progesteron hormonu salmaya başlamaktadır. Artan progesteron, pulse LH pulsatilitesinin sıklığını (frekansını) azaltmaktadır. Ovulasyon sonrası ultrasonografik olarak endometriyumun üçlü tabaka görüntüsü kaybolmakta ve tek bir tabaka şeklinde homojen parlak görünmektedir. Aslından ovulasyonla beraber artan progesteron düzeyi endometriyumda mitozu durdurmakta ve gland yapılarının organize olmasını sağlamaktadır (Öktem ve Urman 2012).

2.2.4.2. Orta Ve Geç Luteal Faz

Bu dönemde progesteron salınımı daha artmaktadır ve LH pulsatilitesinde saatte bire kadar düşen yavaşlama izlenmektedir. Bu yavaş LH pulsatilitesini takip eden progesteron pulsları olmaktadır. Bunun sonucu olarak serum progesteron düzeyleri belirgin salınım göstermektedir. Bu dönemin bir başka özelliği korpus luteumdan üretilen inhibin A düzeyi pik yapmasıdır. İnhibin B luteal fazda yoktur. Yine bu dönemde serum leptin düzeyi de en yüksek miktarına ulaşmaktadır (Cella ve ark. 2000). Şayet fertilizasyon olmaz ise korpus luteumdan progesteron ve östrojen salınımı tedrici olarak azalmaktadır. Eğer fertilize olursa embriyo koryonik gonadotropin yapmaya başlayarak korpus luteumun hayatta kalması ve progesteron salması görevini devam ettirmektedir (Öktem ve Urman 2012).

2.3. Menstrual Siklusta Endometriyal Değişimler

Menstrual siklus, hipotalamus, hipofiz ve overde farklı kompartmanlardan kaynaklanan hormonlar ve bunların başlattığı hücre içindeki farklı sinyal yollarının neticesinde ortaya çıkan uyarıcı ve baskılayıcı etkilerin son derece sıkı koordineli bir şekilde çalışması sonucu tek bir folikülün seçilerek büyümesi ve ovulasyonu ile sonuçlanan aylık döngü gösteren bir endokrin aktivitedir. Bu aktivite sürecinde başlıca overden kaynaklanan steroid hormonların etkisi ile endometriyumda da değişimler olması sağlanarak olası bir implantasyon için her ay hazırlık yapılmaktadır. Endometriyum seks steroidlerine yanıt veren iki tabakadan oluşmaktadır. Üst fonksiyonel tabaka stratum compacta ve stratum spongiosum menstruasyonda yıkılmaktadır. Altta yatan bazal tabaka ise (stratum basale) menstruasyonda kaybolan üst tabakanın yeniden rejenerasyonunu sağlamaktadır. Östrojen hormonu foliküler fazda proliferatif etkilerden, progesteron hormonu ise luteal yani sekretuar fazda diferansiyasyondan sorumludur. Pratik olarak menstruasyon yani adet ilk günü menstrual siklusun 1. günü olarak kabul edilmektedir. Overdeki değişimlere göre siklus foliküler ve luteal olarak 2 faza ayrılmaktadır. Adetin 1. gününden itibaren LH piki ve ovulasyona kadar geçen ilk yarı foliküler faz, bunu takip eden ikinci yarı ise luteal faz olarak bilinmektedir. Bir siklus 28 gün olarak kabul edilirse ilk 14 gün foliküler, ikinci 14 gün luteal fazdır. Endometriyumdaki değişimlere göre ise ilk 14 günlük süre proliferatif, ikinci 14 gün sekretuar olarak adlandırılmaktadır. Menstrual siklusun süresi reproduktif dönemin her iki ucunda yani menarş (ilk adet) sonrası ve menopoz öncesi belirgin değişkenlik

göstermektedir. Siklus 25-30 yaşları arasında en uzundur, over rezervi azaldıkça foliküler faz kısaltmaya başlamakta, bununla beraber siklus aralıkları da kısaltmaktadır. Ancak luteal faz nisbeten sabit kalmaktadır (Öktem ve Urman 2012).

2.3.1. Proliferatif Faz

Siklusun 1. günü mensesuasyonun başlaması ile endometriyumun 2/3 üst tabakası (hormonlara yanıt veren stratum fonksiyonalis) dökülmeye başlamaktadır. Büyümekte olan antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan östrojenin etkisi ile bazal 1/3 lik tabaka (stratum bazalis) rejenerasyon göstermektedir. Bu döneme proliferatif faz denmektedir, hem glandular hemde stromal tabakada hızlı proliferasyon ile karakterizedir. Proliferatif fazda endometriyal glandlar düzgün doğrusal yapıda, tübüler yapılar ise düzenli uzun psödostratifye (yalancı çok katlı) kolumnar epitel ile döşelidir. Mitotik figürler çok sayıdadır ancak mukus sekresyonu veya vakuolizasyon izlenmemektedir. Endometriyumun stromal komponenti bu dönemde sıkıca birbirine bağlı spindle (iğsi) hücrelerden oluşmaktadır. Dar sitoplazmalı bu hücrelerin mitotik aktiviteleri yüksektir (Öktem ve Urman 2012).

2.3.2. Sekretuar Faz

Overde foliküler faz ilerleyip seçilen dominant folikül ovulasyona yaklaştıkça endometriyumun büyümesi de yavaşlamakta ve ovulasyondan sonraki günlerde mitotik aktivitesi durmaktadır. Bu dönemde artık östrojene ek olarak oluşan korpus luteumdan da progesteron yapımı ve salınımı başlamıştır. Postovulatuvar endometriyumda ilk belirgin değişim glanduler epitel nükleuslarının altında sekretuar vakuollerin oluşmaya başlamasıdır. Sekretuar fazda endometriyumda seks steroidlerinin reseptör davranış paternleri erken sekretuar fazın hem östrojen hem de progesteron tarafından regüle edildiğini; mid-sekretuar fazın ise sadece progesteron hormonu tarafından yönetildiğini göstermektedir. Çünkü mid-sekretuar fazda ER α down regüle olmaktadır (Snijders ve ark. 1992). Geç sekretuar faz ise progesteronun hakimiyetini yitirmesi ile olan ve menstruasyonla sonuçlanan bir evredir. Siklusun 3. haftasında bu sekretuar aktivite en belirgin hale gelmekte ve bazal vakuoller progresif olarak nükleusu aşmaktadır. 4. haftaya kadar sekresyon gland lümenlerine verilmiş olmaktadır. 18-24. günler arasında sekresyon maksimuma ulaştığında glandlar dilate olmaktadır. Yine 4. haftada glandlar uzun eksenleri kesilerek incelendiğinde kıvrımlı ve tırtıklı bir yapıya kavuşmuşlardır. Sekresyonun azalması ve glandların büzüşmesi bu tırtıklı görüntüsünü daha belirgin hale

getirmektedir. Geç sekretuvar fazda progesteron hormonunun da etkisi ile stromal değişimler oluşmaktadır. 21-22. günlerde spiral arterioller belirgin hale gelmektedir. 23-24. günlerde ise stromal hücreler arasında zemin maddesi ve ödemde belirgin bir artış izlenmektedir. Yine bu dönemde stromal hücrelerde hipertrofi ve sitoplazmik eozinofilik birikimler (predesidualizasyon) ve stromal mitozun yeniden ortaya çıkması söz konusudur. Oluşan bu predesidualizasyon 24-28. günlerde stratum fonksiyonalle yayılmakta, dağınık nötrofil ve daha nadiren de lenfositler izlenmektedir. Ancak bu aşamada nötrofil veya lenfosit varlığı enflamasyon anlamına gelmemektedir. Korpus luteumun ölümü ve progesteron hormonunun yokluğu ile stratum fonksiyonalle tabakasında disintegrasyon izlenmektedir ve kanın stromaya ulaşması ile menstrual dökülme başlamaktadır. Östrojen ve progesteron hormonunun endometriyumda değişimlere hangi mekanizmalarla neden olduğu tam olarak bilinmemekle beraber sadece sistemik olarak değil lokal olarak endometriyumda da üretilen ve otokrinparakrin etkiler gösteren pek çok mediator ve bunların başlattığı hücre içi sinyal yollarının koordine çalışması ile endometriyal siklize ve implantasyon için hazırlık sağlandığı düşünülmektedir (Jabbour ve ark. 2006). Gebelik oluşmadığında korpus luteumun ölümü ile progesteron (ve östrojen) hormonlarının çekilmesine endometriyumun yanıtı menstruasyon şeklindedir. Menstruasyondaki endometriyal değişimler endokrin ve immün sistemlerin baş rolü oynadığı kompleks bir olaylar dizisidir (Critchley ve ark. 2001; Öktem ve Urman 2012). Özet olarak overde folikül gelişimi ve buna yanıtı olarak gelişen endometriyal değişimler hipotalamohipofizer-gonadal eksenin senkronize ve koordineli çalışması sonucu gerçekleşmektedir. Antral aşamaya kadar olan folikül büyümesi gonadotropinlere ihtiyaç duymadan parakrin-otokrin düzeyde faaliyet gösteren inhibitör ve aktivatör sinyallerin dengesi ile sağlanmaktadır. Antral aşamadan itibaren dominant folikül seçimi ve ovulasyona kadar uzanan yolculukta aslında bu parakrin-otokrin sinyaller etkinliklerini foliküllerin gonadotropinlere olan yanıtlarını modifiye ederek devam ettirmektedir. Gonadotropinler antral aşamadan itibaren folikül büyümesini kontrol ederken büyümekte olan foliküllerden salınan aktivin A ve inhibin B yanında seks steroidleri de gonadotropinlerin salınımını hipotalamik ve hipofizer düzeyde kontrol etmektedir. Bu hormonal değişimlere yanıt veren ve ek olarak pek çok lokal olarak üretilen mediatörlerin yardımı ile endometriyum olası bir implantasyona karşı hazırlanmaktadır. Klinikte karşılaşılan pek çok jinekolojik yakınma ve bozukluklar,

bahsedilen fizyolojik olayların bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (Öktem ve Urman 2012).

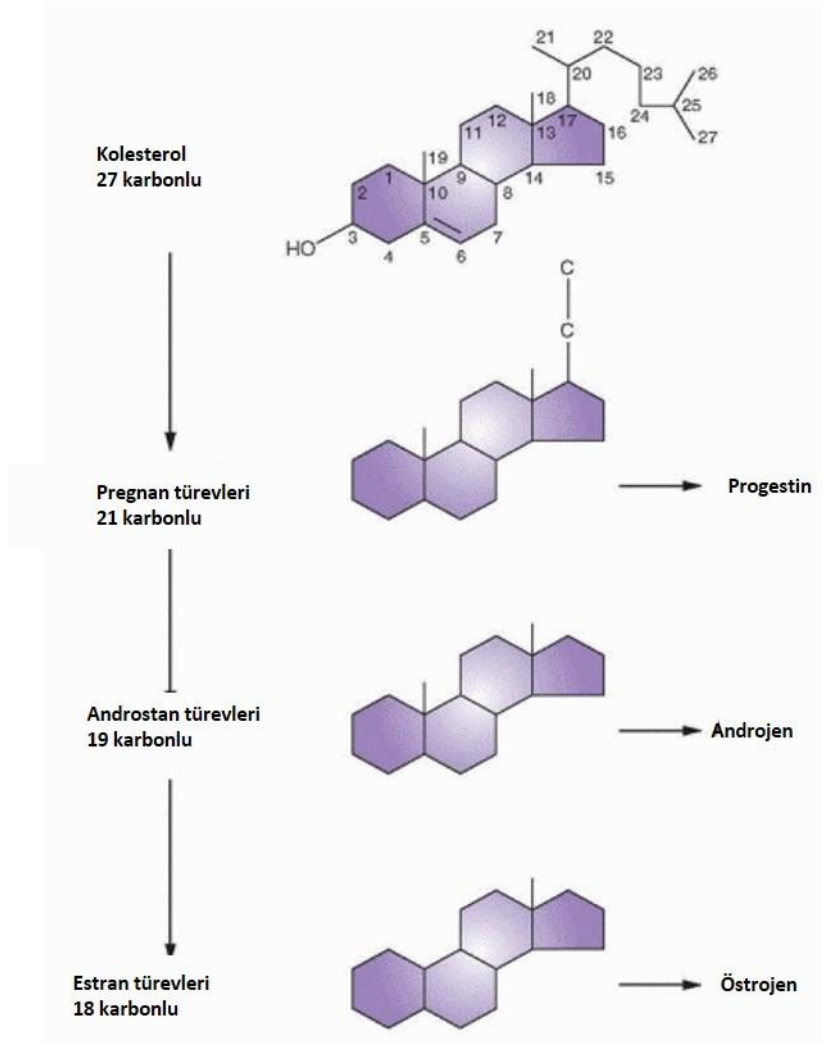
2.4. Steroidogenez

Östrojenler, androjenler ve progestinler insan reproduktif ve cinsel fonksiyonlarında önemli rol oynayan seks steroidleridir. Özellikle androjen ve östrojenler genital doku yapılanması ve fonksiyonununda kritik rol oynamaktadır (Traish ve ark. 2018; Portman ve ark. 2014). Kadın reproduktif sikluslarını düzenleyen ana over hormonları progesteron ve östrojenlerdir. Konsantrasyonları enerji değişimlerine ve çevresel toksinlere çok duyarlı olan bu steroidlerin konsantrasyonları over siklusu boyunca ve değişik reproduktif dönemlerde değişiklik göstermektedir. Östrojen ve progesteron erkekler tarafından da üretildiği gibi yumurtalıklar da androstenoit ve testosteron gibi androjenler üretmektedir.

Ovaryel steroidogenez sitokrom P450 enzimi aracılığıyla kolesterolle başlamaktadır. LH overin teka hücrelerindeki LH reseptörlerine bağlanarak kolesterolün pregnenolona dönüşmesini sinyalizetmektedir. Pregnenolon progesterona, o ise androjenlere dönüşmektedir. Androjenler bazal laminayı geçip granuloza hücrelerine difüze olarak granuloza hücrelerindeki FSH reseptörlerine bağlanan FSH etkisiyle östrojenlere dönüşmektedir (Milich ve Van Belle 2017).

Bütün steroid hormonlar esasen benzer yapıdadır. Yapılarındaki küçük farklılıklar biyokimyasal aktivitelerinde değişikliklere sebep olmaktadır. Bunlar; ana halka yapısında 3 adet hekzan (benzen, naftalen ve fenantren halkaları) ve 1 adet pentan (siklopentan) halkası taşıyan *perhidrosiklopentanfenantren* molekülüdür. Seks steroidleri taşıdıkları çekirdek yapısına göre 3 gruba ayrılmaktadır (Hugh ve ark. 2020):

- 1) 21 karbonlu *pregnan* çekirdeğinden türevlenen hormonlar (progestin ve kortikoidler)
- 2) 19 karbonlu *androstan* çekirdeğinden türevlenen hormonlar (androjenler)
- 3) 21 karbonlu *estran* çekirdeğinden türevlenen hormonlar (östrojenler)



Şekil 2-1: Çekirdek yapılarına göre seks hormonları

(Taylor ve ark. 2019).

2.4.1. Steroitlerin Etki Mekanizması

Steroid hormonları küçük lipofilik moleküller olup vücut içinde uzun mesafeler katederek başka bir hücrede etkiler ortaya çıkarmaktadır (Wilkenfeld ve Lin 2018). Steroid molekülleri hücre zarından pasif difüzyonla ya da bir taşıyıcı yardımıyla geçerek hücre içine girdikten sonra sitosolde ya da nukleusta bulunan intraselüler reseptörler steroide bağlanarak biçimsel bir değişikliğe uğramaktadır. Bu daha önce reseptörleri aktif formda tutan yardımcı proteinlerin ayrışmasına ve DNA alanındaki DNA afinitesindeki artışa yol açmaktadır. Steroid- reseptör kompleksi nukleusa geçerek genlerin mRNAya

transkripsiyonunu etkilemektedir. Sonucunda mRNA biyolojik fonksiyon görece protein moleküllerine çevrilmektedir (Losel ve Falkenstein 2003). Genom üzerinden çalıştığı için genomik olarak adlandırılan bu yolu tümüyle etkin hale getirmek görece uzun zaman almaktadır. Ayrıca protein sentezi de uzun süre gerektirmektedir. Belirli bir biyolojik işlevi yerine getirmek için ilgili proteinin önemli miktarda üretilmesi gerekmektedir. Tüm organizma için da etkinin görülmesi için saatler hatta günler gerekmektedir (Beato ve Klug 2000). Buna karşın non-genomik fenomenler çok daha kısa gecikme süresiyle ortaya çıkmaktadır. Steroit etkisi eritrosit, trombosit ya da spermatozoa gibi fonksiyonel nukleusu olmayan hücrelerde çok daha kısa sürelerde gözükmemektedir. Bu yol tek bir mekanizmaya bağlı olmayıp çeşitlilik göstermektedir. Mannheim sınıflaması non-genomik yolu steroidin tek başına hareket eden tek agonist olduğu dolaysız ve hızlı yanıt oluşturmak için ortak bir agoniste ihtiyaç duyduğu dolaylı yol olarak ikiye ayırmaktadır (Falkenstein ve ark. 2000). Genomik signalling/haberleşme/ yol nukleus reseptörlerinin çeşitli aracı proteinler sayesinde plazma membranına katılması sonucu gerçekleşmekte olup sitoplazmada bir dizi kinaz reaksiyonu aktive ederek ya da plazma membranındaki büyüme hormonu reseptörleriyle iletişime geçerek hücrede fizyolojik değişikliklere aracılık etmektedir. Bu sinyal yolları sonunda çeşitli hücre fonksiyonlarıyla yer alan belirli genlerin transkripsiyonunu arttırmaktadır. Bu şekilde nongenomik haberleşme/ signaling genomik olayları regüle edebilmektedir. Bunun aksine genomik olaylar da hızlı haberleşmeyi eksprese eden genleri etkileyebilmektedir. Steroit hormonların genomik ve nongenomik eylemleri biyolojik süreçleri ya bağımsız olarak ya da biri diğerini etkileyerek değiştirebilmektedir (Falkenstein ve ark. 2000)

2.4.2. Östrojenler

Östrojen sentezi overdeki teka interna hücrelerinde kolesterolden androstenodion sentezi ile başlamaktadır. Androstenediyon östrojen için ve testosteron gibi daha güçlü androjenler için öncü rolü oynayan zayıf bir androjendir. Granuloza hücrelerinin bazal membranına geçen androstenodion ya hemen östrona ya da önce testosterona sonra östradiole dönüşmektedir. Androstenedionun testosterona dönüşümünü 17 β -hidroksisteroit dehidrogenaz (17 β -HSD), androstenedion ve testosteronun östrona ve östradiole dönüşümünü ise aromataz katalize etmektedir. Bu enzimler granuloza hücrelerinde eksprese olmaktadır. Buna karşın granuloza hücrelerinde 17 α -

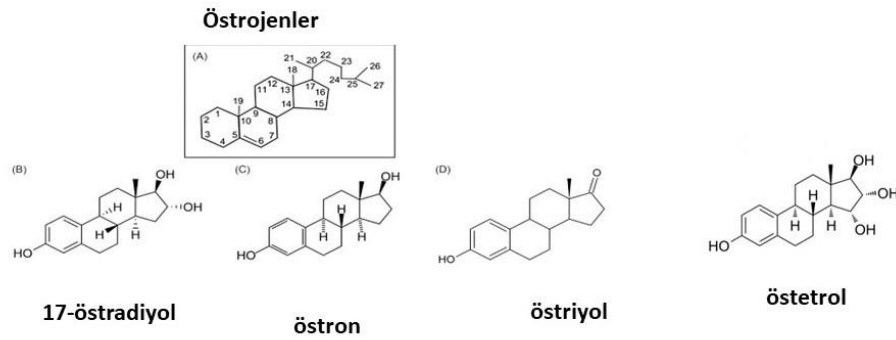
hidroksilaz ve 17-20 hidroksilaz bulunmamaktadır. Teka hücrelerinde ise hem bunlar hem de 17 β -HSD bulunurken aromataz bulunmamaktadır. O yüzden östrojen üretimi için overde hem teka hem de granuloza hücrelerine gerek olmaktadır (Merchenthaler 2018)

Östradiyolün ana kaynakları bazı spesifik uyaranlar sonucu steroid üretme yetisine sahip olan gelişen folikülün granuloza hücreleri ve korpus luteumdur. Uyaranlar ise FSH ve LH hormonlarıdır. Steroidogenezi uyaran mesajın hücre membranından geçmesi gerekmektedir. Büyük glikopeptit molekülleri olan gonadotropinler hücreye giremse de hücre membranında bulunan özel reseptörler aracılığıyla hücre ile iletişime geçmektedir. İlk haberci olan gonadotropin hücre membranında bulunan özel reseptörler aracılığıyla hücre ile iletişime geçmektedir. İlk haberci olan gonadotropin hücre membranında adenilsiklaz enzimini aktive ettikten sonra bu enzim de hücre içinde ikinci bir haberci olan siklik AMP'nin üretimini katalize etmektedir. Mesaj gonadotropinden siklik AMP'ye geçerek estradiyolün üretim ve hemen akabinde salgılanmasını sağlayan süreci başlatmaktadır (Sutherland ve ark. 1971).

Kadında üretilen 4 ana östrojen vardır: Östron (E1), östradiyol (E2), östriyol (E3) ve gebelikte fetal karaciğerde üretilen östetrol (E4). Reprodüktif yıllar boyunca hem en yüksek miktarda kanda bulunan hem de östrojenik aktiviteden sorumlu olan E2'dir. Başlıca overde gelişmekte olan foliküller, korpus luteum ve gebelerde plasentada üretilmekle beraber az miktarda karaciğer, adrenal ve meme dokusunda da üretilmektedir. Menopoz döneminin baskın östrojeni E1'dir Postmenopozal kadınlarda östron adrenalde dihidroepiandrosterondan üretilip salgılanmaktadır. Gebelikte kanda baskın olarak E3'dür. E4 ise sadece gebelikte fetal karaciğerden salgılanan çok zayıf bir östrojendir. (Marie-Valera 2017; Baker 2013; Küçükaslan ve Kaya 2015).

E2 dolaşımında serbest ve bağlı formlarda bulunmaktadır. Büyük çoğunluğu protein taşıyıcılara, albumin ve seks steroidi bağlayan globulinlere bağlıdır. Hormonların biyolojik aktivitesi bağlı olup olmamalarına göre değişmektedir. Bağlı durumda olan hormonlar hızlı ya da aşırı reaksiyonlara yol açmamaktadır. Bağlı olma durumu onların gereksiz hızlanmasını önleyerek biyolojik etkileri için gereken süre boyunca varlığını sürdürmesini sağlamaktadır. Bu mekanizma hormon düzeylerinde aşırı düşme ve yükselmeyi engelleyerek stabil hormon düzeyleri sağlamaktadır. Hormonun biyolojik ve metabolik etkisi hücrenin hormon tutma kapasitesine bağlıdır. Kanda serbest dolaşan ve hızlı difüzyon ile kolayca hücreye giren östradiyolün (E2) etkili olabilmesi için hücre içi

bir reseptör tarafından tutulması gerekmektedir. Bu reseptörün amacı hormonun mesajının hücre çekirdeğine iletilmesini kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda mRNA protein sentezine yol açarak hormona özel bir hücresel yanıt vermektedir. E2 görevini tamamlayınca dolaşıma geri salınarak katabolize olmadan önce bu görevi bir kaç kez yinelemektedir. Diğer yandan bir çok molekül de hiçbir etki şansı yakalayamadan metabolize olmaktadır. Testosteron gibi bazı hormonlar E2'nin tersine ya doğrudan etki etmekte ya da etkinin yaratıldığı hücrenin içinde değişmektedir. Bunun sonucunda inaktif bir metabolit dolaşıma salınmaktadır. Steroitlerin dolaşımdan temizlenmesi moleküllerinin yapısına bağlıdır. E2, dolaşımdan daha az efektif östrojenler olan östron ve östriole dönüştürülerek ve suda eriyebilen sulfonat ve glukronatlara bağlanarak idrar ve safrayla atılmaktadır (Altunkaynak ve ark 2012)



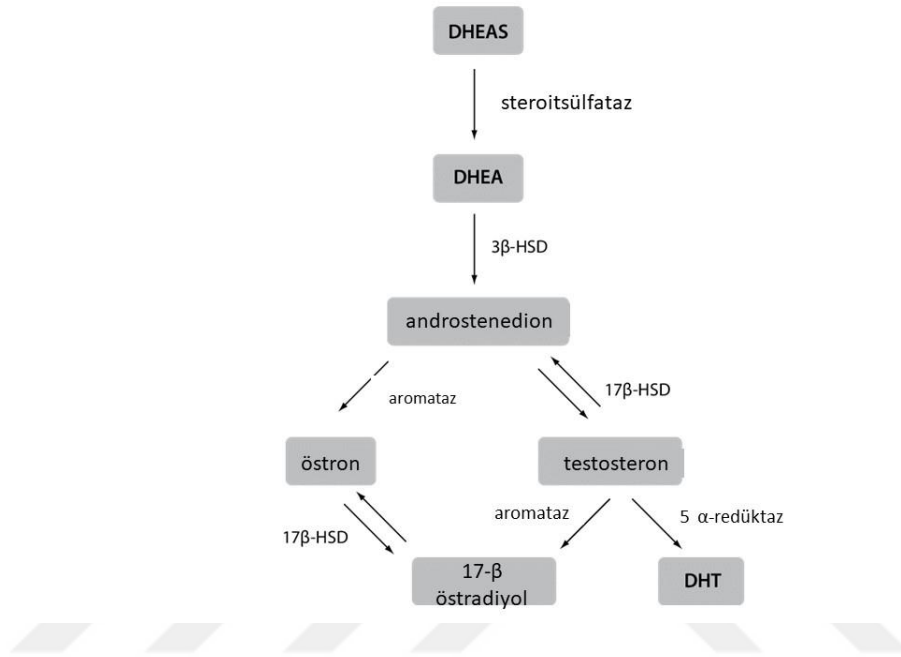
Şekil 2-2 : Östrojenler

(Merchenthaler 2018)

Östradiol; kabaca östronun 10, östriolün ise 100 katı östrojenik etkiye sahiptir (Labhart 2012)

Östrojenler kanda plazma protein bağlayıcı albümin ve/ya seks hormon bağlayıcı globulinlere (SHBG) bağlı olarak dolaşmaktadır. CYP1A1 ve CYP3A4 gibi sitokrom P450 enzimleri tarafından hidrosilasyona uğrayarak veya östrojensülfotransferazla ve UDP-glukuroniltransferazla konjüge edilerek metabolize olmaktadır. Buna ek olarak östradiol 17β-hidroksisteroit dehidrogenazla daha az potent bir östrojen olan östrona dönüştürülmektedir. Bu reaksiyonlar başlıca karaciğerde olmak üzere meme, uterus, böbrekler ve damarlar gibi başka dokularda da

gerçekleşmektedir. Östrojenler primer olarak böbreklerden konjüge bileşikler halinde idrarla ve feçesle atılmaktadır (Taylor ve ark. 2019).



Şekil 2-3: Östrojen oluşumu

(Vrtačnik ve ark. 2014)

2.4.2.1. Östrojenin etki mekanizması

Östrojen kelimesi Yunanca ‘şevk, cinsel arzu’ anlamına gelen *oistros* ile ‘vermek’ anlamına gelen *gen* kelimelerinden türemiştir. Östrojenler başta seksüel davranış modülasyonu, üreme yollarının büyümesi, uterus kontraksiyonu, meme kanallarının büyümesi, gonadotropin sekresyonu gibi normal seksüel ve üreme faaliyetlerinin gelişimi ve sürdürülmesi gibi reproduktif etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler system, kas ve iskelet sistemi, yağ dokusu ve savunma sistemi gibi bir çok hedef dokunun büyüme, diferansiyasyon ve fonksiyonuna etkilidir. Hem dişi hem erkeklerde hafıza ve idrak gibi nörolojik fonksiyonlar, pankreatik hücre fonksiyonu, lipid ve glukoz dengesi, kalsiyum tutulumu, kemik dansitesinin yönetimi ve yara iyileşmesini de kapsayan yaygın bir biyolojik etkiye sahip olup genel anabolizan etkiden de sorumludur (Kumar ve ark. 2018; Mendelsohn ve Karas 1999; Brincat ve ark. 2005;

Manolagas ve ark. 2013; Mauvais-Jarvis ve ark. 2013; López ve Tena-Sempere 2015; Salvatori ve ark. 2009).

Östrojenler kolesterolden türemiş, küçük ve karbondan zengin moleküllerdir. Bu nedenle insülin ya da büyüme hormonu gibi hücre içine giremedikleri için hücre zarındaki reseptörlerce algılanan büyük molekülü hormonlardan çok farklıdırlar. Lipofilik yapıdaki östrojen moleküllerinin hücresel düzeydeki fizyolojik etkilerini östrojen reseptörleri (ER, estrogen receptor) aracılığıyla gerçekleştirdiği *genomik* mekanizma da/yolda plazma membranını basit difüzyonla geçerek çekirdekte DNA'ya yakın reseptörlerle bağlanarak dimer oluşturmaktadırlar. Bu dimer DNA'daki onlarca özgül bölgeye, özellikle de aktive edilmesi gereken genlere bağlanmaktadır. Böylece DNaya bağlanmış olan reseptör mRNA üretimini başlatmaktadır. mRNA difüzyonla sitoplazmaya geçerek ribozomlarda yeni proteinlerin oluşumu için translasyon işlemini başlatmaktadır. Bu proteinler de hücre işlevlerini yerine getiren enzim, taşıyıcı veya yapısal protein olarak görev yapmaktadır. Bu hormonun hücreye girmesinden sonra etkisinin ortaya çıkması 12-24 saat sürebilmektedir (Katzenellenbogen ve ark. 2000; Kuiper ve ark. 1998; Matthews ve Gustafsson 2003; Zhao ve ark. 2008).

Östradiyolün biyolojik etkisi hücre çekirdeğinde, sitoplazmasında ve plazma membranında lokalize olan ER'leri üzerinden farklı mekanizmalarla sağlanmaktadır. Çalışmalarda ER'nin ER α ve ER β adı verilen iki alt grup olarak sınıflandırıldığı görülmektedir (Kuiper ve ark. 1998; Katzenellenbogen ve ark. 2000; Cheung ve ark. 2003; Lindberg ve ark. 2003; Matthews ve Gustafsson 2003; Monroe ve ark. 2003; Chang ve ark. 2008; Zhao ve ark. 2008). Sözü edilen bu iki ayrı reseptör alttipinin farklı doku veya organlarda farklı dağılım sıklığında bulundukları (Knapczyk-Stwora ve ark. 2009; Meyer ve ark. 2009; Sica ve ark. 2009) örneğin; uterus ve meme bezlerinde ER α yoğunluğu fazlayken (He ve ark. 2002; Vasudevan ve Pfaff 2008); merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, immün sistem, ürogenital yollar, kemik, böbrek ve akciğerlerde ER β 'nın baskın olarak bulunduğu gösterilmiştir (He ve ark. 2002; Vasudevan ve Pfaff 2008). ER α ve ER β 'nın hem sitoplazmik hem de nükleer formlarının bulunduğu ve bu formların reseptörlerin yaklaşık %98'ini oluşturduğu saptanmıştır. %2'sinin ise hücre membranında lokalize olduğu belirlenmiştir (Boulware ve Mermelstein 2009; Hirahara ve ark. 2009; Mermelstein 2009). ERs hormonal uyarı ile kendilerine ait olan DNA bağlanma bölgeleri boyunca, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır (Fávaro

ve Cagnon 2008; Lizotte ve ark. 2009). 17α -östradiol hücre membranından geçerek, ER α ve ER β 'nın nükleer formuna bağlanmakta; bu reaksiyonun ya DNA üzerinde yerleşik östrojen duyarlı bölge (estrogen response element-ERE) olarak bilinen alana (Sieck 2001). Fos/jun heterodimerlerine bağlanarak sözü edilen transkripsiyon etkisini göstermektedir. *Genomik* olarak adlandırılan bu yol yavaş fizyolojik etki göstermektedir (Choudhry ve ark. 2006; Lavery ve McEwan 2005; Choudhry ve McEwan 2004; Lavery ve McEwan 2006; Teng ve ark. 2008). Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, ovaryal östradiyolün salınmasının inhibisyonu, meme dokusunun ve endometriyumun ve myometriyumun büyümesinin uyarılması, yağ depolanmasının artması ve kemikte kalsiyum tutulmasının artması gibi durumlarda genomik yolun etkili olduğu bilinmektedir.

Non-genomik yolla ise östrojen çeşitli hücre tiplerinde endotelial hücrelerde vazorelaksasyon, sinir hücrelerinde nöroproteksiyon (sinir hücrelerini koruyucu etki) hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu, kemik dokunun korunması, ve erkeklerde sperm motilitesi gibi hızlı etkileri indüklemektedir. Östrojenin aktivitesinin bu yolunun reproduktif organogenez ve fertilité potansiyeli açısından kritik öneme sahip olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Pedram ve ark. 2014) Östrojen non-genomik etkisini hücre tipine özel PLC/protein kinaz C, SRC/ hücre dışında aktive edilmiş kinaz (ERK, extracellular activated kinase), fosfatidil- inositol 3 kinaz (PI3K)/AKT, p38/mitogen activated protein kinase (MAPK), Janus kinase/signal transducer and activators of transcription (JAK-STAT), p-21-activated kinase-1, casein kinase I- γ 2, ve RhoA/ROCK2/moesin 46 gibi sinyalizan yollar aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Prokai ve Simpkins 2007; Pedram ve ark. 2014)

2.4.2.2. Fizyolojik etkileri

Östrojenler iki cinsten de çeşitli organ sistemlerini hedef alsalar da kadın reproduktif sistemindeki rolleri daha çok araştırılmıştır. E2 reproduktif sistemin gelişimini, matürasyonunu ve fonksiyonunu düzenlemektedir (Knobil ve Neill 2006; Rosenfeld ve ark. 2001; Drummond 2006). Overde granuloza hücrelerinden salgılanımı desteklemekte, gonadotropin reseptör ekspresyonunu arttırarak steroid hormon sentezini arttırmakta ve granuloza hücre apoptozunu engellemektedir. Büyüyen foliküllerin artan miktarda ürettiği ve ovulasyonla tepe noktasına ulaşan E2, endometriyumdaki rejenerasyon ve epitelyal hücre proliferasyonundan, uterusun

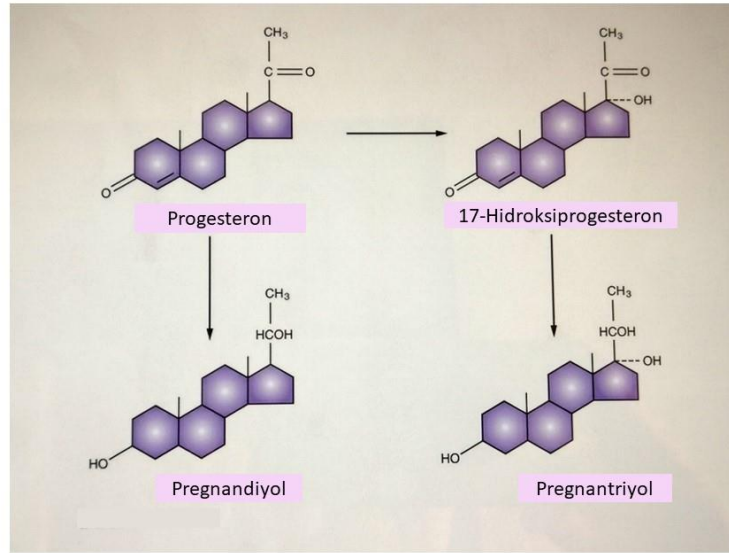
hiperemisinden(kanlanmasından), sıvı alımından, lökositlerin rekrutmanından ve endometriyumun progesterona hassas hale getirilmesinden (sensitizasyon) sorumludur (Groothuis ve ark. 2007). Ovulasyondan sonra E2 korpus luteumdan progesteronla beraber salgılanmaktadır. Luteal fazda bu hormonların ikisinin birden salgılanması endometriyumun reseptivite aralığını belirlemektedir (Paulson 2011). E2 vajinada, epitel hücrelerinin proliferasyonunu, stratifikasyon (çok katlı hale gelmesi) ve konifikasyonunu (hücre sıralarının konileşmesi) siklik olarak düzenlemektedir. Meme dokusunda da puberte döneminde meme bezi içinde duktal epitel (süt kanallarındaki epitel hücrelerinin) proliferasyonuna katkı sağlamaktadır (Shyamala 1997).

Östrojen hipofiz ile hipotalamus arasında negatif feedback'le menstrual siklusu yöneten gonadotropin ve GnRH salgılanmasını düzenlemektedir (Clarke ve ark. 2012). Yapılan çalışmaların çoğu östrojenin ovulasyon ve reproduktif davranış biçimi açısından hipotalamusa etkileri konusunda yoğunlaşmış olsa da östrojenlerin reproduktif fonksiyon dışında beyinde özellikle öğrenme ve hafıza, duygu ve duygudurum, motor koordinasyon ve ağrı duyarlılığı açısından önemli olan bölgelerde etkili olduğu gözlenmiştir Östrojenler hücresel düzeyde Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor; EGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) yapımı ve salınımının kontrolü, Anti-apoptotik protein yapımı, damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) oluşturulması ve aktivasyonu, doğal öldürücü hücre (NK) yüzey antijenlerinin kontrolü gibi bir çok fonksiyon gerçekleştirmektedir(MCEwen 1999).

2.4.3. Progesteron

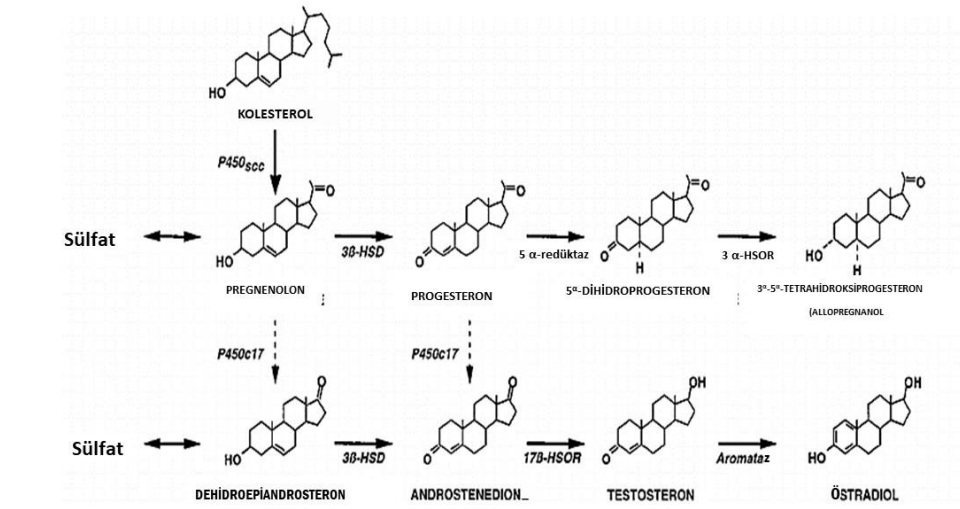
Progesteron bir pregnan steroidi olup pregn-4-en-3,20-diyon olarak da adlandırılmaktadır. Dördüncü ve beşinci karbon arasında çift bağ vardır. Üçüncü ve 20. karbonlarında 2 keton grubu taşımaktadır (Elks 2014). Progesteron endojen bir steroittir ve menstrüel siklus, gebelik ve embriyogeneze rol oynayan bir seks hormonudur. Progestajen diye adlandırılan steroid grubunun majör hormonudur. Vücutta bir dizi önemli fonksiyonu vardır. Seks hormonları ve kortikosteroidler gibi diğer endojen hormonların üretiminde önemli bir metabolik aracı; beyin fonksiyonlarında önemli rol alan bir nörosteroidtir. Progesteron östrojenle beraber siklik aktiviteyi düzenlemekte, uterusu gebeliğe hazırlamakta, implantasyon, gebeliğin sürdürülmesi ve meme bezlerinin gelişiminde önemli roller üstlenmektedir. Overde korpus luteumdan, gebelerde plasentadan ve az miktarda adrenal, beyin ve yağ dokusundan salgılanmaktadır. Gebe

olmayan kadında steroidlerin progesterona dönüşmesi periferde gerçekleşmemektedir. Preovulatuvar fazda üretim hacmi günde 1 mg. dan azdır. Luteal dönemde ise üretim günde 20-30 mg'a çıkmaktadır. Gebe kadın plasentasında termde günde 250 mg progesteron üretilmektedir. Çocuklarda ve postmenopozal kadınlarda progesteron seviyesi çok düşüktür. Progesteron etkilerini progesteron reseptörlerine (PR) bağlanarak göstermektedir. Progesteronun östrojenlerin varlığında bir çok fizyolojik etkisinin güçlendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Östrojenler ER aracılığıyla PR ekspresyonunu indüklemektedir (Kastner ve ark. 1990). *Pregnandiyol* ve *Pregnantriylol* progesteronun metabolitleri olup idrarla atılmaktadır (Hugh ve ark. 2020).



Şekil 2-4: Progesteronlar

(Hugh 2020)



Şekil 2-5: Sinir sisteminde steroid sentezi ve metabolizması

(Schumacher ve Akwa 2000)

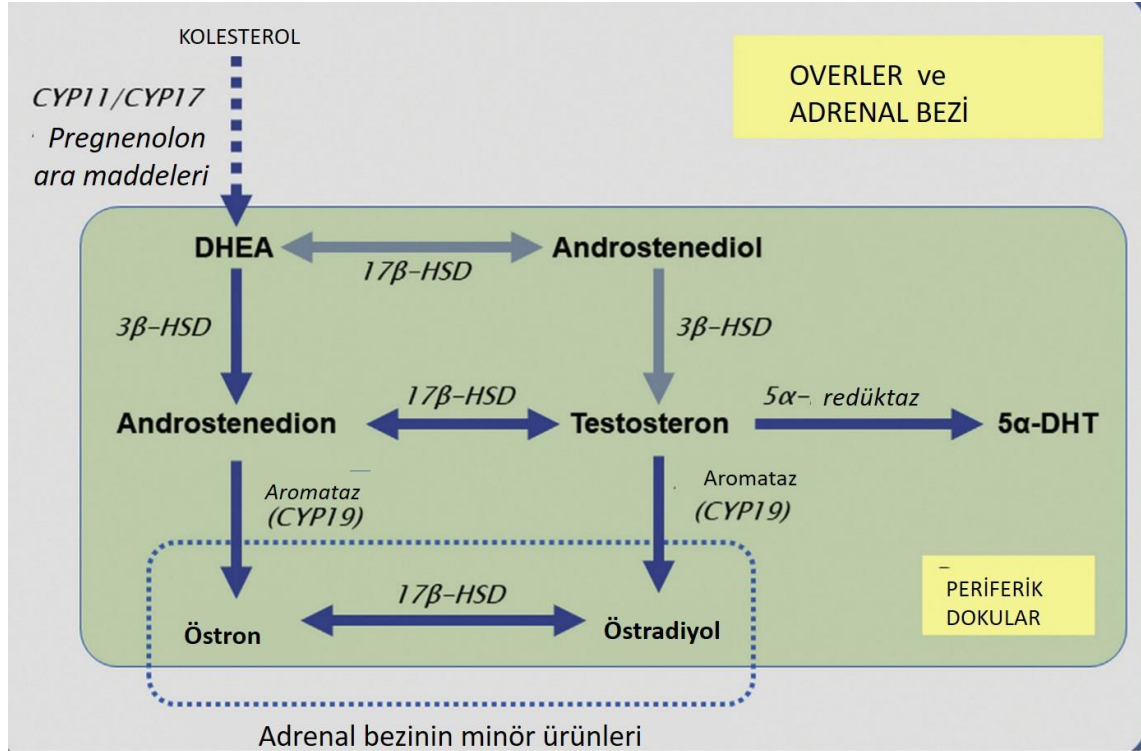
2.4.4. Androjenler

Dolaşımda bulunan androjenlerin kaynağı, adrenokortikotrop ve lüteinizan hormonlara yanıt olarak üretildikleri overler ve adrenal bezlerdir. Aynı zamanda periferik dokularda da sentezlenebilmektedirler. Temel androjenik steroidler; testosteron (T), androstenediyon, dihidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve dihidrotestosterondur (DHT).

Overlerden günde 1-2 mg DHEA ve 1-3.5 mg androstenediyon, adrenalde ise 7-14 mg DHEAS, 3-4 mg DHEA ve 1-1.5 mg androstenediyon salgılanmaktadır (Longcope 1986) Over ve adrenal bezinin salgıladığı günlük toplam testosteron üretimi kabaca 0,1-0,4 mg. dır (Burger 2002) Over günde 0,06-0,4 mg estradiol üretmektedir (Baird ve Fraser 1974) Reprodüktif dönemde androjenler östrojenlerden daha fazla üretilmektedir (Traish ve Vignozzi 2018).

Androjenik potansiyeli belirleyen temel steroid hormon testosterondur. Testosteronun yaklaşık %50'si androstenediyonun periferik aromatisasyonu sonucu oluşurken, geriye kalan testosteron adrenal bezler ve overlerin ortak ve eşit katkısıyla oluşur. Ancak, adet döngüsünün ortalarında overlerin katkısı %10–15 civarında artar.

(Davison ve ark. 2005; Burger 2002) En potent androjenler 5- α -redüktaz enziminin deri, yağ dokusu ve piloseböz doku (kıldibi ve yağ bezeleriyle ilgili) gibi periferik dokularda steroidlere etki etmesi sonucunda üretilmektedir. 11-hidroksiandrostenedion 11-ketotestosteronun öncülüdür (Pretorius ve ark. 2017). 11-ketotestosteron 5 α -redüktazla periferik dokularda 11-ketodihidrotestosterona (11KDHT) dönüştürülmektedir.



Şekil 2-6: Androjen sentezi

(Traish ve Vignozzi 2018)

Adrenalde sentezlenen major androjen DHEA'dır. Burada kolesterolden CYP11 ve CYP17 enzimleri aracılığıyla oluşturulmaktadır. Testosteron overde ve adrenalde kolesterolden, periferik dokularda ise dolaşımdaki DHEA'dan sentezlenmektedir. Testosteron ve androstenediyon E2 ve E1 için gerekli öncülerdir. Östrojenler adrenal bezinin minör ürünleridir. Androstenediyon aromataz enzimiyle E1'e dönüştürülürken, E2 ile E1 arasındaki değişim 17 β -HSD aracılığıyla sağlanmaktadır. 5 α -DHT hedef dokularda testosteronun 5 α -redüktaz ile indirgenmesi sonucunda oluşmaktadır. Major sentez yolları mavi, minor yollar gri oklar ile gösterilmiştir. Testosteron, 5 α -redüktaz ile daha potent androjen olan DHT'a veya aromataz aktivitesi ile östrojene dönüşür. Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı (%97–99) bağlıdır. Yüzde 66'sı seks

hormonu bağlayan globulinlere (SHBG), yüzde 33'ü ise daha az güçlü bir bağla albümine bağlıdır. Geri kalan % 1-3 testosteron kanda serbest olarak dolaşmaktadır ve hedef organlarda hücrel reseptörlere bağlanabilmektedir. Serbest testosteron ve globuline bağlı testosteron testosteronun biyoaktif formları olmaktadır. Kadınlarda biyoaktif testosteron nanomolar- mikromolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Rivera-Woll ve ark. 2004). Reprodüktif dönemde kadınlarda testosteron seviyeleri siklus boyunca dalgalanmalar göstermekte, siklus ortasında zirveye ulaşmaktadır. Gün içinde de erken sabah saatlerinde yükselmeye başlayarak dalgalanmalar göstermektedir. Bu safhadaki kadınlarda dolaşımdaki testosteronun %25'i overden, % 25'i adrenalenden, geri kalanı ise periferik dokudan kaynaklanmaktadır (Storbeck ve ark. 2013).

Postmenopozal dönemde ise testosteronun çoğu adrenal kaynaklıdır (Vermeulen 1983) Androjen seviyesindeki düşüşün menopoza mı yoksa yaşlanmaya mı bağlı olduğunu anlamak güçtür. 20-45 yaşları arasında kan androjenlerinde anlamlı azalmalar olmaktadır. Kırklı yaşların ortalarına gelindiğinde, total testosteron seviyesi önceki düzeyinin yaklaşık yarısına inmekte ve ilerleyen yaşla birlikte daha da düşmektedir. Kadınlarda SHBG seviyesi de yaşla birlikte azaldığından, serbest testosteron seviyesinde anlamlı bir düşme gözlenmeyebilir. Kırklı yaşların ortalarına gelindiğinde, total testosteron seviyesi önceki düzeyinin yaklaşık yarısına iner ve ilerleyen yaşla birlikte daha da düşer (Haring ve ark. 2012) Androjen seviyelerindeki düşüş ileri yaşlarda daha yavaş bir hızla artmaya devam etmekte ve 60' lı yaşların ortasında total ve serbest testosteron, 70 yaş civarında androstenediyon ve 70li yaşların ortalarında DHEAS minimum seviyeye ulaşmaktadır (Davison ve ark. 2005; Korkidakis ve Reid 2017).

Testosteron (T) ve diğer androjenler etkilerini androjen reseptörleri (AR) üzerinden gösterir. İnsan AR geni, sistin, adenin ve guanin (GGC ve CAG) tekrarı içeren iki kısa kol içerir. Birçok çalışma, bu tekrarların AR fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Yücel ve ark. 2017). DHT and 11KDHT (AR) üzerinden önemli androjen aktivitesi göstermektedirler (Storbeck ve ark. 2013).

DHEA reseptörü olmadığı halde DHEA'nın nasıl etkilediği bilinmemektedir (Traish ve ark. 2011).

Androjenler plasma membranındaki ve nukleustaki AR'ler üzerinden bir çok fonksiyon gerçekleştirmektedir. Beyinde cinsel arzuyu arttırarak cinsel performansa katkıda bulunmaktadır. Kemik büyümesini özellikle süngersi kemik volümünü kontrol

ederek düzenlemekte, pankreastan insülin salınımını desteklemekte, uterusu özellikle servikal yeniden yapılanmayı ve miyometriyal kontraktiliteyi (kasılabilirlik) modifiye ederek doğumu regüle etmekte, overde normal foliküler gelişimi desteklemektedir. Meme bezlerinin gelişimine fazla bir etkisi olmamakla beraber meme kanserinde AR/ER oranı düşükse kanser gelişimini yavaşlatmaktadır (Hammes ve Levin 2019). Kıldibi ve yağ bezlerini etkilemektedir.

Androjenlerin kadın organizmasında kanıtlanmış etkileri şunlardır:

- Adrenarş ve pubertede aksiller ve pubik kıllanma
- Adrenarş ve pubertede yağ bezlerinin stimülasyonu
- Kemik sağlığı
- Seksüalite

Kanıtlanmamış Etkiler:

- Davranış damgalanması prenatal ya da erken postnatal dönemde
- Ruh hali ve davranışa etkiler
- Kognisyona etki
- Bazı dokularda E2 nin fizyolojik konsantrasyonunu antagoneze etmek

(Hodgson ve Braunstein 2006; Dokras 2008).

2.4.4.1. Androjenlerin kadın genitoüriner dokularına etkisi

Kadında tüm genitoüriner sistem boyunca androjen reseptörleri (AR) bulunmaktadır (Traish ve Vignozzi 2018). Androjenler hedef dokularda hücre büyümesi, müsin salgılanması, kollajen metabolizması, kanlanma artışı (Sarrel 1998) ve nörotransmitter sentezi gibi spesifik etkilere yol açmaktadır. Bu etkiler östrojenlerle beraber olabileceği gibi bağımsız olarak da gerçekleşmektedir (Fernandes ve ark. 2016). Vajinada östrojenlerle beraber epitel hücrelerin proliferasyonunu sağlamakta, vaginal kan akımını düzenlemektedir.

ER'ler tüm kadın genital sisteminde özellikle de vajinanın epitel, stroma ve düz kaslarında eksprese olurken, AR'ler ise kadın genitoüriner sisteminde özellikle ürogenital sinüsten türemiş olan mesane, üretra, distal vagina ve klitoriste yoğunlaşmaktadır (Simon ve ark. 2018; Comeglio ve Cellai 2016). Vajina, ARleri mukoza, submukoza, stroma, düz

kas tabakası ve endotelyum gibi tüm vajinal kompartmanlarda bulunduğundan androjenlerin doğrudan etkisine açık bir hedef organdır (Cellai ve Di Stasi 2021).

Klitoris/vulva/labialda epidermis ve dermiste ER ve AR gösterilmişse de vulvanın AR oranı vajinayla karşılaştırıldığında daha fazladır (Hodgins ve ark. 1998). Klitoris menopoza boyunca da androjene bağımlı olarak kalmaktadır. Kadınlarda aşırı androjen üretimi klitoris hipertrofisine yol açmaktadır (Tagatz ve ark. 1979). Ancak bu kadar androjen bağımlı klitorisde bile östrojen fonksiyonel açıdan önemlidir. Sağlıklı premenopozal kadınlarda bazal klitoral volüm ve kan akımı menstrüel siklus süresince değişkenlik göstermektedir. Cinsel uyarı yokken E2 seviyesi klitoral volümle doğru, vasküler dirençle ters orantılıdır (Battaglia ve ark. 2008). Bu seksüel uyarılma esnasında klitorisin vasküler duyarlılığı açısından önemli olan moleküler sinyal yollarının korunması için hem östradiyolün hem de testosteronun gerekli olduğunu göstermektedir (Comeglio ve Cellai 2016).

2.5. Cinsellik

Kadın cinsel yanıtı anatomik, psikolojik, fizyolojik, hormonal ve sosyal bir çok bileşeni içeren ve bir çok sistemin katıldığı çok yönlü bir süreçtir (Reid ve ark. 2014). Seksüel davranış Merkezi Sinir Sisteminde hem hipotalamus, beyin sapı ve medulla spinalis gibi subkortikal yapılar hem de beyin çeşitli kortikal bölgeleri tarafından regüle edilmektedir. Adrenerjik, kolinerjik ve diğer nöropeptitlerin katkılarının olma ihtimali olsa da merkezde dopaminerjik ve serotonerjik sistemler önemli rol oynamaktadır (Calabrò ve ark. 2019). Cinsel arzu, uyarılma ve orgazm santral ve periferik düzeylerde işleyen somatik ve otonom sinir sisteminin hala tam olarak anlaşılamamış karmaşık etkileşimlerinin aracılık ettiği süreçlerdir.

2.5.1. Arzunun biyolojisi

Testosteron kadın seksüel fonksiyonunda hayati bir hormondur. Serbest testosteron santral ve periferik olarak normal seksüel yanıt ve istek için gerekli ana reseptörleri etkilemektedir. Santral olarak arzuyu yükseltirken periferik olarak vulva ve vajinada uyarılmayı kolaylaştırmak için kan akımını ve lubrikasyonu optimize etmektedir (Traish ve ark. 2007). Seksüel istek ve yanıtı santral ve periferik olarak destekleyen diğer hayati hormon ise östrojendir (Cappelletti ve Wallen 2016). Östradiyol de testosteron gibi santralde cinsel arzuyu ve periferde de vulva ve vajinadaki kanlanmayı, lubrikasyonu ve uyarılmayı arttırmaktadır (Redmond 1999).

Nitrikoksit (NO) seksüel yanıtı etkileyen bir kemotaktik ajandır. Tüm vücutta vazodilatatör etkisi olan NO vulva ve vajinanın kanlanma ve lubrikasyonunun artmasını kolaylaştırmaktadır. Seksüel organların kanlanması ve lubrikasyonunun optimizasyonu uyarılma cevabını arttırarak zevki arttırmaktadır. Bunun da dolaylı yoldan cinsel isteği artırma potansiyeli vardır.

Nörotransmitterler bir nörondan diğerine sinyal ileten kimyasal ulaklardır. Dopamin, norepinefrin ve serotonin limbik sistemin normal cinsel sağlık için hayati olan cinsel arzuya ilintili merkezde etkili üç önemli nörotransmitterdir (Pfaus 2009). Cinsel arzunun düzenlenmesinin uyarıcı ve inhibe edici nöronlar arasında dengelenen dinamik bir nöroendokrin süreç olduğu düşünülmektedir. Uyarıcı nörotransmitterler norepinefrin, östrojen, progesteron ve testosteron, inhibe edenler doyumunu düzenleyen serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), prolaktin ve cinsel ödüllere aracılık eden opioitlerdir. Diğer santral etkili bir ajan da paraventriküler hipotalamus ve limbik bölgede bulunan, dikkat ve arzuyu uyaran bir nöropeptit olan α -melanokortinstimulan hormondur. Arzunun azalması ödül yollarının artmış inhibitör aktivitesine ya da azalan uyarıcı aktiviteye bağlı olabilmektedir (Pfaus 2009; Kingsberg ve ark. 2015).

Dopamin beyinde zevki ve ödül yollarını olumlu yönde etkilemektedir. Arzu içeren cinsel aktivite her şey yolunda gittiğinde tatminle ödüllendirilen zevk veren bir aktivitedir. Böylelikle artan dopamin seviyesi cinsel arzuyu arttıracaktır (Segraves ve ark. 2001). Norepinefrin de cinsel arzu için başka bir önemli nörotransmitter olup motivasyonla ilgilidir. Seksüel uyarılma ve orgazmda yükseldiği gösterilmiştir. Ki bunlar cinsel arzuyu olumlu etkileyen motive edici faktörlerdir (Meston ve McCall 2007). Serotonin cinsel arzuyu inhibe eden bir nörotransmitterdir. Seksüel inhibisyon döneminde ve uyarıcı sistemleri kısıtlamak için aktive olmaktadır (Pfaus 2009) İnhibitör yollar için anahtar nöromodulatörler serotonininden başka opioitler ve endokannabinoidlerdir. Serotonerjik aktivite arttıkça norepinefrin ve dopaminin uyarıcı etkisini zayıflatmaktadır. Düşük cinsel arzu hipofonksiyonel eksitasyon/uyarı, hiperfonksiyonel inhibisyon ya da ikisinin kombinasyonu gibi uyarıcı ve inhibitor proseslerin dengesizliği sonucu oluşabilmektedir (Kingsberg ve ark. 2015). Cinsel arzu ve ilgide fonksiyon bozukluğu SSRI (selektif serotonin reuptake inhibitörü) gibi serotonin salınımını arttıran ya da antipsikotikler gibi dopamin salınımını engelleyen droglara bağlı olabilmektedir. Ödül devresi prefrontal korteksi limbik emosyonel alanlar, bazal

gangliyonlar vb ve hipotalamus gibi ana beyin bölgeleriyle bağlamaktadır (Stahl 2010). Hipotalamustaki dopaminerjik sistemin hipotalamusa bağlı olan limbik sistem, talamusun mediyal preoptik bölgesi, amigdal, tegmentum, anterior singulat korteks ve medial frontal korteks gibi beynin başka bölgelerini de tetiklediği varsayılmaktadır (Lamont 2012). Cinsel uyarılma beyin ile lokal genital stimülasyon arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır. Uygun kan akımı ile klitorisin korporal dokusu, vestibüler bezler ve üretranın etrafındaki süngersi spongios doku kanla dolarak şişmektedir. Pelvik sinir uyarılması klitoral düz kaslarda ve arteriyel düz kaslarda gevşemeye yol açarak klitoris şişmesi ve protrüzyonu ile sonuçlanmaktadır (Buster ve ark. 2011). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü, nitrik oksit, lokal prostaglandin ve vazoaaktif intestinal peptit gibi bir çok vasküler ya da düz kas gevşetici etkisi olan ajanlar cinsel fonksiyon bozukluğunda kullanılabilir (Allahdadi ve ark. 2009). Norepinefrin sistemi uyarılmayı kalp atış hızında artış ve kan basıncında yükselme ile başlatmaktadır. Seks steroidleri dopamin, oksitosin, opioitler, γ -aminobütirik asit ve adrenerjik reseptörlere bağlanabilir. Hedef cinsel organlara artan kan akışı ve akabinde bu şişkin dokulardaki müsküler relaksasyon nöral, sempatik ve parasempatik sistemlerin santral ve periferik etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Seksüel stimülasyondan sonra klitorisin hemodinamiği otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Uyarılma esnasında vajinal orifisin iki yanında yer alan Bartholin bezleri mukus salgılamaktadır. Mukus ve vajinal salgı cinsel ilişkiyi kolaylaştıracak olan kayganlığı sağlamaktadır. Uyarılma safhasında kalp ve solunum hızlanmakta, kan basıncı yükselmektedir. Ciltteki vazokonjesyon (özellikle göğüs ve boyunda) orgazmdan hemen sonra kaybolacak olan seksüel kızarmaya yol açmaktadır. Plato evresinin sonucu olan orgazm anüs ve primer cinsel organların etrafında bulunan alt pelvik kaslarda ritmik kasılmalarla ve öforik bir his ile karakterizedir. Orgazm basit bir fiziksel bir süreç olarak değerlendirilmemelidir; bozukluğu kişinin hayat kalitesini ve psikolojisini ciddi olarak etkilemektedir. Bütün bu süreçte katılımcılarda herhangi bir değişiklik olması cinsel disfonksiyona yol açabilmektedir (Calabrò ve ark. 2019).

2.5.2. Cinsel İşlevlerin Fizyolojisi

Masters and Kaplan'ın çığır açan çalışmaları sonucunda, her iki sekste de cinsel yanıt genellikle uyarılma, plato, orgazm ve çözülme olarak 4 fazlı bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Masters ve Johnson 1966; Kaplan 1969).

1. Uyarılma evresi: Bedensel ya da psikolojik uyarılarla ortaya çıkabilen, cinsel uyarının süre ve yoğunluğuna göre şiddeti, devam etme süresi değişebilen vasokonjesyon ve myotoni ile karakterize olarak tariflenmektedir. Erkeklerde penil ereksiyon, kadında lubrikasyon bu devrede olmaktadır.
2. Plato evresi: Cinsel uyarıların devam etmesi ve artması ile bu evre başlamaktadır ve cinsel heyecan, haz duygusu ve cinsel gerilim giderek artarak kişiyi orgazm evresine ulaştırmaktadır.
3. Doyum- orgazm evresi: Süre açısından en kısa ama cinsel hazzın en fazla olduğu evredir. Perine kaslarında ritmik kasılmalar olmaktadır. Cinsel hazzın doruk noktasıdır.
4. Gevşeme-çözülme evresi: önceki evrelerde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin sırayla eski durumuna döndüğü en son evredir. Bu dönemde erkeklerde yeniden uyarılma için refrakter bir dönem varken kadınlar cinsel uyarılar devam ederse yeniden plato ve orgazm evresine girebilmektedirler

(Calabrò ve ark. 2019.)

2.5.3. Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

Endokrin, nöral ya da vasküler cevapta yaşlanma, hastalık, cerrahi ya da alınan ilaçlardan kaynaklanan kopukluk seksüel disfonksiyonla sonuçlanabilmektedir. Bu ise hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir (Jayne ve ark. 2017). Kadınlarda sağlıklı cinsel fonksiyon somatik, psikososyal ve nörobiyolojik faktörlerin etkileşimine bağlı olup bunlardan her hangi birindeki aksaklık cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. En sık rastlanan cinsel işlev bozukluğu hipoaktif cinsel arzu bozukluğudur. (HSDD, hypoactive sexual desire disorder) (Kingsberg ve ark. 2015).

Amerikan Psikiyatri Derneği tanı ve istatistik manuelinde (the Diagnostical and Statistical Manual of the American Psychiatric Association-Edition IV-Text Revision (2000; DSM-IVTR), hipoaktif cinsel istek bozukluğu (hypoactive sexual desire disorder (HSDD)) seksüel aktivite istek ya da fantazisinin sürekli ya da tekrarlayıcı olarak eksikliği yokluğu olarak tanımlanmaktadır.

Seksüel disfonksiyon şu şekilde sınıflanmaktadır:

I. *Cinsel Arzu bozukluğu*- 1. Hipoaktif cinsel arzu bozukluğu (hypoactive sexual

desire disorder, HSDD)

2. Cinsel tiksinti bozukluğu

II. Cinsel uyarılma bozukluğu

III. Orgazm bozukluğu

IV. Cinsel ağrı bozukluğu - 1. Disparoni

2. Vajinismus

3. Nonkoital cinsel ağrı bozukluğu (Basson ve ark. 2000)

Kadın cinsel işlev bozuklukları DSM-5’de cinsel ilgi/uyarılma bozukluğu, cinsel organlarda-pelviste ağrı/ içe girme bozukluğu ve orgazm bozukluğu olarak üç temel başlığa indirilmiştir. Kadın cinsel işlev bozukluğu, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nda (DSM-5; APA 2013) cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme gibi cinsel işlev alanlarındaki bir ya da birden fazla bozulma ve bu bozulmaların yol açtığı belirgin düzeyde öznel sıkıntı olarak tanımlanmaktadır (Durna ve ark 2020; APA 2000; APA 2013).

Kadın cinsel fonksiyonunu değerlendirmede; “Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği, Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi, Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi, Seksüel Fonksiyon Anketi, Kısaltılmış Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi Formu, Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi, Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, Florida Cinsel Öykü Ölçeği, Cinsel Fonksiyonda Değişim Anketi ve Derogatis Cinsel Fonksiyon Kişisel Görüşme Formu” gibi birçok ölçek kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalara göre klimakterik dönemde en fazla Female Sexual Function Index (FSFI)- Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi tercih edilmektedir (Karakuş ve Yanikkerem 2016).

2.6. Menopoz

Ülkemizde ortalama menopoz yaşı 46,7’dir. Günümüzde teknolojik gelişmeler ve tıbbın ilerlemesi insanın yaşam kalitesini artırmış ve beklenen yaşam süresini uzatmıştır. Kadınlar yaşamlarının yaklaşık üçte birini menopoz sonrası dönemde geçirmektedirler. (Bakanlığı, T. S.; 1994).

Menopoz kadın yaşamında üreme yetisinin bittiğini gösteren bir dönüm noktasıdır. Kadınlarda yaşlanmaya bağlı adet kanamalarının bittiği tarih boyunca bilinse de ilk kez 1952 de Block yumurtalıklardaki foliküllerin dramatik azalışını, buna bağlı olarak hem germ hücrelerinin hem de hormon salgılayan hücrelerin kaybının menstrüel fonsiyon kaybına yol açtığını gösteren çalışmasını yayınlamıştır (Hall 2015; Block 1952).

Menopoz retrospektif olarak son adetin üstünden bir yıl geçtikten sonra tanımlanmaktadır. Eğitim, meslek, ırk, yaşam biçimi, doğum sayısı gibi bir çok faktör doğal menopoz yaşını belirlese de menopoz yaşının en önemli göstergesi aile öyküsüdür. (Gold 2011). Çeşitli çalışmalarda menopoz yaşının %44-85 oranında herediter olduğu gösterilmiştir. Hormonal regülasyon, DNA tamiri ve immün sistemle ilgili en az 17 genin doğal menopoz yaşıyla alakalı olduğu gösterilmiştir (Block 1952).

Reprodüktif yaşlanma kademeli bir süreçtir ve son adet tarihinden (SAT) yıllar önce başlamaktadır. Üç dönemden oluşmaktadır (Hall 2015):

1. Reprodüktif yeterlilik ve gonadal hormon salgılanmasının devam ettirilebilmesi için hipotalamus, hipofiz ve overdeki kompensatuvar değişikliklerin olduğu başlangıç dönemi,
2. Folikül gelişimi, ovaryal sekresyon ve buna bağlı semptomatolojinin belirgin değişiklik gösterdiği SAT ile sonlanan ikinci dönem,
3. Stabil ve az miktarda over hormonu salgılanan postmenopozal dönem

2.6.1. Menopozal Endokrinoloji

Kadınlarda reprodüktif yaşlanma esas olarak over foliküllerinin progresif ve giderek hızlanan kaybına bağlıdır. Buna bağlı olarak overlerden salgılanan İnhibinB sekresyonunun azalması FSH feedback'inin de kaybına yol açmaktadır. Over içinde AMH'nın (anti müllerian hormon) düşük düzeyde olması FSH'a bağlı folikül büyümesini ve östrojen sentez ve sekresyonunu arttırmaktadır. Daha çok folikül kaybında ise bu kompensatuvar mekanizmalar işe yaramaz, folikül gelişimi öngörülemez bir hale gelmektedir. Daha sonra postmenopozal dönemde östradiyol seviyesi çok düşük düzeylerde stabilize olmaktadır. Erken reprodüktif yaşamda overde büyüyen foliküllerin sayısı overdeki toplam foliküllerin sayısıyla oldukça yüksek oranda ilişkilidir. Ancak 30-35 yaşlarında büyüyen foliküllerin oranı artmaya başlamaktadır (Bentzen ve ark. 2013; Gougeon ve ark. 1994; Gougeon 1998).

Folikül kaybı sonunda overde 100-1000 sessiz folikül kalana kadar devam ederek reprodüktif siklusların sonuna ulaşılmaktadır (Gosden ve Faddy 1994). Yaşa bağlı olarak oosit kalitesinde bozulmaya paralel olarak fertilizasyon ve konsepsiyon oranlarında düşme ve gebelik kayıplarında artış gözlenmektedir. Kemoterapi, radyasyon, sigara oosit

ve/ya granuloza hücrelerine hasar verme suretiyle folikül kaybını hızlandıran faktörlerdir (Soleimani ve ark. 2011; Mattison ve ark. 1983; Cramer ve Xu 1996; Gold ve ark. 2001).

Over yaşlanmasının en erken hormonal göstergesi granuloza hücre sayısı markeri olan İnhibin B'nin azalmasına bağlı olarak FSH'nin selektif olarak yükselmesidir. Over fonksiyonu daha da azalınca ve sikluslar kesilince GnRH salgılanım frekansı sıklaşmaktadır (Gill ve Lavoie 2002). Östrojen düştükçe hem GnRH hem de gonadotropin cevabında artış olmaktadır (Gill ve ark. 2002; Shaw ve ark. 2010). Otopsi çalışmaları postmenopozda mediobazal hipotalamusta GnRH ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir (Rance ve ark. 1996). Bu etkinin nörokinin B ve kisspeptin gibi stimulan nöropeptitlerin artışına ve dinorfin gibi inhibitor nöropeptitlerin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Rance ve ark. 2010). Nihayet postmenopozal dönemde LH ve FSH'nin yarılanma ömründe artış görülmektedir. Bunların sonucunda SAT'den (son adet tarihi) sonraki ilk yıllarda over steroid ve peptitlerindeki düşüş FSH'da 15 LH'da 10 kat artışa sebep olmaktadır (Sharpless ve ark. 1999; Wide ve ark. 2009; Hall 2004).

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda yaşlı farelerden alınan overler genç ovariyektomize farelere nakledildiğinde folikülogenez ve ovulasyonun tekrar başladığı gözlenmiştir. Bu da yaşlanmaya bağlı reproduktif bozukluğa santral bir katkının olduğunu göstermektedir (Krohn 1962).

Genç ve yaşlı postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar hipotalamus ve hipofizdeki yaşlanmaya bağlı değişikliklerin steroid feedback kaybından bağımsız kompleks etkiler sonucunda oluştuğunu göstermiştir. Menopozdan sonra kadınlarda 50-75 yaşları arasında LH ve FSH seviyelerinde yüzde 30-40'luk bir düşüş olmaktadır (Hall 2004; Santoro ve ark. 1998).

Bu gonadotropin değişiklikleri GnRH sekresyon pulse frekansındaki % 22 lik azalmaya bağlıdır (Hall ve ark. 2000). Bu kaybın bir miktarı GnRH'nin total salgılanımındaki %14 lük bir artışla kapatılmaktadır (Gill ve ark. 2002) Ayrıca hipofizin GnRHya yanıt olarak salgıladığı LH ve FSH'da da % 30'luk bir düşüş görülmektedir (Shaw ve ark. 2010).

Yaşlı postmenopozal kadınlarda daha gençlere göre hipotalamik düzeydeki östrojen feedback mekanizması değişmeden kalmaktadır. Az miktarda östrojen verildiğinde LH ve FSH düzeylerinde anlamlı artışa ve GnRH'da da paralel olarak salınım frekansını etkilemeksizin anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır. Progesteron da

eklenirse GnRH frekansında azalmayla birlikte GnRH'nın total miktarı düşmektedir (Gill ve ark. 2002). Bu etkiler yaşlanma ile değişmemektedir. GnRH'ya LH yanıtındaki östrojen negatif feedback'i yaşlanmayla değişmezken FSH yanıtı zayıflamaktadır (Shaw 2010).

Diğer yandan östrojen pozitif feedback sensitivitesi ise yaşlanmayla beraber azalmaktadır (van Look ve ark. 1977; Fujimoto ve ark. 1996). Yapılan bir çalışmada menopoza geçiş süreci boyunca kadınların günlük idrar örnekleri alınarak bakılan hormon düzeylerinde LH piki ve progesteron artışı görülmezken geç foliküler fazda E2 piki görülmüştür (Weiss ve ark. 2004). Başka bir kontrollü klinik çalışmada steroid infüzyonu yapılarak erken ve geç foliküler faz oluşturulan genç ve yaşlı postmenopozal kadınlarda yaş yükseldikçe LH pikinin azaldığı görülmüştür (Shaw ve ark. 2011). Yaşlanmayla hipofizin GnRH'ya yanıtı azalmaktadır (Shaw ve ark. 2009).

Menopoz, tüm belirti ve bulgularıyla kadının hayatının genellikle ailevi ve/veya profesyonel olarak hala aktif olduğu bir döneminde gerçekleşmektedir. Kadınların kişisel ve sosyal hayatları bu dönemde ortaya çıkan hem duygudurum, hafıza, uyku, vücut formundaki önemli değişikliklerden dolayı hem de vazomotor ve ürogenital semptomların ortaya çıkmasıyla çok etkilenmektedir. Çalışmalar etnisite, coğrafi konum ve bireysel özelliklerin semptom prevalans ve derecesini etkilediğini göstermektedir. Reprodüktif dönem (premenopozal dönem) den postmenopozun birinci yılının sonuna dek süren *perimenopozal* dönem yıllarca sürebilmekte ve önemli biyolojik değişimler meydana getirmektedir (Monteleone ve ark. 2018).

STRAW'a (Stages of Reproductive Ageing Workshop, reprodüktif yaşlanmanın evrelendirilmesi çalıştay) göre perimenopoz 3 evreden oluşmaktadır:

- *Erken perimenopoz* adet düzensizlikleri ile karakterizedir.
- *Geç perimenopoz*, 60 günden uzun süren bir amenore ile başlayarak son adete kadar sürmektedir.
- *Erken postmenopoz*, SAT'den sonraki 1 yıldır (Harlow ve ark. 2012)

Perimenopoz seks hormon düzeylerinde belirgin dalgalanmalarla karakterizedir. Bu dalgalanmalar premenopozal dönemin foliküler ve luteal fazında görülenden çok daha büyüktür. Bu dalgalanmalar merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere yol

açarak menopozdaki kadınları en fazla rahatsız eden sıcak basması gibi şikayetlere yol açmaktadır (Woods ve ark. 2005).

Postmenopozal dönemde kesin östrojen yokluğuna bağlı ürogenital atrofi, cilt yaşlanması, osteoporoz gibi uzun vade sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Buna ek olarak androjen/östrojen oranının artması (Sutton-Tyrrell ve ark. 2010) ona eşzamanlı olarak artan insulin rezistansının da etkisiyle vücut yağ dağılımında merkeze doğru bir kayma ve buna bağlı metabolik değişimler gerçekleşmektedir (Barbieri ve ark. 1988).

Menopozal semptomlar çeşitli sistemlerde görülmektedir:

2.6.1.1. Merkez Sinir Sistemine bağlı semptomlar:

Over yetersizliğinden kaynaklanan nörobiyokimyasal değişikliklere bağlı olarak çeşitli MSS semptomları ortaya çıkmaktadır.

2.6.1.1.1. Vazomotor semptomlar

Vazomotor semptomlar menopozdaki kadınların %75'inde görülmektedir (Woods ve Mitchell 2005). Sıcak basması ve terlemeyi bazen titreme ve soğukluk hissi takip edebilmektedir. Gece ve gündüz birden ve nedensiz oluşan bu tipik belirtiler menopozun en sık görülen semptomları olmaktadır. SAT'den 2 yıl öncesinden başlayabilmekte, 1 yıl sonrasında pik yapmakta ve kadınların yarısında SAT'den sonra 4 yıl sürmektedir (Politi ve ark. 2008). Kadınların %12' sinde bu semptomlar 11-12 yıl devam edebilmektedir (Freeman ve ark. 2011). Konuyla ilgili bir çalışmada 65-79 yaşları arasındaki kadınların üçte birinde hala vazomotor semptomların görüldüğü bildirilmiştir (Zelege ve ark. 2016). Vazomotor semptomların erken başladığı kadınlarda bu semptomların postmenopozal dönemde ortalama 7,4 yıl gibi daha uzun süreler gözlemlendiği gösterilmiştir (Avis ve ark. 2015). r (Kravitz ve ark. 2015). Nokturnal sıcak basmaları genellikle uykunun ilk 4 saatinde görülmekte ve bu süreçte sık sık uyanmaya yol açmaktadır. Sonra gelişen REM (Rapid eye movement) uykusu sıcak basmalarını baskılamaktadır (Freedman ve Roehrs 2006).

Gonadotropinler ve östradiyoldeki farklılıklar, noradrenerjik ve serotoninerjik yolların fonksiyon değişiklikleri, ve hipotalamusun opioit tonusundaki değişiklik vazomotor semptomların ve takiben uyku bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Vazomotor semptomların termoregülasyondaki değişmelere bağlı oldukları düşünülmektedir (Freedman 2005). Menopoz vücudun termonötral zonunu azaltmakta

böylece vücudun merkezi sıcaklığındaki en küçük bir artış bile aşırı bir termoregülatuar reaksiyon ile periferik vazodilatasyon aracılığıyla ısı dağılımına ve terlemeye yol açabilmektedir (Rossmanith ve Ruebberdt 2009). Termoregülasyon katekolaminerjik ve/veya serotonerjik etki altında olan fonksiyonel elemanlarca sağlanmaktadır. Hipofiz bu sistemde termal enformasyonun integrasyonu ve termoregülatuar reaksiyonların kontrolünde belirleyici rol oynamaktadır (Boulant 2000). Perimenopozda hormonal sikluslar asenkronize olarak seks hormonlarında anormal yükselme ve düşmelere yol açmaktadır (Hale ve ark. 2009). Termoregülatuar disfonksiyon beynin bu asiklik olma haline uyum sağlayamayarak normalde termonötral zonu stabilize etmekle yükümlü olan noradrenerjik ve serotonerjik yolların fonksiyonundaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Rossmanith ve Ruebberdt 2009). Vazomotor şikayetler östrojen seviyesini dalgalandığı amenorelerde de sıkça görülmektedir (Hale ve ark. 2003). Vazomotor semptomların yavaş yavaş iyileşmesi beynin bu süreçte değişen nörotransmitter ve hormon konsantrasyonlarına yeniden uyum sağlaması sonucunda gerçekleşmektedir. Bunun süresi ise kişiye göre değişiklik göstermektedir. Başka bir teoriye göre preoptik termoregülatuar bölgede bulunan KDNy (kisspetin, nörokinin B, dinorfin) nöronları postmenopozda hipertrofiye uğrayarak MSS’de etkili bölgeye ısı sinyalini arttırmaktadır (Rance ve ark. 2013). Ağır seyreden vazomotor semptomların neden olduğu artmış kortizol düzeyleriyle ilişkili olduğu çalışmalar da bildirilmiştir. Menopozal geçiş döneminde ağır vazomotor semptomları olan kadınların hafif semptomları olan kadınlara göre idrar ve tükürük kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Woods ve ark. 2006). Vazomotor semptomların hipotalamus hipofiz adrenal eksenini aktive ederek kortizol salınımına yol açtığı, artan kortizolün katekolaminde, adrenalinde ve noradrenalinde artışa sebep olmasından dolayı ve bunun da vazodilatasyonla sonuçlandığı düşünülmektedir (Gibson ve ark. 2016).

2.6.1.1.2. Uyku bozuklukları

Bunlar arasında özellikle gece uyanmaları menopozal kadınların %40-60’ ında görülebilmektedir (Joffe ve ark. 2011) 8 yıl süren bir klinik çalışmada uyku bozukluğunun vazomotor semptomlardan kaynaklanabileceği üzerinde durulurken uyku EEG’si altta yatan sebebin REM ve non-REM uykudaki uyarılmışlık halinin değişmesi olabileceğini göstermiştir (Pien ve ark. 2008; Campbell ve ark. 2011). Ayrıca uyku

bozukluklarının kognitif yıkım riskini arttırdığına dair veriler ortaya çıkarılmıştır (Kerner ve Roose 2016).

Uyku bozukluklarının biyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber erken menopoza transisyonunun belirteci olan inhibin B'nin düşük seviyelerde olması geç menopozal transisyon ve postmenopozda uyku kalitesinin kötüleşmesiyle ilintili bulunmuştur (Freeman ve ark. 2007). Over yetersizliğini gösteren FSH'nin yüksek olmasının ise pre- ve perimenopozal kadınlarda kötü uyku kalitesiyle bağlantılı olduğu saptanmıştır (Kravitz ve ark. 2015). FSH seviyesinin hızlı yükselmesi huzursuz uyku ve non-REM uykuya yol açmaktadır (Bromberger ve ark. 2007). Postmenopozal kadınların premenopozal kadınlara göre melatonin salgılanımlarının daha az olduğu gösterilmiştir (Pines 2016). Bu menopozal kadınlarda sık görülen bir şikayet olan sabahları çok erken uyanmaya yol açabilmektedir (Epperson ve ark. 2013). Perimenopozda bir solunum stimülanı olan progesteronun seviyesinin düşmesi uyku apnesine neden olarak uyku bozukluğunu daha da ağırlaştırabilmektedir (Andersen ve ark. 2006).

2.6.1.1.3. Anksiyete ve depresyon

Menopozal geçiş döneminde kadınlar depresyon semptomlarının ortaya çıkabileceği kırılgan bir süreçten geçmektedirler. Çeşitli çalışmalar perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde kadınların premenopozal döneme göre daha depresif ruh haline sahip olduklarını göstermektedir (Freeman ve ark. 2004; Bromberger ve ark. 2007; Woods ve ark. 2008; Weber ve ark. 2014). Majör depresyon riski kadın popülasyonunda %20 civarındadır ve erkeklere göre iki kat fazla görülmektedir (Kessler ve ark. 2003). Hayatlarının herhangi bir evresinde majör depresyon geçirmiş kadınlarda perimenopozda ve postmenopozal ilk 2 yılda nüks riski fazladır (Freeman ve ark. 2004; Woods ve ark. 2008; Bromberger ve ark. 2014). Ama sonrasında risk düşmektedir (Bromberger ve ark. 2011). Ancak hayatlarında hiç depresyon geçirmemiş kadınlarda da menopozal geçiş döneminde depresyon riskinin neden arttığı bilinmemektedir (Freeman 2015; Bromberger ve ark. 2013). Premenopozal dönemde yüksek anksiyete seviyesi olan kadınlar menopozal geçişte bunu sürdürmekte; düşük anksiyete seviyesi olanlar ise bu seviyenin yükselmesi riskiyle karşı karşıya gelmektedir (Bromberger ve ark. 2013).

Duygudurum, kognitif fonksiyonlar ve nöroendokrin aktivite ile sıkı ilişkili olan MSS'deki GABA'erjik (gamma amino bütirik asit), opioit ve nörosteroit nörotransmitter ortam yaşlanmayla bozulmaktadır. Nörosteroitlerin ana hedefi olan GABA alfa

reseptörlerinin menopozal geçiş döneminde allopregnanolon seviyesindeki değişikliklere adapte olamaması depresif semptomlar ile duygudurum ve kognitif fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (Monteleone ve ark. 2018).

2.6.1.1.4. Kognitif performans değişiklikleri

Perimenopozal kadınlar hafıza ve konsantrasyon azalmasından yakınmaktadırlar (Weber ve ark. 2012). Yapılan 4 yıllık bir çalışmada menopozal transisyonun sadece erken ve geç perimenopozal dönemine has olan kognitif performansta, özellikle öğrenme güçlüğü gibi, azalma olduğu gözlenmiştir (Greendale ve ark. 2009). Bu etkinin geçici olduğu belirtilmektedir (Epperson ve ark. 2013; Fuh ve ark. 2006). Cerrahi menopozun doğal menopoza oranla kognitif fonksiyonlara etkisi daha ağır olmaktadır. Bu durumun ileri yaşlarda artmış demans riski ile bağlantı gösterdiği çalışmalarda kanıtlanmıştır (Rocca ve ark. 2007). Her ne kadar kognitif fonksiyon duygudurumdan bağımsız olsa da depresif kadınlarda kognitif fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu ve yüksek anksiyeteye sahip kadınlarda sözel hafızanın daha kötü olduğu gözlenmiştir (Greendale ve ark. 2009). Orta ve ağır vazomotor semptomların hafıza sorunlarıyla daha çok ilintili olduğu gösterilmiştir (Drogos ve ark. 2013). Uykunun hafıza ve öğrenme ile ilgisi olduğundan uyku bozuklukları olan kadınlarda anımsama güçlükleri hatta uyku apnesi olanlarda hafızada boşluklar gözlenmiştir (Medic ve ark. 2017).

Hipokampus ve prefrontal kortekste yapılan anatomik çalışmalarda çok miktarda östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiş olup östradiyolün kognitif performansta major rol oynadığı düşünülmektedir. MSS'nin bu bölgelerinde östradiyole bağımlı ER'lerinin aktivasyonu serotonin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler ile β -endorfin, allopregnanolon, dehidroepiandrosteron gibi nöropeptitlerin sentez, salınım ve metabolizmasını modüle etmektedir. Aynı zamanda sinapsların elektriksel uyarılabilirlik, işlev ve morfolojik özelliklerini etkileyebilmektedir. Perimenopozdaki östrojen seviyelerindeki instabilite klinikte görülen geçici kognitif bozuklukları açıklamaktadır (Genazzani ve ark. 2007). Gene de dolaşımdaki östradiyol ile kognitif bozulma arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır; HRT (hormon replasman tedavisi) alan kadınlarda kognisyonda ilerleme olduğu kanıtlanamamıştır (Martin ve ark. 2016). Bir çalışmada LH seviyelerindeki yükselişe beraber over yetersizliğinin de varolmasının birbirinden bağımsız şekilde hem kognitif disfonksiyona hem de omurgada kemik erimesine yol açtığı gösterilmiştir. Bir hayvan çalışmasında ise GnRH antagonisti luprolitaset

kullanılarak LH seviyesi düşürüldüğünde kognitif fonksiyon, hafıza ve omurga dansitesinde düzelme görülmüştür (Blair ve ark. 2016). FSH ve LH'nın sürekli yüksek kalmasının postmenopozal kadınlarda Alzheimer hastalığıyla ilintili olabileceği, bu hormonların senil plakların ana yapı taşı olan amyloid- β üretimini artırabileceği düşünülmektedir (Short ve ark. 2001; Casadesus ve ark. 2005).

2.6.1.1.5. Migren

Migren prevalansı menopoz döneminde %10-29 arasındadır (Ripa ve ark. 2015). Eğilimli kadınlarda özellikle reproduktif dönemlerinde premenstrüel migren öyküsü olan kadınlarda menopozal geçişte daha sık migrene raslanmaktadır. Migrenin perimenopozda arttığı ve postmenopozda azaldığı gösterilmiştir (Freeman ve ark. 2008).

Östrojen çekilme hipotezine göre kadınlarda hemen adet öncesi dönemde, menopozal geçiş döneminde ya da erken postmenopozal dönemde östrojen seviyesinin ani düşmesine bağlı olarak migren görülmektedir (Wöber ve ark. 2007). Çalışmalar değişen E2 düzeylerinin beyinde vazodilatasyon, proenflamatuvar araçların salınması ve plazmanın damar dışına çıkmasıyla gözlemlenen bir çeşit nörojenik enflamasyona yol açarak zonklayan baş ağrısı ile sonuçlanabileceğini göstermektedir (Karkhanavich ve ark. 2015).

2.6.1.2. Metabolizma ve kilo ile ilgili semptomlar

Menopozal kadınların en önemli yakınmalarından biri kilo artışı olmaktadır. Postmenopozal kadınlarda obezite oranı premenopozal kadınlara göre daha yüksektir. Aslında kilo alma menopozun direk etkisinden çok yaşlanmayla ilgili gibi görünmektedir (Davis ve ark. 2012). 40-55 yaşları arasında kadınların 3 yılda 2,1 kilo aldıklarını gösteren bir çalışma literatürde mevcuttur. Menopozda vücuttaki yağın viseral adipozite şeklinde gövdede birikmesi sonucu bel kalınlaşarak vücut şekli değişmektedir (Sternfeld ve ark. 2004).

DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), MR ve BT ile yapılan araştırmalar postmenopozal kadınlarda viseral abdominal yağ dokusunun premenopozal kadınlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir (Karvonen-Gutierrez ve Kim 2016). Viseral yağ dokusu, ciltaltı yağ dokusuna göre daha büyük bir sağlık riski oluşturmaktadır. Genellikle primer olarak insulin direnci gelişmesine bağlı olarak diyabet ve metabolik sendrom gelişme riskinden dolayı kardiyovasküler hastalık gelişebilmektedir (Fuh ve ark. 2006). Bazı çalışmalar da menopozla bağlı over yetersizliğinin viseral yağ dokusu artışına sebep

olduğunu göstermiştir (Kanaley ve ark. 2003; Tchernof ve ark. 2004; Lovejoy ve ark. 2008; Janssen ve ark. 2010) Cerrahi menopozda ise bu yağlanma daha da hızlı olmaktadır (Gibson ve ark. 2013).

Endokrinolojik olarak menopozal geçiş ağırlıklı olarak östrojenik hormonal durumdan androjenik duruma kayma ile tanımlanmaktadır (Janssen ve ark. 2015; Muka ve ark. 2016; Sutton-Tyrrell ve ark. 2010). Menopozal over menopozdan sonra uzun yıllar boyunca yüksek miktarda androjen üretmeye devam etmektedir. Gonadotrop hormonların yüksekliği östrojen seviyelerinin düşüklüğüne rağmen androjen üretimini indüklemektedir (Thurston ve ark. 2008). Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi östrojen düştükçe düşmekte, serbest testosteronu yükselterek ve östrojen/androjen dengesizliği yaratmaktadır (Sutton-Tyrrell ve ark. 2010). Testosteronun yükselmesi viserel yağ dokusundaki öncül yağ hücreleri olan preadipozitlerin içinde yağ birikmesini stimüle etmektedir (Robinson ve Cardozo 2003). Viseral adipozitler (yağ hücreleri) östrojenle etkisi azaltılabilen çok miktarda androjen reseptörleri taşımaktadır. O yüzden östrojen azaldığında viseral yağ androjenlerin olumsuz etkisine daha çok maruz kalabilmektedir. Viseral yağ birikimi 5 yıl içinde gerçekleşmektedir. Yağ birikimi testosteron hızlı yükselen postmenopozal kadınlarda yavaş yükselenlere göre daha hızlı gelişmektedir (Björntorp 1997). Yükselen FSH düzeyleri de adipozitlerde FSH reseptörü olduğundan yağlanmayı arttırmaktadır. Hayvan çalışmalarında FSH reseptörlerine gelen sinyalle lipit sentezinin arttığı, buna bağlı olarak serum leptin düzeyinin yükselip adinopektinin düşerek yağ birikimini arttırdığı gösterilmiştir (Liu ve ark. 2015).

Postmenopozal kadınlarda testosteronun yükselip SHBG'nin düşmesi insülin direnci ile daha da artmaktadır (Kalyani ve ark. 2009). Metabolik sendromun göstergeleri olan insülin direnci ve santral obezite bir çok postmenopozal kadında gelişmektedir. LDL kolesterol, trigliserit, serbest yağ asitleri, kortizol ve testosteronun yükselmesiyle beraber HDL kolesterol, SHBG, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme hormonu ve GH: IGF1 oranında düşme menopozal metabolik sendromun gelişmesini hazırlamaktadır. Sonucunda lipit profilinde artma, hiperinsülinemi, glukogenez artışı, kilo artışı, abdominal obezite ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık riskinde artış gelişebilmektedir (Gaspard 2009). Tek başına östrojen düzeyinin düşmesi de yağ dokusunun artmasına ve vücudun merkezinde birikmesine yardımcı oluyor gibi gözükmektedir. Yapılan klinik ve *in vivo* çalışmalar östrojenin besin alımını negatif, enerji tüketimini pozitif etkilediğini;

serbest yağ asit alımını ve gluteofemoral yağ dokusunda (göbek çevresi değil kalça bölgesindeki) yağlanmayı, triasilgliserit sentezini desteklediğini ve patolojik yağlanmayı engellediğini göstermektedir (Leeners ve ark. 2017).

2.6.1.3. Kardiyovasküler sistem semptomları

Endokrinolojik olarak menopozal geçiş ağırlıklı olarak östrojenik hormonal durumdan androjenik duruma kayma ile tanımlanmaktadır Bu risk viseral yağ dokusunda proenflamatuvar sitokin ve adipokinlerin üretilmesi ya da viseral yağ depolanması gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilmektedir (Pou ve ark. 2007; Lee ve ark. 2009). Nitekim viseral yağ depolanması kalp gibi başka viseral dokularda da yağ birikmesine yol açabilmektedir (Ravussin ve Smith 2002). Geç perimenopozal ve postmenopozal kadınların yaş, ırk ve obeziteden bağımsız olarak kalplerinde çok daha fazla yağ volümü bildirilmiştir (El Khoudary ve ark. 2015).

Kan lipit profili postmenopozal dönemde yaş, kilo ve etnisiteden bağımsız olarak total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B seviyelerinde anlamlı artışlar göstererek giderek aterojenik olmaktadır (Matthews ve ark. 2009). Dahası HDL kolesterolün antiaterojenik etkisi menopozal transisyondan sonra ortadan kalkmış gibi gözükmektedir. Buna karotis arterinin intima ve media katlarında kalınlaşma eşlik etmektedir (El Khoudary ve ark. 2016).

Menopozda azalmış östrojen maruziyeti endotelial hücre büyümesini olumsuz etkilemekte ve dişi seks hormonlarının vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonu inhibe eden etkisini ortadan kaldırmaktadır (Mendelsohn 2000).

Premenopozal dönemde kadınların sistemik kan basınçları aynı yaştaki erkeklere göre düşüken menopozdan sonra bu avantaj ortadan kalkarak kadınların tansiyonları da aynı yaş grubundaki erkeklerin tansiyonlarıyla eşit düzeye gelmektedir. Postmenopozal kadınlarda tuza hassasiyet de artmakta, özellikle cerrahi menopozdan 4 ay sonra eskisinin iki katına çıkmaktadır. Bu da hipertansiyon riskini arttıran bir faktördür (Taddei 2009). Tüm bu olumsuz gelişmeler kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır, 45 yaşından önce menopozla giren kadınlarda bu risk daha da yüksektir (Muka ve ark. 2016).

Östrojen kan düzeyi düşüklüğü parakardiyak yağ dokusunun artışıyla, serbest testosteronun yüksekliği aort çevresinde yağ dokusu ile büyük oranda ilintili bulunurken, SHBG düzeyleri ise kardiyovasküler yağ depolanmasıyla ters orantılı bulunmuştur (Kalyani ve ark. 2009). Endotelial hücrelerdeki olumsuz değişimler de postmenopozal

kadınlarda KVH riskini arttırmaktadır. Östrojen eksikliği renin-anjiyotensin sistemini ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelini aktive etmektedir (Maric-Bilkan ve Manigrasso 2012). Buna karşın kardiyoprotektif nitrik oksidin salınımını azaltmaktadır (Simoncini ve ark. 2000) Tüm bu değişiklikler perimenopozal kadınlarda aterogenezi hızlandırarak iskemik kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.

2.6.1.4. Kas ve iskelet sistemiyle ilgili semptomlar

Menopozal dönemin major sorunlarından biri de kemik sağlığındaki gerilemedir. Postmenopozal osteoporoz; kemik mineral dansitesinde azalma; kemik yapısında incelmanın ve kortekste süngerleşmenin artması; trabeküllerde bağlantıların azalması gibi değişiklikler ile kendini gösteren dejeneratif bir kemik hastalığıdır (Manolagas ve ark. 2013). Osteoporoz kadınlarda daha çok omurga, kalça ve el bileğinde oluşabilmesiyle fraktür riskini yükseltmekte, uzun süreli sakatlığa yol açabilmektedir (van Staa ve ark. 2001).

Premenopozal dönemde kemik mineral dansitesi değişikliklerine pek rastlanmazken geç perimenopozda mineral dansitesi dramatik olarak azalmaktadır. SAT'den sonra omurgada yılda %1,8-2,3 ve kalçada % 1-1,4 kemik kaybı olmaktadır (Finkelstein ve ark. 2008). Epidemiyolojik araştırmalar kadınlarda el bileği ve omurga kırıklarının kalça kırıklarından fazla olduğunu göstermektedir (van Staa ve ark. 2001). Menopozdan sonraki ilk 3-5 yıl içinde gelişen hızlı kemik kaybı önce trabeküler dokuyu etkilerken sonraki 10-20 yılda trabeküler ve kortikal kemik dokusu etkilenmektedir (Manolagas ve ark. 2013).

Osteoartrit prevalansı menopozdan sonra büyük oranda artmaktadır (Srikanth ve ark. 2005). Etkilenen eklemler genellikle el parmaklarının distal interfalangeal eklemleri ve baş parmağın köküdür (Nappi ve ark. 2016). Perimenopozda ortaya çıkan bu semptomlar 2-3 yılda yatışsa da takip eden yıllarda oluşacak diz ve omurga eklem hastalıklarının için prediktif sayılabilmektedir (Felson 2009). Dizde osteoartrit perimenopozda ya da postmenopozal 5 yıl içinde semptom vermektedir (Nadkar ve ark. 1999).

Postmenopozal dönemde kas dokusu da azalmakta yerini yağ dokusu almaktadır (Douchi ve ark. 2002). Sarkopeni (kas dokusu azalması) menopozdan çok, yaşlanmayla ilgili olsa da yaşlanan kadınlarda yaşlanan erkeklere göre daha çok görülmekte ve postmenopozal dönemde hızlanmaktadır (Maltais ve ark. 2009; Rolland ve ark. 2007).

Rezistans egzersizleri (Asikainen ve ark. 2004) ve diyetle uygun protein alımı (Legendre ve ark. 2015) kas kitlesini korumak, ona bağlı olarak mobilite ile postural stabiliteyi sağlamak ve düşmeler ile fraktürleri önlemek için önem arz etmektedir.

Östrojen kaybı; büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1) ve bunların bağlayıcı proteininde (IGFBP3 IGF bağlayıcı protein) progresif bir düşüşe yol açarak kas dokusunu azaltmaktadır. Buna bağlı olarak androjen üretimindeki azalma da sarkopeniye yol açmaktadır (Monteleone ve ark. 2018). Kas dokusunda özellikle de tip2 kas liflerinde ER bulunduğu ve over fonksiyonunu yitirdiğinde bunun kas dokusuna doğrudan olumsuz etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Wiik ve ark. 2009). Kas kontraksiyonunda östradiyol ER α ve ER β üzerinden miyozinin aktine bağlanmasını desteklemektedir. E2 kaybı iskelet kaslarının içsel kalitesini düşürerek gücünü azaltmaktadır (Lowe ve ark. 2010).

Kas kitlesinin devamlılığı büyüme hormonu salınımına bağlıdır. Büyüme hormonu salınımı yaşlanmayla beraber hem kadın hem erkekte azalmaktadır (Fanciulli 2009). Ancak menopoza beraber BH, IGF1 (insülin benzeri gh) ve onun bağlanma proteini olan insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3) kan düzeylerinde ciddi bir düşüş görülmektedir. Östrojen MSS'deki ER α üzerinden BH salgılanmasını stimüle etmektedir (Cosma ve ark. 2008). Östrojen yetersizliği de yaşlanmaya bağlı BH azalmasına katkıda bulunmaktadır. BH düzeyindeki bu düşme 40 yaşından itibaren kadın ve erkeklerde kas dokusunda % 1-1,5 azalmaya sebep olmaktadır (Janssen ve ark. 2000). Buna paralel olarak visceral yağ içeriği artmaktadır. Visceral yağlanma ve hiperinsülinemi BH salgılanmasını daha da azaltarak kas kaybını kısır bir döngüye sokmaktadır (Clasey ve ark. 2001). Yaşlanmayla artan vücut ağırlığı ve menopoza eklenen oksidatif stress ve proenflamatuvar sitokinlerin artışıyla kas yıkımını arttırmaktadır (Carville ve ark. 2006). Tüm bu değişiklikler postmenopozal kadının mobilite, kas gücü ve kitlesinde azalmaya yol açmaktadır (Cooper ve ark. 2008; Kurina ve ark. 2004). Androjen üretimindeki azalma da sarkopeniyi arttıran faktörlerden biridir (Yuki ve ark. 2015).

Kemik dansitesindeki kayıp menopozun en önemli değişimlerindendir. Erken erişkin dönemde kemik doku maksimum yoğunluğa ulaşmaktadır. Kemik dokusunun korunması osteoblastik kemik oluşumu ve osteoklastik kemik yıkımı arasındaki ince dengeye bağlı olarak sağlanmaktadır (Davis ve ark. 2015). Menopoz sonrasında östrojen seviyesi düşüncü kemik erimesi kemik oluşumunu aşarak kemik dokuda kayıpla

sonuçlanmaktadır (Garnero ve ark. 1996). Kemik erimesi marker'ları olan N-telopeptit tip 1 kollajen, C-terminal telopeptit tip 1 kollajen ve piridinolin menopozdan sonra % 90 artarken kemik yapımını gösteren marker'lar sadece %45 artmaktadır. Östrojenler ER α ve ER β üzerinden etki göstererek osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle ederek kemik matriksinin mineralizasyonunu ve depozisyonunu destekleyip osteoklastlarda apoptozu indüklemektedir. Osteoklast, osteoblast ve osteositler üzerindeki bu etkilerini sağlamaktadır. Östrojen eksikliğinin kemikte immün hücreleri aktive ederek yarattığı proenflamatuvar sitokin ortamı kemik erimesini daha da arttırmaktadır (Eastell ve ark. 2016). Over fonksiyonunun kaybı eklem patolojileri ve ağrı artışıyla bağlantılı olabilmektedir. ER'leri eklem dokusunda bulunduğu, hipoöstrojenizmde eklem kıkırdağı, periartiküler kemik, sinovyal zar, bağlar ve eklem kapsülü etkilenebilmektedir (Roman-Blas ve ark. 2009). Kadınların diz osteoartridine yatkınlıkları kanıtlanmıştır. Klinik olarak diz hastalığı başlamadan önceden kıkırdak sağlığında cinsiyet farklılıkları belirlenmiştir. Kadınlar menopozal dönemde erkeklere oranla patellar ve tibial kıkırdaklarda çok daha fazla kayıp göstermektedir (Hanna ve ark. 2009).

2.6.1.5. Cilt ve mukoza değişiklikleri

Menopoz cilt kalınlığını, elastikiyetini ve hidrasyonunu azaltarak kırışıklıklara yol açmaktadır (Calleja-Agius ve Brincat 2012). Yapısal değişiklikler kollajen üreten dermal fibroblastların ve elastin proteoglikan içeriğinin azaldığı ve su retansiyonunun olduğu dermis tabakasında gerçekleşmektedir (Archer 2012). Orogastrintestinal ve üriner sistem mukozalarında da benzer değişiklikler mukozayı fragil hale getirmektedir. Östrojen yetersizliği de mukozayı yaralanmaya açık hale getiren bir faktördür. Hümorale ve selüler immün cevabın azalması ve mukozanın patojenlere açık hale gelmesi nedeniyle yara iyileşmesi uzamaktadır (Grishina ve ark. 2014). Kıl dağılımındaki değişiklik yüzde kıllanma artışı ile vücut kıllarında ve saçlarda azalma şeklinde kendini gösterebilmektedir. Saç tellerinde özellikle santral ve frontal bölgede incelme görülmektedir (Herskovitz ve Tosti 2013). Postmenopozal kadınlarda 15 yıl boyunca total kollajen içeriğinde yıllık %2,1 lik bir azalma olmaktadır. Bunun %30'u ilk 5 yılda gerçekleşmektedir (Calleja-Agius ve Brincat 2012). Bunun sonucunda cilt kalınlığı yılda %1,13 (Jack ve ark. 2016) ve cilt elastikiyeti %1,5 oranında azalmaktadır (Henry ve ark. 1997). Ciltteki melanositler her 10 yılda bir %10-20 oranında azalarak fokal

depigmentasyona ve ciltte düzensiz renklenmeye yol açabilmektedir (Gartoulla ve ark. 2016). Bu değişime dermal vasküler atrofi de eklenince cilt yeterli besin maddesi ve hormon alamamaktadır (Jack ve ark. 2016). Östrojen/ androjen oranının değişerek androjen aktivitesinin artmış olması kıl folikülünün anagen fazda kalma süresini kısaltarak kıl kaybına yol açmaktadır (Piérard-Franchimont ve Piérard 2013). Dihidrotestosteron saçlı derideki androjenik alopesiden sorumlu olan androjendir (Blume-Peytavi ve ark. 2012). Genetik olarak yatkın kadınlarda anagen faz kısalıp telogen faz uzamaktadır. Androjenik aktivite yüz kıllarında aksi etki göstermektedir. Postmenopozal kadınların %50'sinde yüz kıllanmasında artış görülmektedir. Bu durumda androjenler kıl folikül büyüklüğünü, saç çapını arttırıp anagen faz süresini uzatmaktadır (Price 2003).

2.6.1.6. Ürogenital semptomlar

Postmenopozal dönemde vajinal kuruluk, vulvada kaşıntı ve yanma, dizüri, vajinada lubrikasyon kaybı, dispareni (özellikle giriş dispareni), idrar sıklığı, stres inkontinans ve tekrarlayan alt idrar yolu enfeksiyonları gibi ürogenital semptomlar artmaktadır (Parish ve ark. 2013; Robinson ve Cardozo 2003). Yapılan geniş çaplı bir araştırmada kadınların %83'ü vaginal kuruluk, %42'si dispareni, %30'u idrar kaçırma, %27'si acı, %26'sı kaşıntı, %14'ü yanma, % 11'i vajinaya dokununca ağrıdan şikayet etmektedir. Bu şikayetlerin orta ve ağır derecede olduğu bildirilmiştir (Nappi ve Kokot-Kierepa 2012). Vulvovaginal atrofının tanı konulandan çok daha fazla olduğu düşünülmektedir, çünkü hem ülkemizde hem de yurtdışında kadınlar bu şikayetlerini çoğunlukla doktorlarına söylememektedirler (Nappi ve ark. 2016). Artık genitoüriner sendrom diye tanımlanan bu semptomlar menopozdan sonraki 5 yıl içinde düşük östrojen seviyelerinden dolayı gelişmektedir (Portman ve Gass 2014). Genitoüriner sendrom belirtileri elastikiyet ve ıslaklık kaybı, labia minörde rezorpsiyon, palor, eritem, vajinal rugaların kaybı, doku frajilitesi, himen artıklarının kaybolması, introital retraksiyon, üretral eversiyon veya prolapsus, üretral meatusun belirginleşmesi, rekürren üriner sistem enfeksiyonu gibi çok sayıda ve çeşitlidir (Robinson ve Cardozo 2003; Portman ve Gass 2014; Nappi ve Palacios 2014).

Menopozda üriner inkontinans semptomlarında da artış görülmektedir (Waetjen ve ark. 2008). Bunun menopozun kendisi ile mi yoksa bu dönemde artan kilo artışıyla mı ilgili olduğu kesinleşmemiştir. Vücut ağırlığındaki 1 kilo artışın bile inkontinans

prevalansıyla alakalı olduğu gösterilmiştir (Legendre ve ark. 2015). Stres inkontinans (gülme, öksürme, egzersiz, ağır yük kaldırma gibi fiziksel aktiviteler esnasında idrar kaçırmaya) gelişme riski obezite ve pariteyle artarken urge inkontinans (ani idrar ihtiyacı hissederek saniyeler içinde idrar kaçırmaya) yaşlanmayla artmaktadır. Miks inkontinans ise vücut kitle indeksi (BMI, body mass index) ve histerektomi ile bağlantılıdır (Botlero ve ark. 2009).

Alt genital ve alt üriner sistem kadınlarda aynı embriyolojik kökene sahiptir ve ikisi de reproduktif dönemde büyük miktarlarda ER içermektedir (Nappi ve Palacios 2014). En yoğun olarak vajinada olmak üzere vulva vestibülü, üretra ve mesane trigonu (mesane tabanında mesane boynuna doğru uzanan “ters üçgen” şeklindeki kas yapısı); çeşitli myofasiyal yapılar ve uterosakral bağlar, levator ani kasları ve puboservikal fasya; vajina ve vulvanın otonom ve duysal nöronlarında alfa ve beta östrojen reseptörleri bulunmaktadır (Portman ve Gass 2014; Mannella ve ark. 2013). Bunun sonucu olarak bu dokular uzun süreli hipoöstrojenizme maruz kalınca etkilenmektedir. Menopozdan sonra sadece alfa reseptörleri aktif olarak kalmaktadır. Bu dönemde kollajen ve elastin içeriği azalmakta, epitel incelmekte, düz kas hücrelerinin morfoloji ve fonksiyonları değişmekte, bağ dokusu yoğunluğu artarken damarlar azalmaktadır (MacBride ve ark. 2010). Vajinal kanlanmanın azalmasının yanı sıra lubrikasyon ve elastikiyet kaybı da olmaktadır. Bunun sonucunda vajina kısalmakta ve daralmakta, dispareni ve vajinal duvarlarda fissürleşmeye eğilimli hale gelmektedir (Nappi ve Palacios 2014). Postmenopozal kadınların %20’sinde urge inkontinans, % 50’sinde ise stress inkontinans gelişmektedir (Dundon ve Rellini 2010). Uzun süreli östrojen eksikliğinde sadece urge inkontinans insidansının etkilendiği düşünülmektedir. Hipoöstrojenizm mesane trigonunda, ve üretrada duysal eşiği düşürerek üretral kapanma basıncını (kapalı üretrayı açmak için gerekli sıvı basıncı) ve Valsalva sızma noktası basıncını (stres aktivitede üretrayı açarak idrar sızmasına yol açan minimum abdominal basınç) azaltarak üriner inkontinansa yol açmaktadır (Mannella ve ark. 2013).

2.6.1.7. Seksüel Disfonksiyon

Menopoz hormon güdümlü seksüel istekte değişimle karakterizedir (Nappi ve ark. 2016). Menopozal transisyonun yaştan bağımsız olarak cinsel arzuda azalmaya yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Perimenopozal kadında SAT’dan 20 ay öncesinden başlayan bu azalma sonraki 1 yıl içinde en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Bu dönemde

seksüel istekte azalma ve geç perimenopozal dönemde başlayan ağırlı ilişkide ise artış gelişmektedir (Avis ve ark. 2009). Partnerden bağımsız olan mastürbasyon ise erken perimenopozda geçici olarak artmakta postmenopozal dönemde ise azalmaktadır (Nappi ve ark. 2016). SAT'yi takip eden 5 yılda seksüel aktivite vajinal kuruluk, kayganlaştırıcı kullanımı ya da duygudurum bozukluklarından bağımsız olarak yavaş bir hızda azalmaya devam etmektedir (Avis ve ark. 2017) Vulvovajinal semptomların artması da seksüel disfonksiyonu arttırmakta, disparoni kadınların sosyal ve psikolojik iyilik halini etkileyerek seksüel yakınlaşmadan kaçınır hale getirebilmektedir. Cinsel ilişkide ağrı olmasının seksüel tatmini olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir (Nappi ve ark. 2016). Bunlara ek olarak menopozda gelişebilen özbeğeni kaybı da bir partnerle mahremiyeti engelleyebilmektedir (Dundon ve Rellini 2010). Yine de uzun süreli ilişki içinde olan kadınlarda tatmin edici bir cinsel yaşam ileri yaşlarda bile korunabilmektedir (Nappi ve ark. 2016).

Postmenopozal seksüel disfonksiyonun biyolojik sebebi bu konunun karmaşıklığından dolayı kesin olarak açıklanamamıştır. Seksüel aktivitedeki değişiklikler seksüel arzudaki değişikliklere, partner tatminine, vajinal kuruluğun yol açtığı disparoniye ve kadının genel sağlık haline bağlıdır. Endojen reproduktif hormon seviyeleri ve seksüel fonksiyon arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Mastürbasyon, cinsel istek ve uyarılma kadınlarda cinsel fonksiyonu destekleyen testosteron ve DHEAS seviyeleriyle doğru orantılıdır (Randolph ve ark. 2015; Woods ve ark. 2010). Testosteron seviyesinin ani olarak düştüğü cerrahi menopozlar dışında testosteron postmenopozal kadınlarda yavaş yavaş azalmaktadır (Fogle ark. 2007). Mastürbasyon, uyarılma ve bir partnerle orgazma ulaşma FSH seviyesi ile ters orantılıdır (Randolph ve ark. 2015). Azalan östrojen seviyeleri vajinanın vasküler konjesyonunu ve lubrikasyonunu azalttıkça tatmin edici olmayan ya da ağırlı cinsel ilişkiye yol açmaktadır (Dennerstein ve ark. 2005). Menopozal durum östrojenlerde ve testosteron, androstenediyon, DHEA ve DHEAS gibi adrenal steroidlerde azalmaya yol açarak libido kaybı, cinsel uyarılma ve orgazm bozuklukları gibi seksüel disfonksiyona yol açarken genitoüriner sendrom da disparoni oluşturarak tabloyu ağırlaştırabilmektedir.

2.6.1.8. Menopoz semptomlarının insidans ve prevalansı

Menopoz semptomlarının insidans ve prevalansı etnik ve bireysel faktörlere göre değişmektedir. 36 uluslararası çalışmaya dayanan bir metaanalize göre doğal menopoz

yaşı 46 ile 52 arasında değişmekte olup ortalama olarak 48,78 olarak bulunmuştur. Afrikalı, Latin Amerikalı, Asyalı ve Orta Doğulu kadınlar menopoza daha erken girerken en geç Avrupalı, Avustralyalı ve ABD’li kadınlar girmektedir (Schoenaker ve ark. 2014).

Menopozal semptomların doğası tüm coğrafyalarda aynı olmakla beraber prevalansları değişmektedir. Avrupalı ve Latin Amerikalı kadınlar sıcak basması, uykusuzluk, duygudurum değişiklikleri ve azalmış cinsel güdü gibi merkezi sinir sistemine bağlı semptomlar göstermektedir (Genazzani ve ark. 2006; Chedraui ve ark. 2007; Chedraui ve ark. 2009). Multi-etnik popülasyona sahip olan Kuzey Amerika’da ise çalışmalar Afroamerikalılar ve Latin kökenli olan kadınlarda vazomotor semptomların Japon ve Çin kökenli olanlara göre daha fazla yaşandığını göstermektedir (Green ve Santoro 2009). Ancak Uzakdoğu’da yapılan çalışmalarda sıcak basması prevalansının batı ülkelerinde görülen prevalansa benzer olduğu görülmüştür (Islam ve ark. 2017; Sriprasert ve ark. 2017). Vazomotor semptom prevalansının batı ülkelerindekine göre Hindistan, Ortadoğu ve Arap Ülkeleri’nde daha düşük olduğu (Al Dughaiter ve ark. 2015; Stefanopoulou ve ark. 2014; Stefanopoulou ve ark. 2014). İspanyol ve Latin Amerikalı kadınlarda sıcak basması ve gece terlemelerinin sıcak iklimle arttığı ve bu semptomların daha sıcak ülkelerde yaşayan kadınlara göre daha şiddetli olduğu, daha sıcak ülkelerde yaşayan kadınların semptomlarının ise iklimden etkilenmediği (Hunter ve ark. 2013) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Obez siyah postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski beyaz obez kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (Schmiegelow ve ark. 2015). Menopozal cilt yaşlanması cilt rengine göre değişmektedir. SAT’dan sonraki 36 ay içinde kırışıklık oluşması siyah kadınlarda beyaz olanlara göre daha az gerçekleşmektedir. Cildin kollajen ve su tutumunu gösteren cilt rijiditesi sadece beyaz kadınlarda görülmektedir (Wolff ve ark. 2011). Seksüel fonksiyon araştırmaları Afroamerikalı kadınların menopoz transisyonunda diğer etnik gruplara göre daha sık cinsel ilişkiye girdiğini, uzakdoğu kökenli Amerikalı kadınların ise cinsel açıdan daha az aktif olduklarını, bu konuya batılı kadınlardan daha az önem verdiğini göstermiştir (Srikanth ve ark. 2005) Seksüel hazzı en olumsuz etkileyen vajinal kuruluk ve irritasyon bulgularıyla seyreden genitoüriner sendromun Asyalı kadınlarda olduğundan daha az tanınıp tedavi edildiğini gösterilmektedir (Chua ve ark. 2017).

Postmenopozal kadınlarda en çok oluşan osteoporotik kırık olan kalça kırığı prevalansı İskandinavya’da en yüksekken Afrika’da en düşük düzeydedir (Cauley ve ark.

2014). Avrupa’da en yüksek osteoporoz oranları kuzey ülkelerinde görülmektedir. Akdeniz ülkelerinde güneşe maruziyet dolayısıyla kalsiyum absorpsiyonu ve kemik mineralizasyonu için esansiyel önemde olan endojen D-vitamin üretimi daha fazla olmaktadır (Johnell ve ark. 1992). Son 25 yılda Çin’de kalça kırığı oranları muhtemelen batılılaşma eğiliminden dolayı 3 kat artmıştır (Xia ve ark. 2012).

2.6.2. Tedavi

Menopozal kadınların aradığı tedaviler, menopoz semptomların kendisi ve onları inceleme yöntemleri kadar çeşitlidir (Melby ve ark. 2011; Anderson ve ark. 2011; Anderson ve ark. 2011; Sievert ve ark. 2011). Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ilaçla tedavi yöntemleri dünyanın en uzak köşelerine ulaşırken geleneksel tedavi yöntemleri de küresel olarak yayılmakta ve seçenekleri arttırmaktadır (Tonob ve Melby 2017). Menopoz semptomları hormon preparatları ile, hormonal olmayan ilaçlarla ve ilaç dışı yöntemlerle tedavi edilmektedir (Santoro ve ark. 2021).

2.6.2.1. Hormonal Tedavi

2.6.2.1.1. Hormon replasmanı tedavisi (HRT)

Azalan seks hormonlarını yerine koyma amaçlı bir dizi seks hormonu preparatlarından oluşmaktadır. Menopozal vazomotor semptomların ve genitoüriner sendromun (vulvovajinal atrofi+üriner şikayetler) en etkili tedavisi östrojen içeren hormon replasmanı ile sağlanmaktadır. Ciddi uyku ve duygudurum bozukluğu olan kadınların da hormon replasmanından fayda sağladıkları gösterilmiştir (Polo-Kantola ve ark. 1999). HRT, 60 yaşından genç, menopoz başlama yaşını 10 yıl geçmemiş, koroner hastalığı olmayan ve meme kanseri geçirmemiş ve bu açılarından az riskli kadınlarda güvenli ve etkili olmaktadır (Stuenkel ve ark. 2015). Bir çalışmada HRT’nin vazomotor semptomları %85 oranında azalttığı (Barnabei ve ark. 2005) bir diğerinde HRT’nin plaseboya oranla % 27 daha etkili olduğu gösterilmiştir (Hulley ve ark. 1998). Bu çalışmalarda HRT’nin daha yaşlı kadınlarda ve koroner hastalık riski yüksek olanlarda zararlı olabileceği de gösterilmiştir (Santoro ve ark. 2021).

Östrojen replasmanı 'nda, sadece östrojen (ET, ERT) (Hugh 2020) kullanılmaktadır. *Oral* yolla konjüge östrojenler, mikronize östradiyoller, östrapipat, etinilöstradiyol, östradiyol valerat ve esterleştirilmiş östrojenler verilebilmektedir. Konjüge östrojenler ve etinil grubu hangi yolla verilirse verilsin karaciğerden metabolize olmaktadır. Hormonun reseptöre bağlı kaldığı süre en fazla östradiyol grubunda olduğu için bu grup en potent östrojen sayılmaktadır. Östriyol reseptöre östradiyole oranla sadece %20-30 oranında bağlanmaktadır. Daha az potent olan östrojen grubu preparata daha fazla dozda konarak bu açık kapatılabilmektedir (Katzenellenbogen 1984). E1, E2 ve E3 içeren ticari müstahzarlar standart klinik etkileri oluşturmak için bu hormonların yeterli miktarlarını içermektedir (Fugh-Berman ve ark. 2007). Ancak bir çalışmada günde 2 mg verilen E3' in kemik erimesine etkili olmadığı, bunun hedef organların yanıtının farklı olabileceğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lindsay ve ark. 1979; Devogelaer ve ark. 1998). Östradiyol valerat kısa zamanda östradiyole hidrolize olduğundan farmakoloji ve etkileri benzer dozlarda görülmektedir. Esterize edilmiş östrojenler bitkisel prekürsörlerden sentetik olarak hazırlanmakta ve genellikle %6-15 oranında sodyumekilinsulfat içeren sodyumöstron sulfat bileşikleri olmaktadır (Dustenberg ve Nishino 1982).

Transdermal östrojenler; jel, emülsiyon, sprej ya da plaster olarak uygulanabilmektedir. Plasterlerde önceleri alkol deposu bulunacak ve östrojen cilde yapışan yarı geçirgen bir membrandan süzülerek salınacak şekilde dizayn edilmekteydi. Yeni jenerasyon plasterlerde ise çözünmüş haldeki östrojen yapışkan matriksten salınmaktadır. Böylece cilt irritasyonu daha az olmaktadır (Ross ve ark. 1998) ve sıcakta daha iyi tolere edilmektedir (Bhathena ve ark. 1997). Bu ürünler östradiyolün günlük salınım dozunu en az 14 en çok 100 mikrogram olacak şekilde ayarlanmış çeşitli dozlarda üretilmiştir. (Climara ®, Vivelle ®) Jeller çeşitli firmalara göre çeşitli isim (DIVIGEL®, EstroGel ®, Estreva Gel ®) ve dozlarda üretilmektedir. Günde bir kez kollara veya bacaklara veyahut kalçaya ovmadan sürülerek uygulanmaktadır. Genellikle sürülme yeri her gün değiştirilerek kullanılması tavsiye edilmektedir (Archer 2003; Halvorsen ve Lambrecht 2009). Emülsiyon, (Estrasorb™), metal torbalarda genellikle günde 2 paket kalçanın iki yanına masaj yaparak uygulanmaktadır (Hedrick ve ark. 2009). Transdermal sprej, (Evamist ®) günde bir kere önkola sıkılarak kullanılmaktadır. Ölçekli dispenserli sprejler de piyasada mevcuttur. (Elestrin™) Bu ürünlerin güneş kremiyle birlikte

kullanılmaması gerekmektedir. Ayrıca bu ürünleri kullanan hastalarda kan östrojen düzey ölçümü için kan alınırken kremin kullanılmadığı taraftan alınması gerekmektedir (Hedrick ve ark. 2009).

İmplantlar; 25, 50, 75 mg'lık estradiyol peletlerin yılda 2 kez ciltaltına yerleştirilmesi ile uygulanmaktadır. 25 mg olanlar standart oral doza eşdeğer 40-60 pg/mL kan düzeyi sağlamaktadır (Lobo ve ark. 1980; Suhonen ve ark. 1993). Ancak peletlerin etkileri kümülatif olduğu için yıllar geçtikçe bu düzeyler kanda 2-3 katına çıkabilmekte ve son yerleştirmeden sonra 2 yıla kadar sürmektedir. O yüzden kullanan kadınların kan E2 seviyelerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. E2 kan düzeyinin 100-200pg'ın üstüne çıkması halinde yerleştirmeler arasında geçen süre uzatılmalıdır.

Vajinal östrojen ürogenital atrofi semptomlarına karşı HRT'ye ek olarak ya da tek başına vajinal östrojen preparatları halinde kullanılabilir. Vajinanın lateral duvarı 1/3 alt kısmında pH'nın 4,5 altına inmesi östrojenin etki ettiğinin göstergesidir; vajinal matürasyon indeksinin (VMI/ Matürasyon indeksi, vajina epitelinin parabasal hücre, P, intermediyer hücre, I ve süperfisyal hücre, S gibi değişik tabakalarına ait hücrelerin yüzdesini gösteren bir indekstir.) düzeldiğini göstermektedir (Caillouette ve ark. 1997; Roy ve ark. 2004; Notelovitz 1995). Östrojen krem, tablet ya da peser şeklinde vajinaya uygulanabilmektedir. Östrojen immatür atrofik vajinadan çok hızlı bir şekilde emilmektedir (Rigg ve ark. 1978). Bunun sonucunda östrojen kan seviyesi de yükselmektedir. Mukoza olgunlaştıkça 3-4 ay içinde absorpsiyon azalmakta (Pschera ve ark. 1989), ancak gene de anlamlı oranda östrojen emilimi devam etmektedir (Taechakraichana ve ark. 1997). Vajinal atrofisinin efektif tedavisi haftada 2-3 kez 0,3 mg konjüge östrojen verilmesiyle sağlanabilmektedir. Bu düşük doz östrojenin endometriyuma zararlı etkisi olamayacağı için tedaviye progesteron eklemek endike değildir. Ancak 1 yılı geçen tedavilerde endometriyum kontrol edilmelidir (Handa ve ark. 1994; Bachmann ve ark. 2009).

Ülkemizde Estriol® krem 1mg/gr eczanelerde satılmaktadır (Üstünes 2022). Tablet ya da peser formda düşük dozda verilen östradiyol menopozal semptomları düzeltmek için yeterli olmasa da lokal olarak ürogenital atrofiyi iyileştirmekte ve nükseden üriner enfeksiyonları önlemektedir. Zararlı olmasa da sistemik etkiler gelişebilmektedir (Holte 1992).

10, 25 mikrogram östradiyol içeren vajinal tablet Vagifem®, 2 hafta boyunca günde 1

tane kullanılmaktadır. Atrofi şikayetleri hafifledikten sonra haftada 2 kez idame doza geçilmektedir (Rioux ve ark. 2000). 6 ay süren bir klinik çalışmada verilen östrojenin endometriyum üzerine zararlı bir etkisi olmadığı, endometriyum kalınlığında değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (Dugal ve ark. 2000). 2 aylık başka bir çalışmada endometriyum stimülasyonu gözlenmemiş bir diğerinde endometriyal proliferasyona bağlı vajinal kanamalı bir vaka bildirilmiştir (Mattsson ve ark. 1989; Manonai ve ark. 2001; Bachmann ve ark. 2008).

Estring® 55mm çapında 2 mg E2 taşıyan silikon halka 90 gün boyunca günde 7.5mikrogram hormon salgılamaktadır (Schmidt ve ark. 1994). Avrupada yapılan klinik çalışmalar 3 ay boyunca güvenle vajinada kalabilecek, sistemik emilimi az olan peserin vajinal matürasyon indeksini düzelttiğini onaylamıştır (Johnston 1996; Henriksson ve ark. 1996). Atrofinin subjektif semptomları hızla geçirdiği, 1 yıllık tedaviden sonra endometriyumda kalınlaşma olmadığı bildirilmiştir (Naessen ve Rodriguez-Macias 2002). Vajinal östrojen serum östrojen seviyesini vazomotor semptomlara etkili olmayacak kadar hafif yükseltmesine rağmen USG ile endometrium kontrolleri yapılmalıdır. Vajinal östrojen yüksek dozda kullanılırsa endometriyumu korumak için bir progestan eklenmelidir.

Östrojen progesteron kombinasyonu (EPT) ile tedavi siklik ya da aralıksız olabilmektedir. Siklik preparatlar premenopozal menstrüel siklus modelini yansıtmaktadır. Östrojen her gün alınırken progesteron her ay sadece 2 hafta boyunca medroksiprogesteron asetat olarak 5 mg, noretindron asetat 1 mg, mikronize progesteron 200 mg dozunda alınmaktadır (The Writing Group for the PEPI Trial 1996). Klinik çalışmalarda kontrolsüz östrojen kaynaklı endometriyal proliferasyondan koruyacak olan progestin dozu belirlenmektedir (Woodruff ve Pickar 1994; Strickland ve Hammond 1988; Archer ve ark. 1994). Aralıksız HRT kadınların döngüsel hormonal değişikliklerinin tetiklediği vajinal kanama ve diğer semptomlardan olumsuz etkilenmemeleri için geliştirilmiştir. Günlük östrojene endometriyal hiperplazi gelişmesini önlemek için her gün düşük dozlu bir de progestin (1,5- 2,5 mg medroksiprogesteron asetat veya 0,35 mg noretindron veya 0,5 -1 mg noretindron asetat, 100 mg mikronize progesteron, 2 mg drospirenon, 2 mg dienogest) eklenmiştir (Archer ve ark. 1994; Speroff ve ark. 1996; Pickar ve ark. 2003).

HRT’de konjüge östrojenler 0,625 mg, mikronize E2 1-2mg, estradiyolvalerat 1-2 mg, etinil estradiyol 5 µg olarak uzun yıllar standart olarak kullanıldıktan sonra yararlı etkiye daha düşük dozda da ulaşıldığı ve yan etkilerin daha az olduğu belirlenerek hormon dozları progressif olarak düşürülmüştür. 0,3 ya da 0,45 mg konjüge östrojene 1,5 mg medroksiprogesteron asetat eklendiğinde dahi kemik dansitesinde etkili bir sonuç alınmaktadır. 0,5 mg mikronize estradiolde de benzer etki sağlanmaktadır (Lindsay ve ark. 2002; Prestwood ve ark. 2003). 0,45/1,5 mg ve 0,3/1,5 mg konjüge östrojen/medroksiprogesteron asetat kombinasyonları vajinal atrofiyi iyileştirmekte, sıcak basmalarını azaltmakta, hipoaktif seksüel disfonksiyonu yüksek dozda benzer bir şekilde düzeltmekte, ve daha az mastaljiye sebep olmaktadır (Utian ve ark. 2001; Gast ve ark. 2009). Düşük doz kombinasyonun daha az ara kanamaya yol açtığı, lipid profilindeki olumlu değişiklikleri de koruduğu belirtilmiştir (Archer ve ark. 2001; Lobo ve ark. 2001). Östrojene progesteron eklendiğinde additif etkiyle vazomotor semptomlara etkisi çok daha iyi olmaktadır. Bir doz çalışmasında en etkili oral mikronize östrediyol dozu günde 1 mg olarak bulunmuştur (Notelovitz ve ark. 2000). Etinil estradiol ve noretindron asetat kombinasyonu (normal dozu: 5,0 µg/1,0 mg) yarı dozunda da neredeyse aynı yararlı etkiyi göstermektedir (Speroff ve ark. 2000).

2.6.2.1.2. Progestan

Meme hassasiyeti, karında şişkinlik-gaz, ve depresyon gibi yan etkileri olan progestanlar kadınlar tarafından iyi tolere edilmemektedir. Bu reaksiyonlar süreklilik göstermektedir. Oysa endometriyal hiperplazi profilaksisi açısından en güvenli HRT her gün 2 hormonun da alındığı aralıksız olan modeldir (Hugh ve ark. 2020). Progesteronun iki metabolidi, allopregnanolon ve pregnanolon, progesteronun sedatif etkisinden sorumludur. Mikronize progesteron gece yatarken alınırsa uyku bozuklukları olan menopozal kadınlar için iyi bir çözüm olacağı bildirilmiştir. Bir uyku çalışmasında siklik östrojen ve mikronize progesteron alan kadınlarda uyku kalite ve kantitesinde medroksiprogesteronasetat alanlara göre anlamlı derecede olumlu etki gözlenmiştir (Montplaisier ve ark. 2001). Medroksiprogesteron asetata duyarlı kadınlarda onun yerine noretindron kullanılabilir. Siklik HRT’de noretindron dozu günlük 0,7 mg, aralıksız HRT’de 0,35mg’dır. Östradiol ve noretindron asetat içeren ticari müstahzarlar bulunmaktadır (Üstünes, 2022).

Progesteron vajinal olarak da uygulanabilmektedir. Vajinal jel vajinadan hemen rahim içine geçtiği için çok düşük sistemik dozlarda endometriyumunu koruyucu hormon verilmesini sağlamaktadır (Miles ve ark. 1994). Günaşırı verilen 90mg progesteron endometriyumda sekretuvar değişikliklere yol açmaktadır (Ross ve ark. 1997). (Crinone ®) haftada iki kez kullanılınca endometriyumunu korumaktadır. Siklik rejimde %4lük Crinon her ay en az 14 gün kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımda endometriyuma etkisi bilinmemektedir (de Ziegler ve ark. 2000). 100 mglık vajinal progesteron tabletleri de vardır. (Endometrin) günaşırı 3 yıl boyunca kullanılmış endometriyal hiperplazi görülmemiştir (Cicinelli ve ark. 2005).

Transdermal östrojen-progestin kombinasyonları noretindron asetat 0,140 ve 0,250 mg/gün 0,007, 0,015, 0,030, and 0,040 mg/gün levonorgestrel, içermektedir. Siklik rejimde noretindron asetat, 0,250 mg, ve levonorgestrel, 0,010 mg olarak kullanılmaktadır.

Progestanlı Rahim İçi Araçlar, (RİA) Levonorgestrel salan rahim içi araçlar (Mirena ®, Skyla ®) östrojen alan postmenopozal kadınlarda endometriyal koruma sağlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Raudaskoski ve ark. 2002; Varila ve ark. 2001). Progestanın rahim içi varlığı endometriyumunu hiperplazi ve kansere karşı etkili olarak korurken sistemik yan etkilerini de minimize etmektedir; östrojenin lipit üzerine olumlu etkileri de intrauterin progestan ile zayıflatılamamaktadır (Wollter-Svenson ve ark. 1995).

Yalnız başına kullanılan Progestagenler: Noretisteron, 5 mg/gün, ve megestrol asetat, 40 mg/gün, gibi progestajenler vazomotor semptomları kontrol etmekte etkili olmaktadır. Ancak bunun için gerekli tedavi dozu venöz tromboemboli riskini arttırabilmektedir (Vasilakis ve ark. 1999).

Transdermal progesteron kremleri vazomotor semptomların tedavisinde ve kemik dokunun korunması amaçlı kullanılsa da çalışmalarda kemik koruyucu etki gözlenmemiştir. HRT kullanan kadınlar östrojenin endometriyuma yapacağı yan etkilerden korunmak için progesteron, progesteronun sistemik yan etkilerinden kaçınmak için de dermal progesteron kullanıyor olsa da dermal progesteronun östrojenin endometriyumdaki mitotik aktivitesini engellediğine dair kanıt bulunmamaktadır (Menopause Alternatives 2010).

2.6.2.1.3. Androjenler

Dehidroepiandrosteron (DHEA) genellikle sülfat formunda üretilmektedir; (DHEA-S) hemen desülfatize olarak aktif androjen testosteron ve östrojenlere (E, E2) dönüştürülmektedir. Adrenal bezde üretilen bu steroid hormonun kan düzeyleri yaşla beraber hızla azalmaktadır. İskelet yapısı, vagina, libido, kognisyon ve genel iyilik haline pozitif etkisi olmakla beraber sıcak basmalarına etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Uzun vadeli etkisi henüz bilinmemektedir. Araştırmalarda vazomotor semptomlara (Stomati ve ark. 2000; Genazzani ve ark. 2003), vajinal atrofiye (Labrie ve ark. 2008; Labrie ve ark. 2009; Labrie ve ark. 2009; Simon ve ark. 2018), hipoaktif seksüel disfonksiyona (Labrie ve ark. 2009; Hackbert ve Heiman 2002) ve kemik yoğunluğuna (Diamond ve ark. 1996; Labrie ve ark. 1997) faydalı görülmüştür. 52 hafta boyunca 50 mg DHEA alan menopozal kadınlarda libido ve menopozal somptomlarda plaseboya göre anlamlı farkın gösterilmediği çalışmalar da vardır (Panjari ve ark. 2009; Borrell ve Ernst 2010). Intravaginal DHEA (*Prasterone*) FDA tarafında menopoza bağlı disparoni tedavisi için onay almıştır (LWW 2022). Başka ülkelerde onay beklemektedir. İntravajinal DHEA vagina içinde enzimler yoluyla östrojen ve androjenlere dönüştürülmektedir (Cellai ve Di Stasi 2021). Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda günlük vajinal ovül halinde DHEA uygulanmasının vaginal pH'yı düşürdüğü, VMI'yi ve vajinal epitel kalınlık ve bütünlüğünü düzelttiği, vajinal salgıları arttırdığı sonucunda disparoniye tedavi ettiği bildirilmiştir Bu çalışmalarda serum östradiyolün kan düzeyinin 3,33 pg/mL den 5,04 pg/mL'ye ve testosteronun 12 ng/dL den 15 ng/dL'a artarak normal postmenopozal sınırlar içinde kaldığı da gösterilmiştir. Tedavinin 1. yılında endometriyumda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Meme kanserli kadınlarda çalışılmamıştır (Simon ve ark. 2018).

Testosteron replasmanının kadınlarda cinsel arzu ve tatmin üzerine orta derecede iyileştirici etkisinin olduğu belirtilmiştir (Davis ve ark. 2008). Libido azalması, cinsel isteğin azalması menopozal geçişteki kadınların onda birini etkilemektedir (Leiblum ve ark. 2006). 45-64 yaş aralığındaki kadınların daha genç ve daha yaşlı kadınlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada cinsel arzu açısından daha fazla problemleri olduğu gösterilmiştir (Shifren ve ark. 2008). Bu kadınların yarısından azında eşzamanlı olarak depresyon da görülmektedir (Johannes ve ark. 2009). Bu semptomların sebebinin hipoöstrojenizm, testosteron seviyelerinin düşmesi ve yaşlanmanın olduğu

düşünülmektedir. Testosteron replasmanının hem etkinliği hem de güvenilirliği, özellikle meme kanseri açısından, henüz gösterilmemiştir (Wierman ve ark. 2014).

Sistemik Testosteron'un ürogenital sağlığa direkt etkisini gösteren çalışmalar azdır. Subkütan testosteron propionat pellet (22-400 mg; ortalama 100 mg) uygulanan menopozal kadınlarda vajinal epitelde etki gözlenmemiştir (Greenblatt 1943). Salinger 1950 yılında 54-85 yaşları arasındaki günlük ya da günde 125 mg intramusküler testosteron propionat enjeksiyonu ve 1 hafta sonrasında vajinal biopsi yapılan menopozal kadınlarda vajinal intermediyer ve süperfisyal hücrelerde ve glikojen depolanmasında artış olduğunu bildirmiştir (Salinger 1950). Tek doz 5 mg oral metiltestosteron verilen menopozal kadınlarda erotik video izletildikten sonra vajinal kan akımında hafif bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Heard-Davison ve ark. 2007). Daha yeni sistemik tedavi çalışmalarında vajinada anlamlı etki gösterilememiştir (Davis ve ark. 2008).

Lokal testosteronun intravajinal olarak 2 mg tek doz veya 4-12 hafta süreyle verildiği premenopozal kadınlarda serum östrojen düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen testosteron seviyesinde fizyolojik sınırların üstünde artış gözlenmiştir. İntravajinal testosteron lubrikan jele göre vajinal pH'yı düşürmekte ve vajinal laktobasil oranını arttırmaktadır. Başka bir intravajinal 5mg testosteron verilen çalışmada testosteron vaginal konjüge östrojen ve lubrikanlarla karşılaştırılmış, östrojenin ya da östrojen/testosteron karışımının tedavi edici etkisinin belirgin ancak testosteronun belirsiz olduğu bildirilmiştir (Apperloo ve ark. 2006; Raghunandan ve ark. 2010; Fernandes ve ark. 2016).

2.6.2.1.4. Tibolon

Zayıf östrojenik, progestanejenik ve androjenik etkili bir sentetik prohormondur. Östrojenik etkilerini endometriyumdan daha çok beyin, vajina ve kemik dokuda gösterdiğinden HRT'ye göre hormona bağımlı kanser insidansı daha düşüktür (Del Río ve Molina 2020). Yapılan kontrollü bir çalışmada tibolon HRT ile karşılaştırılmış vazomotor semptomlarda HRT kadar etkili olduğu (Hammar ve ark. 1998), başka bir çalışmada hem vazomotor semptomlarda hem vajinal kurulukta plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (Landgren ve ark. 2002). Androjenik etkisi dolayısıyla serbest testosteronu yükselterek seksüel disfonksiyonu da düzeltebileceği düşünülmektedir. Kemik mineral dansitesini arttırmaktadır (Bruce ve ark. 2004). LDL'ye (low density lipoprotein) etkisi azken HDL (high density lipoprotein) ve trigliseritleri düşürmektedir (Milner ve ark.

1996). Memenin östrojen stimülasyonunu azaltmakta (Gompel ve ark. 2000), mammografik yoğunluğunu arttırmamaktadır (Bruce ve ark. 2004). Depresyon ve bilişsel fonksiyonu olumlu yönde etkilemekte, nöron enflamasyon ve nöron ölümünü azaltmakta, oksidatif strese serbest radikalleri azaltmaktadır (Del Río ve Molina 2020).

2.6.2.2. Non-hormonal Tedavi/ Standart Farmakope

Bir çok kadın hormon tedavisinin potansiyel yan etki ve risklerinden korktuğu için alternatif tedavilere yönelmiştir. Alternatif deneyen kadınların yüzde 50 oranında olduğu düşünülmektedir (Panay ve Rees 2005).

2.6.2.2.1. Vazomotor semptomlar

Selektif serotonin/ noradrenalin reuptake inhibitörleri (SSRI/SNRI) menopoz semptomlarını hafifletmek için hormonal tedavi alternatifi olarak en sık kullanılan ilaçlardır. Vazomotor semptomları düzelttiklerine dair bir çok kanıt mevcuttur. *Fluoxetine* (Loprinzi ve ark. 2002) ve *paroxetine* (Stearns ve ark. 2003) gibi SSRI çalışmaları iyi sonuç verse de en ikna edici sonuçlar günde 2 kez 37,5 mg verilen SNRI *venlafaxine*'de görülmüştür (Loprinzi ve ark. 2000). Bu antidepresanların şiddetli bulantı ve libido azalması gibi yan etkileri olduğundan kullanımında zorluklar yaşanmaktadır (Kennedy ve Rizvi 2009). İlaç güvenliği ve bağımlılık yapma açısından sakıncalı olabilmektedir (Committee on Safety of Medicines 2004).

Gabapentin, antiepileptik bir drogdur. Plaseboya göre sıcak basmalarını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalardan birinde 900 mg/ gün dozunda gabapentin verilen hastalarda sıcak basmalarının %45, semptom şiddetinin de %54 azaldığı (Guttuso ve ark. 2003) ancak bir gruba 600 mg gabapentin diğerine 25 mikrogram düşük doz transdermal östrojen verilerek yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise iki grupta da düzelme olduğu ama östrojen verilen grupta düzelmenin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (Aguirre ve ark. 2010). Gabapentinin baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk gibi yan etkilerinin olması kullanım alanını kısıtlamaktadır (Nelson ve ark. 2006).

Alpha-2 agonisti *Clonidine*, merkezi etkilidir. Yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Daha önce oral klonidin ile yapılmış çift körlü randomize kontrollü bir çalışmada sıcak basmasında bir azalma gözlenmezken (Wren ve ark. 1986) transdermal klonidinle yapılmış daha yeni bir çalışmada sıcak basmalarında azalma gösterilmiştir (Goldberg ve ark. 1994). Sistematik bir review ve metaanalizde ise

klonidinin plaseboya göre çok anlamlı bir şekilde üstün olduğu ancak östrojenle karşılaştırıldığında etkisinin çok olmadığı gösterilmiştir (Nelson ve ark. 2006).

Beta bloker propranololün yapılan kısıtlı çalışmalarda vazomotor semptomları önlemede etkisiz olduğunu gösterilmiştir.

SERM, selektif östrojen reseptör modülatörleri (Selective estrogen receptor modulators) steroid yapıda olmayan sentetik ajanlardır. Çeşitli dokularda östrojen agonist ya da antagonist aktivite göstermektedir. Klinik çalışmalarda SERM'lerin postmenopozal kadınların meme, kemik, endometrium, vajina, beyin gibi çeşitli hedef organlarındaki etkileri, vazomotor semptomlara etkileri ve kardiovasküler tromboz riski araştırılmaktadır (Pinkerton ve Thomas 2014).

Bazedoxifene + konjüğe östrojenler (CE, conjugated estrogens) 40-65 yaşları arasındaki orta- ağır şiddetli vazomotor semptomları olan kadınlarda (20 mg bazedoxifene ve 0,45-0,625 mg konjüğe östrojen) plaseboya göre sıcak basması sayısında ve şiddetinde 12. haftada %74-80 oranında anlamlı azalma sağlamıştır (Pinkerton ve ark. 2009; Lobo ve ark. 2009).

Fezolinetant hipotalamustaki termoregülasyon merkezini stimüle eden nörokinin (NK3) reseptörünü bloke ederek vazodilatasyonu engellemekte, vazomotor semptomların sıklık ve şiddetinde azalmaya yol açmaktadır. (Henüz 2 .faz aşamasından 3. faza yeni geçmiştir) (Depypere ve ark. 2021).

2.6.2.2.2. Osteoporoz

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için östrojen alamayan postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve D vitamini, bifosfonatlar ve kalsitonin, SERM selektif östrojen reseptör modifikatörü kullanılmaktadır. HRT almayan postmenopozal kadınların günlük 1,5 gram elemental kalsiyuma ihtiyacı vardır. Kalsiyumun tek başına kemik kaybını önleyemezken Vitamin D önleyebilmektedir (Rees 2006).

Menopozun ilk 10 yılında kemik kaybını ve kırık oluşumunu önlemek için öncelikle hormon replasmanı tercih edilmektedir. Hormon kullanamayan ya da tercih etmeyenlerde 2. seçenek SERM' (selektif östrojen reseptör modifikatörü) ler ve bifosfonatlar olmaktadır. Bisfosfonatlar 60 yaşın üstündeki osteoporozlu ve yüksek riskli osteopenili kadınlarda ilk seçenek olmalıdır. Gastrointestinal toleransı olmayan hastalarda yılda 1 kere intravenöz olarak bifosfonat uygulanabilmektedir. Tedavi

sonrasında anti fraktür etki bir müddet devam ettiğinden tedaviye zaman zaman ara verilebilmektedir. Renal yetmezlik, gastrointestinal intolerans gibi nedenlerle bifosfonat kullanamayan hastalara SERM preparatları verilebilmektedir. *Denosumab* ilk etapta, tedaviye yanıt vermeyen yaşlı hastalarda, *Teriparatide* ise kırık riski yüksek olan Tskoru -3 ün altında olan hastalarda kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak tüm postmenopozal kadınlara kemik dokusu kaybını ve kırıkları önleyici günlük bedensel egzersizler, sigara gibi risk faktörlerinin elimine edilmesi, uygun diet ile vücut ağırlığının kilosu başına 1gr protein alınması, günlük 1200 mg kalsiyumun tercihen yiyeceklerle alınması, özellikle kış aylarında günlük 800 IU D vitamini alınması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (Tella ve Gallagher 2014).

2.6.2.2.3. Disparoni (Vulvovajinal atrofi)

Vajinal lubrikantlar/kayganlaştırıcılar ve biyoadheziv nemlendiriciler; genellikle suda çözünür bir baz içinde koruyucu ve yoğunlaştırıcı ajanların bir kombinasyonundan oluşmaktadır. (ReplensMD™ (Anglian Pharma, Overton, Hants) Sylk (SYLK Ltd, Hemel Hempstead, Herts İngilterede reçete edilebilir). Vajinal kuruluğu sadece cinsel ilişki esnasında giderdikleri için uzun vadeli çözüm sunmamakta, her ilişkide kullanılmaktadır (Rees 2009). Nemlendiriciler ise vajina duvarındaki müsin ve epitel hücrelerine bağlanan polikarbofil bazlı bir polimer içermekte ve su tutmaktadır. Uzun süreli rahatlama sağladıklarından kayganlaştırıcılar gibi sık kullanılmaları gerekmemektedir (Bygdeman ve Swahn 1996).

SERM'ler vajinada östrojen agonisti olarak çalışmaktadır. Vajinanın maturasyon indeksini (VMI) yükseltip, vajinal pH'yı düşürerek vulvovajinal atrofi semptomlarını düzeltmekte ve disparoniyi azaltmaktadır.

Ospemifene; vajinal epitel üzerinde önemli östrojenik etki göstermektedir. Plaseboyla karşılaştırıldığında süperfisyal ve intermediyal hücrelerin oranında anlamlı artış parabazal hücrelerde ise anlamlı azalma gözlenmektedir (Bachmann ve Komi 2010; Portman ve ark. 2013). Yapılan kısa ve uzun süreli klinik çalışmalarda etkinlik ve güvenilirlik araştırılmıştır (Simon ve ark. 2012; McCall ve DeGregorio 2010). Vajinal matürasyon indeksi ve vajina pH'sında 12, 26 ve 52. haftalarda plaseboya göre anlamlı düzelme gözlenmiştir (Bachmann ve Komi 2010). Orta ve ağır dereceli postmenopozal disparonide FDA onayı almıştır.

Lasofoxifene; plaseboyla karşılaştırıldığında vaginal matürasyon ve pH'yı düzeltmekte, etkisi 3 yılın üstünde sürmektedir. Ancak endometriyum kalınlığında artma ve endometrial polip gelişmesi olunca çalışmalar dondurulmuştur. Henüz FDA onayı almamıştır (Pinkerton ve Stanczyk 2014).

Bazedoxifene ve konjüge östrojenler (CE); klinik bir çalışmada süperfisyal vajinal epitel hücreleri %5 den az olan vulvovajinal atrofi kadınlara verilen 20 mg bazedoxifene ve 0,45-0,625 mg konjüge östrojenin 12 haftada vajinal pH'yı ve vajinal matürasyon indeksini düzelttiği gösterilmiştir (Kagan ve ark. 2010). Östrojen dozu yükseldiğinde semptomların daha da gerilediği belirtilmektedir. Etkinin 12. haftada başlayıp 2 yıl sürdüğü gözlenmiştir (Pinkerton ve ark. 2009). Bazedoxifene dozunun 20 mg'ın üstüne çıkarılması sonucunda östrojenik etki antagonize edilmektedir (Pinkerton ve ark. 2014).

Lazer Terapisi; vulvovajinal atrofının önlenmesi ve tedavisinde yeni bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Lazerlerin CO₂, Erbium Yag ve Neodimium Yag gibi çeşitleri bulunmaktadır. Lazer vagina mukozasında yeni kan damarlarının oluşumunu ve daha derin katmanlara ulaşarak vajinal dokulara güç ve elastikiyet kazandıracak olan kollajen ve ekstraselüler matriks elastin üretimini stimule etmektedir. Lazer tedavisi daha önceleri liken, kondiloma ve myom gibi dermatolojik patolojilerde başarıyla kullanılmıştır. 22 lazer çalışmasına katılan 645 kadın 25 ay takip edilmiş, disparoni şikayetlerinde % 60, vajinal kurulukta %64, vajinal yanmada %71, kaşıntıda %78, vajinal orifis ağrısı (giriş disparonisi) %64 düzelme gözlenmiştir (Maurizio Filippini ve Luvero 2019). Bu bulguları destekleyen bir çok başka daha küçük kapsamlı çalışmalar mevcuttur (Arroyo 2017; Salvatore ve ark. 2014; Samuels ve Garcia 2019).

Diğerleri: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU; High Intensity Focused Ultrasound), Radyo dalgaları (Hoss ve ark. 2019); Emselle, elektromanyetik inkontinans tedavisi (Jindal ve ark. 2022), Intravajinal PRP ve Pelvis tabanı kasları egzersizleri (Mercier ve ark. 2016)'dir.

2.6.2.2.4. Hipoaktif Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

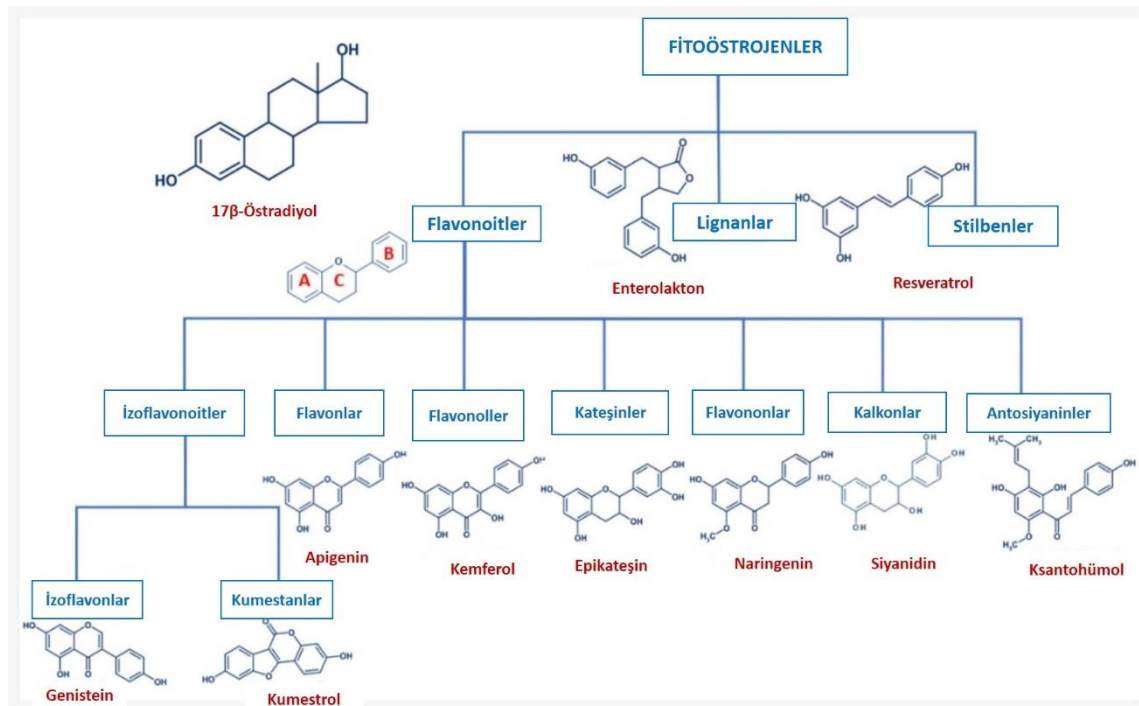
Premenopozal kadınlarda azalmış cinsel istek tedavisi için kullanılan tedavi yöntemleri şunlardır (Santoro ve ark. 2020):

- *Bremelanotide* (Vyleesi): bir melanokortin reseptör agonisti olup en çok MSS' de başta MC1R and MC4R olmak üzere bir çok reseptör tipini uyarmaktadır (Clayton ve ark. 2016).
- *Flibanserin* (Addyi): ise bir 5-HT1A reseptör agonisti ve 5-HT2A reseptör (HT: hidroksitriptamin, serotonin) antagonistidir (Derogatis ve ark. 2012; Simon ve ark. 2019).

Postmenopozal kadınlar için henüz FDA onayı almış bir ilaç yoksa da flibanserinle postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar flibanserinle postmenopozal dönemde de etkili olabileceğini göstermiştir (Portman ve Brown 2017).

- Testosteron tedavisi: transdermal krem ya da jel şeklinde kullanılmaktadır. FDA onayı yoktur.
- Sex psikoterapisi
- Mekanik aletler (Vibratör, klitoris vakumu gibi eksitasyonu arttıran aletler)

2.6.2.3. Fitoterapi



Şekil 2-7: Fitoöstrojenler

(Torrens-Mas ve Roca 2020)

Fitoöstrojenler bütün bitkilerde bulunan ama soya başta olmak üzere baklagillerde yüksek konsantrasyonda olan difenolik, non-steroidal östrojen benzeri maddelerdir (Nelson 2008). Vasküler bitkilerde başlıca biyolojik rolleri bitkiyi stresten korumak ya da bitkinin savunma mekanizmasında rol almak olan sekonder metabolit olarak üretilmektedir. İlk bulunduklarından bugüne dek fitoöstrojenik aktiviteye sahip 300 bitki gösterilmiştir (Krebs ve ark. 2004). Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadırlar. En yüksek östrojenik aktivite flavon, flavonol, flavanon, lignan, kalkon ve izoflavonlarda bulunmaktadır. İzoflavon ve lignanlar en sık raslanan fitoöstrojenler olup en çok meyve sebze ve tahıllarda bulunmaktadır (Lethaby ve ark. 2013). Bu bileşikler steroidal östrojenlere benzer sterik yapıdadır. Bu yüzden ER'lere (östrojen reseptörleri) bağlanabilmekte, östrojenik ya da antiöstrojenik etki gösterebilmektedir (Duncan ve ark. 2003). Bitki östrojenlerinin, özellikle de izoflavonun ER- β 'ya afinitesi daha yüksektir (Kuiper ve ark. 1996). Fitoöstrojenlerin ER'lerine bağlanma afinitesi östradiyole göre 10/2-4 oranında düşük olsa da (Miksicek 1994; Collins ve ark. 1997) kandaki seviyeleri steroidlere göre 10bin kat fazla olabilmektedir (Adlercreutz ve ark. 2010).

Çeşitli çalışmalarda fitoöstrojenlerin menopozal semptomlar, tip2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve kanserin önlenmesinde olumlu etkiye sahip olabilecekleri öne sürülmüştür. Bu sağlık yararları muhtemelen antienflamatuvar, antitümöral, antiallerjik, antioksidan, antitrombotik ve hepatoprotektif etkilerine bağlı olmaktadır (Torrens-Mas ve Roca 2020).

2.6.2.3.1. İzoflavonlar

Menopoz tedavisinde en sık kullanılan fitoöstrojen kaynakları en yüksek miktarda izoflavon içeren soya fasulyesidir. Çalışmalar izoflavonların östradiyoldekine benzer bir pozisyonda fenolik bir halka içerdiklerini göstermiştir (Setchell ve Adlercreutz 1988). Bu yapılarından dolayı östrojen reseptörlerine (ER) bağlanabilmektedirler. Soya sindirilince intestinal enzimler tarafından daidzein, genistein ve aglikonlara hidrolize olmaktadır. Bu metabolitler ya abzorbe olmakta ya da intestinal bakteriler tarafından devamen ekuol gibi başka bileşenlere metabolize edilmektedir. Ekuolün östrojen agonisti etki potansiyeli,

öncülü olan daidzeinden daha fazladır. Bu yüzden referans bileşik görevi görmektedir (Villaseca 2012). Ancak ekuol formasyonu kişiden kişiye çok değişiklik göstermektedir. Ekuol üretmeye uygun intestinal mikroflorası olmayan kadınların olduğu belirtilmiştir (Setchell ve Adlercreutz 1988). Buna ek olarak intestinal flora diet, antibiyotik kullanımı ve hastalık durumlarında da değişebilmektedir. Tüm bunlar düşünüldüğünde alınması gereken günlük soya izoflavonu dozu en az 40-70mg olarak hesaplanmıştır (Villaseca 2012; Bedell ve ark. 2014).

Izoflavon ve vazomotor semptomlar: Çalışmalarda izoflavonların vazomotor semptom tedavisindeki etkisi değişken ama umut verici bulunmuştur. 19 çalışmadan oluşan bir metaanalize göre sonuçlar soya lehine gözüktü de kesin bir sonuç çıkarmanın henüz mümkün olmadığı belirtilmiştir (Bolanos ve ark. 2010). 30 çalışmalı başka bir reviewda benzer sonuçlara varılmıştır. Ancak 3 plasebo kontrollü çalışmada plaseboya göre anlamlı fayda sağladığı, hem sıcak basması frekansında hem de şiddetinde yarar sağladığı gösterilmiştir (Villaseca 2012). 2010 da yapılan bir çalışmada izoflavonların HRT'ye eşdeğer etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 16 hafta boyunca 40-60 yaşları arasında 60 semptomatik menopozlu kadına günde 90 mg izoflavon, bir gruba düşük doz HRT (1mg E2 ve 0,5 mg noretisteron asetat) bir gruba da plasebo verilmiş, soya ve HRT alanlarda benzer iyileştirici etki sonuçlarına ulaşılmıştır (Carmignani ve ark. 2010). Günde 104 mg izoflavon alan 169 kadınla yapılan bir çalışmada vazomotor semptomların hem frekans hem şiddetinde azalma gösterilmiştir (Drews ve ark. 2007). Diğer yandan 2004 yılında yapılan 2 yıllık bir çalışmada 248 kadına günde 200 mg izoflavon verilmiş ancak 2 yılın sonunda etkisinin plasebodan farklı çıkmadığı belirtilmiştir (Chalupka 2011).

Izoflavonlar ve vajinal atrofi: 2005 yılında meme kanserli postmenopozal 64 kadınla yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 114mg dozunda verilen izoflavonun vajinal kuruluk ve vajinal matürasyon indeksine (VMI) bir fayda sağlamadığı hatta plasebo grubunda VMI'de düzelme olduğu bildirilmiştir (Nikander ve ark. 2005). 2006 da benzer sonuçları olan başka bir çalışmada ise erken postmenopozal dönemdeki kadınlara soyadan zengin ve soyasız diyet verilmiş, 12 hafta sonunda tüm deneklerde atrofiye bağlı genitoüriner semptomlar geliştiği, normal diyet alanlarda urge inkontinansın ve vajinal kuruluğun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (Manonai ve ark. 2006). İki çalışma da izoflavonların vajinal atrofiye tedavi edici etkisi olmadığını ancak

hafif bir koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Daha yeni çalışmalar izoflavonların vajinal atrofiye etkisini anlamak için daha uzun süreli fitoöstrojene maruziyet süresinin gerekli olduğunu göstermektedir (Umland ve ark. 2000).

Izoflavonlar ve Uyku: 2007 ve 2011’de yapılan çalışmalarda izoflavon verilen (80 mg/4ay ve 52-104mg/12 ay) postmenopozal kadınlarda uyku verimliliğinde ve yorgunlukta plaseboya göre anlamlı düzelmeler gösterilmiştir (Malec ve ark. 2007; Hachul ve ark. 2011).

İzoflavonlar ve Kemik sağlığı: 10 yıl önce az sayılı denekle sınırlı sayıda yapılmış çalışmalarda soyanın kemik yoğunluğuna ya da kemik metabolizmasına etkisi araştırılrsa da kesin sonuca ulaşılamamıştır. Bunun sebebi menopozal kadınların farklı koşulları, izoflavon dozlarının eşitsizliği ve tedavilerin görece kısa olması olabilmektedir. Çeşitli çalışmalar tedavi süresinin en az bir yıl olması gerekliliğini göstermektedir (Arjmandi 2001). Tüm olumsuz koşullara rağmen çalışmalar değerlendirildiğinde izoflavonların kemik kitlesine olumlu etkileri görülmektedir. 2010’da yapılan bir derlemede günde en az 90mg en az 6 ay süreyle verilen izoflavonun kemik dokuya yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Castelo-Branco ve Cancelo Hidalgo 2011). 2011 deki bir çalışmada izoflavonların lomber vertebra dansitesini orta derecede düzelttiği görülürken kalçaya hiç etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Taku ve ark. 2010). Soya proteinin ise kemik dokuya etkisi bilinmemektedir (Bedell ve ark. 2014).

Izoflavonlar ve Endometriyum sağlığı: 2009 da randomize deneylerin değerlendirildiği bir metaanalize göre izoflavonlar kısa vadede ciddi yan etkilere yol açmamıştır. Günlük 54-114 mg izoflavon verilen kadınlarda 3 ayın sonunda endometriyumda kalınlaşma ya da başka bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Crisafulli ve ark. 2004). Daha yakın zamanlarda yapılan uzun süreli bir çalışmada 3 yıl boyunca 70 mg izoflavon verilen postmenopozal kadınlarda endometriyal patolojiye rastlanmadığı gösterilmiştir (Andres ve ark. 2011). Kontrollü bir çalışmada amerikan stili diyetle ve genistein ve daidzein alan kadınlarda endometriyal kanser riskinde azalma bildirilmiştir (Horn-Ross ve ark. 2003).

İzoflavonların proliferatif etkileri gösterilmemiş olsa da izole vaka bildirimlerinde anormal uterus kanaması ve endometriyal hiperplaziden bahsedilmektedir (Andres ve ark. 2011). 298 kadınla yapılan bir çalışmada 5 yıl boyunca günlük izoflavon alan kadınların

5 tanesinde 5. yılda endometriyal hiperplazi bildirilmiştir. Belki de izoflavonlar uzun süreli kullanımlardan sonra endometriyumu stimüle edebilmektedir (Bedell ve ark. 2014).

Glycine max L.; Soya fasulyesi büyük miktarda protein ve daidzein ve genistein gibi izoflavonlar içermektedir. Klinik çalışmalar soya ekstrelerinin sıcak basmalarının frekans ve şiddetini azalttığını göstermektedir. Soya ve plasebo arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Soyanın diare ve mide ağrısı gibi sindirim bozuklukları, menoraji ve kontakt dermatit gibi yan etkileri olabilmektedir. Soya fasulyesi izoflavonların ana kaynağıdır. Soya isoflavonları aglikon olan daidzein, genistein (toplam soya izoflavonunun %30-60'ını oluşturmaktadır.) ve glistein, ve onların glikozidi malonilglukozitler ve asetilglukozitlerdir. Birçok klinik, *in vivo* ve *in vitro* çalışma nonstardardize soya izoflavonu ekstresiyle yapıldığı için soya fasulyesinin biyolojik etkileriyle toplam izoflavon içeriği arasındaki ilişkiyi kurmak zor olmaktadır (Campos ve ark. 2007). Soyanın izoflavon içeriği genotip (Cvejić ve ark. 2009; Tepavčević ve ark. 2010), hasat yılı, ekim yeri gibi bir çok faktöre bağlı olabilmektedir (Laurenz ve ark. 2017; Lee ve ark. 2003a; Azam ve ark. 2020; Tepavčević ve Cvejić 2021).

Trifolium pratense L.; Kızıl yonca formononetin, biokanin A, daidzein ve genistein olarak dört izoflavon içermektedir. Daidzein and genistein daha sık raslanan izoflavonlardır. Az miktarda da kumestan içermektedir (Cvejić ve ark. 2012). Soyadaki izoflavon içeriği kuru ağırlığın %0,1-0,4'üyükken kızıl yoncada çok değişkendir. Kızıl yoncanın biokanin ve formononetin oranı daidzein ve genisteinin 10 katıdır (Cvejić ve ark. 2011; Tepavčević ve ark. 2010). Soya, yonca, mercimek ve baklagillerde bulunmaktadır. *In vitro* çalışmalar östrojen agonist aktivitesinin zayıf olduğunu göstermiştir (McBane 2008; Cheema D ve ark. 2007). Kızıl yonca izoflavonları sıcak basması şiddet ve frekansında azalmaya yol açmaktadır (Ehsanpour ve ark. 2012). Etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Kızıl yoncanın hormonal ilaçlarla kullanımı etkileşimden dolayı sakıncalı olabilmektedir. Şimdiye dek terapötik dozda yan etkisi görülmemiştir (Kargozar ve ark. 2017).

Humulus lupulus L.; Şerbetçiotu kozalakları çok yıllık olan bu bitkinin dişi çiçek salkımlarıdır. Bu salkımlar karyofilen, farnesen, hümülen ve mirsen gibi terpenler, hümülön, kohümülön, lüpülön, kolüpülön ve adlüpülön gibi acı maddeler, kemferol, kersetin, kersitrin ve rutin gibi flavonoid glikozitler, kateşin gallat ve epikateşin gallat

gibi kateşinler ve kalkonlar içermektedir. Naringenin bir flavonon olup antioksidan etkisi vardır (Salehi ve ark. 2019). 8-prenilnaringenin en potent fitoöstrojen olarak tanımlanmıştır (Milligan ve ark. 2002). İki östrojen reseptörüne de bağlanmakta ve aromatazi inhibe etmektedir (Monteiro ve ark. 2006). Antikanser etkisi de vardır (Štulíková ve ark. 2018). Ksantohümol flavonoid sınıfına ait bir kalkon olup antibakteriyel ve antikanser etkisi vardır (Zhuang ve ark. 2017). Şerbetçiotu geleneksel olarak uyku bozuklukları, anksiyete, huzursuzluk, tansiyon baş ağrısı, rahim ödemi ve krampları gibi geniş yelpazeli bir şikayet tablosunu tedavi etmek için kullanılmaktaydı. Günümüzde ise genellikle sedatif ve hafif hipnotik olarak ve jinekolojik rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010).

2.6.2.3.2. Kumestanlar

Alfalfa ve yonca filizleri gibi besinler en yüksek kumestan konsantrasyonuna sahiptir (Warren ve Devine 2001). Kumestanlar izoflavon ve lignanlar kadar çok tüketilmemektedir. Vitamin ve gıda takviyelerinde de fazla yer almamaktadır (Thompson ve ark. 2007). Kumestanlar sindirilince kumestrol gibi bir çok çeşitli bileşen ortaya çıkmaktadır. Kumestrolün östrojen reseptörlerine afinitesi fitoöstrojen metabolitleri içinde en yüksek olanıdır (Kuiper ve ark. 1998). Reseptörlere estradiyole göre 10: 5 oranında bağlanmaktadır (Scarлата ve Miksicek 1995). Yüksek afinitenin aynı zamanda yüksek potent olup olmadığının klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir (Bedell ve ark. 2014).

Kumestanlar ve Kemik sağlığı: Kumestanların kemik doku üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar az olsa da fare çalışmalarında kumestrolün kemik iliğindeki kök hücreleri diferansiyasyonunu osteoblast öncüsü doğrultusunda arttırdığı gösterilmiştir (Wu ve ark. 2009). Ayrıca kumestrolün ooferektomize farelerde kemik kaybını östrojen verilenlerde olduğu kadar olmasa da azalttığı gözlenmiştir (Draper ve ark. 1997).

Kumestan ve Endometrium sağlığı: İzole kumestan kullanımı hakkında veriler yetersiz olsa da etkiler izoflavon ve lignaninkiler ile benzerdir. Kumestrol alımı endometriyal kanser riskini arttırmamaktadır (Horn-Ross ve ark. 2003). Benzer şekilde kumestan içeren besin alımında da risk artmamaktadır (Bandera ve ark. 2009). Fare modellerinde yapılan çalışmalarda ovariyektomize farelere verilen kumestrol endometriyal hiperplaziye yol açmamaktadır (Markaverich ve ark. 1995). Yan etkiler

hakkında tam bilgi elde etmek için çalışmaların arttırılması gerekmektedir (Bedell ve ark. 2014).

Medicago sativa L.; Alfalfa çeşitli çalışmalarda sıcak basmasına olumlu etkisi gösterilmiştir (DeLeo ve ark. 1998). Alfa alfa yedikten sonra oluşan *salmonella*, *E.coli* ve *listeria* enfeksiyonu sindirim bozuklukları ve hipokalemiye yol açmaktadır (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017).

2.6.2.3.3. Lignanlar

Yenilebilir bitki besinleri içinde en zengin lignan kaynağı keten tohumu olmakla beraber tahıllar, susam tohumu, kuruyemiş, kahve, çay, kakao ve bazı meyvalarda da bulunmaktadır. Hem hafif östrojenik hem de hafif antiöstrojenik etkisi vardır (Ayers ve Loike, 1990). Sindirim esnasında keten tohumunun ana lignan prekürsörü olan sekoizolarisiresinol diglukozit (SDG) kolon bakterileri tarafından enterodiyol ve enterolaktone çevrilmektedir. Lignan ve metabolitleri seks hormonu metabolizmasına karışarak fonksiyon sağlamaktadır. Bunun için SHBG'nin (seks hormonu bağlayan globulin) hepatik sentezini stimüle etmekte böylelikle kan dolaşımındaki östrojen klirensini azaltmaktadır. Ayrıca lignan ve metabolitleri östrojen reseptörlerine bağlanmak suretiyle SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü) gibi de davranmaktadır (Adlercreutz ve ark. 1986). Keten tohumunun antioksidan özelliği bulunmaktadır. Osteoklast formasyonunda ve kemik rezorpsiyonunda sınırlı da olsa bir rolü olduğu bu yüzden postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önleyebileceği çalışmalarda belirtilmiştir (Arjmandi 2001). Lignanlarla yapılmış uzun süreli çalışmalar yoktur (Bedell ve ark. 2014).

Lignanlar ve Vazomotor semptomlar: Lignanlarla yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar gözlenmiştir. 2012'de 188 kadınla yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca günde 410 mg lignan verilen kadınlar ile plasebo alanlar arasında vazomotor semptom iyileşmesinde anlamlı bir fark görülmemiştir (Pruthi ve ark. 2012). 2011 da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (Simbalista ve ark. 2010). Plasebonun gerçek etkisi süre uzatılırsa görülebilecektir (Bedell ve ark. 2014).

Lignanlar ve Kognisyon: Lignanların kognisyon üstüne etkileri gösterilmiştir. 60-

75 yaşları arasında 301 kadınla yapılan bir çalışmada izoflavon ve lignan alımının hafıza, işlem kabiliyeti ve hızı (processing capacity and speed, and executive function) arasındaki ilişki incelenmiştir. İzoflavonlarla herhangi bir ilişki gözlenmezken lignanda olumlu bir ilişki gösterilmiştir (Kreijkamp-Kaspers ve ark. 2007).

Lignanlar ve Kemik Sağlığı: Keten tohumunun kemik sağlığına olumlu etkisi

mümkünse de bunun lignana bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. SERM östradiyol ve tamoksifene benzerliğinden ötürü lignanın da kemik dokuya benzer olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (Turner ve ark. 1988). Buna ek olarak keten tohumu lignanları antioksidan özelliğe sahiptir. Oksijenden türeyen serbest radikaller osteoporoz da dahil olmak üzere kronik enflamatuvar hastalıkları artırmaktadır. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar bu serbest radikallerin osteoklast oluşumu ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir. Keten tohumu antioksidan olarak kemik erimesini yavaşlatabilmektedir. Bu hipotezler henüz klinik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. 2001 ve 2005 de yapılan iki klinik çalışmada 40 gram keten tohumu verilen postmenopozal kadınlarda osteoporoz açısından plaseboya göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Dodin ve ark. 2005). Kemiğe olumlu etkisinin son zamanlarda prostaglandin sentezini inhibe ederek kemik erimesini önleyebilen α -linoleik asit gibi lignanlardan başka bileşenlere bağlı olabileceği bildirilmiştir (Tashjian ve ark. 1972; Kim ve Ilich 2011).

Lignan ve Endometrium sağlığı: Lignanlar endometriyum açısından

güvenlidirler. Bazı çalışmalara göre onlar da izoflavonlar gibi endometrial kanser riskini azaltmaktadır (Horn-Ross ve ark. 2003). Ancak her çalışma aynı bağlantıyı göstermemektedir. 424 endometrium kanserli kadınla yapılan bir kontrollü çalışmada lignanların azalmış kanser riskiyle ilişkisi bulunamamıştır (Bandera ve ark. 2009). Koruyucu bir etki kanıtlanamamış olsa da lignan kullanımı kanserde artış riski göstermemiştir (Bedell ve ark. 2014).

Linum usitatissimum L., Keten bitkisinin kullanılan kısmı, olgunlaşmış, kurutulmuş tohumlarıdır. Tohumları ve tohumlarından elde edilen yağı müsilaaj, linelonik, α -linoleik, palmitik ve miristik asitler, linamarin, linustatin, neolinustatin gibi siyanojenik glikozitler ve lignanlar (ana lignan maddesi, sekoizolarisiresinoldiglikozit (SDG)) içermektedir. İçerdiği müsilaajlardan ileri gelen müshil etkisi vardır. Östrojenik, antioksidan, antidiyabetik, antihiperlipidemik, antiateroskleroz, antikanser (özellikle meme ve kolon), kardiyoprotektif ve osteoprotektif etkileri bulunmaktadır (Üstü ve

Keskin 2019; Shim ve ark. 2014). Keten tohumunun menopozal semptomlar üzerine yaptığı etkileri araştırmak amacıyla yapılan sistematik bir reviewda sıcak basmalarına anlamlı etkisinin olmadığı, serum kolesterolu ve kemik dansitesinde anlamlı iyileştirici etkilerinin görüldüğü, seks hormonlarına etkisinin görülemediği ancak idrarda 2 α -hidroksiöstron/16 α -hidroksiöstron oranında meme kanser riskinin azalttığını gösterir yönde değişiklik olduğu saptanmıştır (Dew ve Williamson 2013). Diyetine 6 hafta boyunca keten tohumu barı ekleyen (günde 410 mg lignana eşdeğer) postmenopozal sıcak basması yakınması olan kadınlarda sıcak basmasında %50 oranında azalma olmuştur. Ancak kontrol olarak plasebo kullanan kadınlar da aynı sonucu vermiştir (Pruthi ve ark. 2012). Kanada’da yapılan başka bir çalışmada 16 hafta boyunca keten tohumlu (25g/ gün) kek yiyen postmenopozal kadınlarda sıcak basmalarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (Lewis ve ark. 2006). Yapılan çalışmalar keten tohumu tüketiminin özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri ve genel mortalite karşıtı bağlantısına dikkat çekmektedir (Flower ve ark. 2014; Lowcock ve ark. 2013). Keten tohumu postmenopozal kadınlarda 17 β -östradiyol ve östron kan düzeylerinde anlamlı azalma ve prolaktin seviyesinde artışa yol açmıştır (Hutchins ve ark. 2001). Kilolu ve obez kadınlarda da östradiyol, östron ve testosteron seviyelerinde anlamlı olmayan hafif düşme gözlenmiştir (Sturgeon ve ark. 2008; Sturgeon ve ark. 2010). Brezilya’da yapılan 6 aylık klinik bir çalışmada menopozal kadınlara verilen keten tohumu ekstresi ya da yiyeceğinin vajinal epitel ya da endometriumda klinik olarak fark edilebilir östrojenik etkiler göstermediği (Colli ve ark. 2012), ya da menopozal semptomlar üzerine olumlu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Dodin ve ark. 2005; Simbalista ve ark. 2010). Keten tohumu tozunun 3 adet siklusu boyunca alan kadınlarda luteal fazın anlamlı ölçüde uzadığı, progesteron/östradiyol oranının anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiştir (Phipps ve ark. 1993). Klinik araştırmaların reviewları ve metaanalizleri keten tohumunun özellikle menopozal semptomlarda östrojenik etkilerinin olabileceğini ancak verilerin yetersiz olduğu sonucuna varmaktadır (Ghazanfarpour ve ark. 2016).

2.6.2.3.4. Stilben

Stilbenler iki izomerli aromatik hidrokarbonları C₁₄H₁₂ olan 1,2-diarilenlerdir. Sinamik asit türevlerinden sentezlenmektedir. Bir çok bitkide sentezlenmekle beraber gıda için rutin olarak tüketilmeyen bitkilerde veya bitkilerin yenmeyen dokularında

bulunmaktadır. Başlıca besin kaynakları üzüm, üzüm suyu ve şarap, yerfıstığı ve yerfıstığı yağıdır (Cassidy ve ark. 2000).

Resveratrol üzüm kabuğunda (*Vitis vinifera*) ve birçok aromatik bitkide bulunan fenol yapısında bir fitoöstrojendir (Bedell ve ark. 2014). Bitkinin mikrobik enfeksiyon, herbisit ya da strese maruz kalmasına yanıt olarak sentezlenmektedir. Üzüm kabuğunda yoğun olarak bulunduğu için kırmızı şarapta da önemli miktarda mevcuttur. Bağırsaklardan emildikten sonra glukronize olmaktadır. Karaciğer ve böbrekte birirmektedir. Fitoöstrojen olarak östrojen reseptörlerine bağlanabilmekte ve reseptör modülatörü olarak agonistik ya da antagonistik etki gösterebilmektedir (Gehm ve ark. 1997). Bazı çalışmalarda resveratrolün, östradiyolün yokluğunda meme dokusuna hem agonistik hem de antagonistik etki yaparken östradiyolün var olduğu durumlarda antagonist etki göstermekte olduğu gözlenmiştir. Meme kanserinden koruyucu etkisi olabileceği var sayılmaktadır (Bhat ve ark. 2001). Daha sonraki çalışmalar resveratrolün kanserden koruyucu etkisinin östrojen reseptörleriyle etkileşiminin ve tirozinkinaz sinyalleşmesindeki rolünün kombinasyonuna bağlamaktadır (Aiyer ve ark. 2012). Resveratrolün kardiyoprotektif etkisi, günde 2mg resveratrol tüketenlerde tromboksanB2 sentezi ve trombin agregasyonu azalmasıyla bağlantılıdır (Pace-Asciak ve ark. 1996), antiviral (Docherty ve ark. 1999; Abba ve ark. 2015), antienflamatuvar (Gentili ve ark. 2001), antidiyabetik ve nöroprotektif (Karuppagounder ve ark. 2009) etkisi vardır. Postmenopozal dönemde osteoartrit ağrılarına (Wong, ve ark. 2017), kognitif fonksiyonlara ve uyku bozukluğuna (Evans ve ark. 2017; Evans ve ark. 2016) olumlu etki yapmaktadır.

2.6.2.3.5. Diğer bitkisel droglar

Cimicifuga racemosa Linn; *Actaea racemosa* Yılanotu kökü, ABD'nin doğu ve orta bölgelerine özgü çok yıllık bir bitki olan yılanotu rizomları triperpen glikozitler (McBane 2008), fenolik asitler, flavonoidler, uçucu yağlar, taninler ve farmakolojik olarak aktif başka bileşenler içermektedir. Bu bitkinin kökleri ve rizomları geleneksel olarak uzun zamandır dismenore ve menopoz tedavisinde halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de yılanotu kökünden yapılan preparatlar menopozal semptomların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yılanotu üzerine en çok çalışılmış bitkilerden olmasına rağmen terapötik etkisine yol açan madde ve mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Borrell ve ark. 2010). Önceleri östrojenik aktivitesinin LH düzeyini

baskılayarak etki ettiği sanılsa da, sonradan hafif östrojenik etkisi olan SERM gibi davrandığı gösterilmiştir (Dog ve ark. 2003). Hayvan çalışmalarında da uterus, vajina ve meme üzerine östrojenik stimulus yapmadığını gösterilmemekle beraber (Einer-Jensen ve ark. 1996; Freudenstein ve ark. 2002; Seidlova-Wuttke ve ark. 2003) fare ürogenital sistemine östrojenik aktivite yaptığı bir çalışma da vardır (Liu ve ark. 2001). Serotonin reseptörleri üzerinden sıcak basmalarını engellediği ve duygudurumu düzelttiği düşünülmektedir (Burdette ve ark. 2003; Geller ve Studee 2006; Wong ve ark. 2017). Yılanotu 5HT1A ve opiyat reseptörü parsiyal agonisti gibi davranmaktadır ve dopamin D2 reseptörüne de afinitesi vardır. Bir derlemede toplam 1112 peri ve postmenopozal kadında bitkinin etkinliği araştırılmış klimakterik semptom tedavisinde etkili olmadığı ancak erken perimenopozal dönemde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (Borrelli ve Ernst 2008).

Türkiye’de de bulunan müstahzar Remifemin®, 20 mg yılanotu kökü ekstresi içermektedir (McBane 2008). Çok sayıda kısa süreli çalışmayı ele alan bir metaanalizde yılanökü kullananlarda hafif ve orta şiddetteki vazomotor semptomlarda plaseboya göre düzelme görüldüğü (Wuttke ve Seidlove-Wuttke 2003), bunların özellikle sıcak basmasıyla beraber uyku düzensizliği de olan kadınlarda daha bariz olduğu (Cheema ve ark. 2007). 12 haftalık bir çalışmada (Osmers ve ark. 2005) sıcak basmalarında düzelmeye beraber terleme, uyku ve cinsel disfonksiyonda da gelişme olduğu gösterilmiştir. Bunların yanında etkisiz olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (Wong ve ark. 2017). Komisyon E günde 40 mg’lık dozun menopozal semptomların tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır (Blumenthal 2002). Bir çok klinik deney vazomotor semptomları azalttığına dair sonuçlar göstermektedir (Zava ve ark. 1998; Liu ve ark. 2001; Zierau ve ark. 2002; Bodinet ve Freudenstein 2002). 6 aya kadar kullanımı güvenli olup tedavi dozunda fazla görülmese en sık yan etkileri zamanla azalan hafif gastrik şikayetler, yüksek dozlarda kusma, baş ağrısı, bas dönmesi olabilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Kanıtlanmış ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (Pepping 1999; McBane 2008; Osmers ve ark. 2005). Meme kanseri hastalarında güvenirliliği bilinmemektedir (Kang ve ark. 2002). Literatürde sebebinin yılanotu olduğu kesinleşmiş olmayan bir hepatotoksisite bildirilmiştir (Huntley ve Ernst 2003; Dog ve ark. 2003). Laboratuvar çalışmalarında sitokrom P34A ile etkileşime girdiği gözleendiğinden ilaç etkileşimleri olabilmektedir (Wong ve ark. 2009). Tamoxifen tedavisi alan kadınlarla yapılan iki çalışmada sıcak basmaları sıklık ve şiddetinde ve uyku

ve yorgunluk şikayetlerinde plaseboya göre anlamlı azalma gözlenmiştir (Pockaj ve ark. 2004; Hernandez Munoz ve Pluchino 2003). Başka bir kısa süreli çalışmada yılanotunun başka klimakterik şikayetlere etkisi olmamakla beraber terlemede anlamlı azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (Jacobson ve ark. 2001). Yılanotunun konjuge östrojenlerle karşılaştırıldığı plasebolu bir çalışmada yılanotunun menopozal semptomlara ve kemik marker'larına etkisi konjuge östrojenlerle eşit bulunmuştur (Wuttke ve ark. 2003).

Oenothera biennis Linn; Evening primrose, ABD'ye özgü yerli bitkinin tohumlarından elde edilen yağında başlıca linoleik asit olmak üzere omega 6 yağ asitleri bulunmaktadır. Atopik dermatit, romatoid artrit ve mastalji, premenstrüel sendrom, menopoz semptomları ve doğum indüksiyonu gibi çeşitli kadın hastalıklarında kullanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). α - ve γ -linolenik asit (gamelonik asit) antienflamatuvar etkili prostaglandin E prekürsörüdür (Kang ve ark. 2002). Mekanizması bilinmemekle beraber γ -linolenik asidin vazomotor semptomları azalttığı düşünülmektedir (Geller ve Studee 2006; McMillan ve Mark 2004). Menopozal sıcak basmalarında etkin olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda plasebonunkinden farksız bulunmuştur (Chenoy ve ark. 1994). Menopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada 6 ay boyunca günde 4gr primroz yağı ve 80 mg E vitamini verilen kadınlarda vazomotor semptomlarda hafifleme gösterilememiştir (Emami ve ark. 1969). Diğer yandan kemik ve kardiyovasküler sağlık açısından alternatif bir drog olabilmektedir. Omega 6 yağ asitleri içerdiğinden lipid profilini düzeltebilmektedir (McBane 2008). Yapılan çalışmalar yetersiz olduğundan γ -linolenik asidin kemik dansitesini arttırdığı etkisi araştırılmalıdır (Kang ve ark. 2002). Hafif baş ağrısı ve sindirim şikayetleri gibi yan etkileri olabilmektedir (McBane 2008; Wong ve ark. 2009). Ayrıca antiepileptik drog alanlarda nöbet eşiğini düşürebildiği gösterilmiştir (Kargozar ve ark. 2017).

Angelica sinensis Oliv. Diels; Çin melekotu, Dong quai kadınlara özgü problemler için en sık reçete edilen Çin droglarından biri olup tüm dünyada adet bozuklukları ve menopoz için kadın toniği olarak kullanılmaktadır (WHO 2001). Geleneksel olarak 2000 yıldır dismenore, düzensiz adet ve menopozda yararlanılmaktadır. *A.sinensis*in endojen östrojen üretimini arttırarak etki yaptığı düşünülmektedir (Amato ve ark. 2002; Wong ve ark. 2009). Vazodilatatör ve antismazmodik etkileri olan bu kök Çin tıbbında 2000 yıldan fazladır kullanılsa da 1997'ye kadar bilimsel olarak araştırılmamıştır. Çift körlü plasebolu bir çalışmada sıcak

basması ve gece terlemesi gibi menopozal şikayetleri olan 71 kadına 24 hafta boyunca *A. sinensis* verilmiş ve kullanan kadınlarda plaseboya göre anlamlı bir düzelmeye gözlenmemiştir. Endometriyal kalınlık, vajinal hücre matürasyonu ve serum östradiyol/östron düzeylerinde de değişiklik gösterilememiştir (Hirata ve ark. 1997). Araştırmacılar melekotunun yalnız kullanımında faydalı olmadığı sonucuna varsalar da geleneksel çinli herbalistler *A. sinensis*'in yalnız başına değil drogun etkisini sinerjik olarak arttıracak başka bitkilerle beraber kullanılması gerektiğini savunarak bu çalışma sonucuna karşı çıkmışlardır (Morelli ve Naquin 2002). *A. sinensis*'in *Matricharia chamomilla* ile beraber kullanıldığı daha yakın zamanlı bir çalışmada sıcak basmalarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Kupfersztain ve ark. 2003). Klinik çalışmalarda östrojene bağlı mekanizmalar tesbit edilemediğinden östrojenik aktivitesinin gerçekten olup olmadığı tartışmalı olsa da tüm dünyada yaygın olarak kullanımı bulunmaktadır (Geller ve Studee 2006).

Panax ginseng C.A.Mey ; Çin'e özgü bir bitki olup Kore ya da Asya ginsengi olarak da adlandırılmaktadır. Kökü ginsenoit (triterpenoit saponin) (McBane 2008), aminoasitler, özellikle folik asit ve niasin gibi vitaminler, alkaloidler, fenolik bileşikler ve flavonoidler gibi bir çok aktif bileşen içermektedir. Geleneksel tıpta afrodizyak adaptöjen ve stimulan olarak kullanılmıştır. Günümüzde de enerji verici olarak, seksüel disfonksiyon ve menopoz semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). Ginseng izoflavonun bir alt tipi olan triterpen saponin içermektedir. Ginsengin etkisinin önce östrojenik etkisine bağlı olduğu düşünülürken artık doğrudan hipotalamohipofizer eksenini etkileyerek ruh halini düzelttiği varsayılmaktadır (Huntley ve Ernst 2003). Bir çalışmada ginsengin sıcak basmalarına etkili olmadığı (Wiklund ve ark. 1999), ancak psikolojik iyilik halini düzelttiği bildirilirken, başka bir çalışmada ginsengin hafif östrojenik etkisinin olduğu, yorgunluk, insomnia ve depresyonda düzelmeye yol açtığı gözlenmiştir (Tode ve ark. 1999; Nedrow ve ark. 2006; Geller ve Studee 2006). Ginsengin postmenopozal vajinal kanamaya yol açabileceği ve warfarin alanlarda ilacın etkisini arttırabileceği bildirilmiştir (Greenspan 1983; Hopkins ve ark. 1988; Punnonen ve Lukola 1980; Wong ve ark. 2017). 384 postmenopozal kadınla yapılan çift körlü plasebolu bir çalışmada ginseng ekstresinin depresyon ve genel iyilik halinin tedavisinde plaseboya göre anlamlı şekilde etkili olduğu, ancak vazomotor semptomların da dahil olduğu fizyolojik parametrelerde herhangi anlamlı düzelmeye yol açmadığı gözlenmiştir. Bunlara ek olarak FSH ve östradiyol

seviyeleri, endometriyal kalınlık, vajinal matürite indeksi ve vajinal pH'nın etkilenmediği de gösterilmiştir (Wiklund ve ark. 1999). Bitkinin antienflamatuvar özelliği vardır. Yorgunluk ve konsantrasyon bozukluklarında kullanılmaktadır (Emami ve ark. 1969). Post-menopozal kadınlarda depresyon ve duygudurum bozukluğu tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir Hipoglisemi, insomnia, sinirlilik, akne ve gastrointesninal şikayetler gibi yan etkileri olabilmektedir (Lindgren ve Mattsson 1997). Geleneksel olarak tonik olarak bilinen ginsengin strese karşı etkisi vardır ve bağışıklığı güçlendirmektedir. Komisyon E ye göre “yorgunluk ve güçsüzlük zamanlarında canlandırma ve güçlendirme için bir tonik olarak tanımlanmıştır. Postmenopozal kadınlara etkisi iki çalışmada araştırılmıştır. Östrojenik etki gözlenmemiş, vazomotor semptomlarda düzelme olmamış, ancak yorgunluk uykusuzluk depresyon gibi somatik şikayetlere olumlu etkisi gözlenmiştir (Wiklund ve ark. 1999; McMillan ve Mark 2004). *In vitro* ya da *in vivo* çalışmalarda östrojenik etkisi gözlenmese de meme kanserinde kontrendikedir (Amato ve ark. 2002; Geller ve Studee 2006).

Dioscorea villosa Linn.; Tatlı patates Kuzey Amerika’da yetişen çok yıllık bir bitkidir. Bitkinin rizomu başlıca diosgenin olmak üzere steroidal saponinler, alkaloidler, taninler, fitosteroller ve nişasta içermektedir. Tatlı patates geleneksel olarak dismenore, sıcak basması, menopozal baş ağrılarında (Borrelli ve Ernst 2010) ve postpartum ağrılarda kullanılmaktadır (Geller ve Studee 2006). Aktif bileşeni *diosgenin*, yapısal olarak progesterona benzemektedir (McBane 2008). Ancak insan vücudunda diosgenini progesterona çevirecek bir enzim bulunmamaktadır (Kronenberg ve Fugh-Berman 2002). Yapılan çift körlü bir çalışmada tatlı patatesten yapılan kremin 3 ay boyunca uygulanması sonucunda vazomotor semptomlara iyileştirici etkisinin olmadığı östrojen ve progesteron kan düzeylerinde de herhangi bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (Komesaroff ve ark. 2001; Wong ve ark. 2017).

Salvia officinalis Linn; Adaçayı beyinde GABA/benzodiazepine reseptör kompleksine bağlanarak östrojenik etkisi sayesinde sıcak basmalarını ve terlemeyi engelleyebilmektedir. Buna ek olarak sinir sistemine olumlu etkisi nedeniyle hafızayı düzeltmekte, sedasyon sağlamaktadır. Aşırı terleme tedavisindeki etkileri Komisyon E tarafından onaylanmıştır. Terapötik dozlarda önemli yan etki bildirilmemiştir. Doz aşımında sıcaklık hissi, baş dönmesi, taşikardi ve epileptiform nöbetler olabilmektedir.

Diyabet ve hipertansiyon ilaçlarıyla etkileşime girebilmektedir (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017).

Ginkgo biloba Linn, Mabet ağacı yaşayan en eski ağaç türlerinden olup Çin'e özgüdür. Yaprakları flavonoit glikozitler ve ginkolit, bilobalit gibi terpenoitler içermektedir. Çin geleneksel tıbbında dolaşım bozukluğu tedavisinde, hafıza güçlendirici ve ömrü uzatmak için kullanılmaktaydı. Günümüzde iddia edilen nöotropik özelliklerinden dolayı başlıca hafıza ve konsantrasyonu güçlendirmek için kullanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). Postmenopozal kadınlarla yapılmış iki çalışmada verilen standardize ginkgo ekstresinin menopozal semptomlar, ruh hali, uyku bozuklukları, hafıza ve dikkat üzerine anlamlı etkisinin olmadığı sadece mental fleksibilitayı arttırdığı gösterilmiştir (Hartley ve ark. 2003; Elsabagh ve ark. 2005). Bitkinin antioksidan ve antienflamatuvar özelliği vardır. Postmenopozal kadınlarda dikkat ve hafıza bozukluğunda kullanılmaktadır (Elsabagh ve ark. 2005). Yan etkileri hafif gastrointestinal semptomlar, allerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, kas krampları, kalp çarpıntısı, aritmi, baş dönmesi postoperatif kanama artışı, epileptik nöbet eşiğinin düşürmesidir (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017; Geller ve Studee 2006). *G.biloba* Komisyon E tarafından serebral yetmezlik, vertigo ve tinnitus, ve periferik vasküler hastalık tedavisi için onay almıştır (Rudofsky 1987; Bauer 1984). *Ginkgo* primer olarak beyne kan akışını arttırarak beyin hücrelerinin glukoz almasını arttırmakta ve sinir sinyallerinin iletimini iyileştirmektedir. 1992'de 40 klinik çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede hafıza ve kognisyona etkisi değerlendirilmiştir. 40 çalışmadan 8'i değerlendirilmeye alınmış bu 8 den 7'sinde ginkgonun pozitif etkisi gösterilmiştir (Kleijnen ve Knipschild 1992). 2002 de yapılan başka bir derlemede ginkgo kognisyon, duygudurum ve emosyonel fonksiyonda plaseboya göre anlamlı şekilde etkili bulunmuştur. Bu çalışmada peri ve postmenopozal kadınlar ayrı bir grup olarak incelenmemiştir (Birks ve ark. 2002). Yakın zamanda perimenopozal kadınları inceleyen 3 çalışmanın ikisinde ginkgo hafıza ve kognisyon fonksiyonlarına etkili bulunmuştur. Ginkgo erken menopozal kadınlara etki etmezken geç menopozal kadınlarda efektif bulunmuştur (Elsabagh ve ark. 2005) ve 1 hafta *ginkgo* kullananlarda hafıza fonksiyonunda plaseboya göre anlamlı farklılık gözlenmiştir (Hartley ve ark. 2003). Ginkgo trombosit aktive edici faktörü engellediği için aspirin ya da varfarin alanlarda kullanılmamalıdır (Fugh-Berman 2000).

Valeriana officinalis Linn; Kediotu yüzyıllar boyunca Yunanlılar, Romalılar, Çinliler, Avrupalılar ve Amerikan yerlileri tarafından kullanılmıştır. 20.Yüzyılda Alman E Komisyonu tarafından “huzursuzluk durumları ve sinirsel uyku bozuklukları için tedavi edici” olarak kabul edilmiştir (Blumenthal 2003). Bitki kökünün sedatif etkisinden GABA reseptörlerine bağlanarak GABA salgılanmasının artması ve glutamin içeriği sorumludur. Menopozal sıcak basmalarında kullanılmaktadır. Terapötik dozlarda yan etkisi bildirilmemiş olsa da bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi gibi hafif yan etkiler %10 oranında gözükabilmektedir. İlaç etkileşimi bildirilmemiştir (Santon ve Ferreira 2004; Santos ve ark. 1994; Kargozar ve ark. 2017). Sübjektif uyku kalitesini düzelttiğini gösteren ancak hiçbir menopoza kadınlarla çalışılmayan 3 araştırma yapılmıştır (Balderer ve Borbely 1985; Leathwood ve Chauffard 1985; Leathwood ve ark. 1982).

Melissa officinalis Linn; Oğulotu bileşenlerinden birinin türevi kafeik asittir. Sinir uyarılmasını ve uyku problemlerini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Terapötik dozda yan etkisi yoktur. (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017).

Piper methysticum Linn; Kava kava Güney Pasifik’e özgü bir bitki olup binlerce yıldır eğlence ve tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. Bir derlemede anksiyetenin semptomatik tedavisinde etkili olduğu ama menopoza semptomlarda verilerin çelişkili olduğu belirtilmektedir. Menopozal kadınlarda irritabilite ve insomniada plaseboya göre anlamlı olarak etkili görülmüştür (Warnecke 1991). Hepatotoksik olabileceği için Avustralya Kanada ve bir çok Avrupa ülkesinde satışı yasaklanmıştır (Panay ve Rees 2005). Kesin mekanizması bilinmese de gövde kabuğunda olan toksik bir alkaloidin hepatotoksikiteye neden olabileceği düşünülmektedir (Blumenthal 2003). Karaciğer problemi olanların, hepatotoksik ilaç kullananların ve aşırı alkol alanların kava kullanmasının sakıncalı olduğu belirtilmiştir. Kava kullanımının 6-8 hafta ile kısıtlanması gerekmektedir (Geller ve Studee 2006).

Leonurus cardiaca Linn; Aslan kuyruğu geleneksel olarak kalp özellikle çarpıntılar için sakinleştirici olarak bilinmektedir (Motherwort 2005). Komisyon E sinirsel kalp şikayetleri için ve hipertiroide adjuvant olarak kullanılmasını onaylamıştır (Blumenthal 2003). Menopozal semptomlar için hazırlanan bir çok karışımda, özellikle yılanotu ile beraber kullanılmaktadır (Geller ve Studee 2006).

Vitex Agnus castus Linn; Hayıt Bitkisinin etki mekanizmasının hipotalamus/hipofiz eksenini üzerinden işlediği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hayıtın

LH ve progesteron salgılanmasını arttırdığı gösterilirken diğer bazı çalışmalarda bitkinin LH ve FSH üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Milewicz ve ark. 1993). Diğer yandan prolaktine etkisinin ise doza bağlı olduğu bildirilmiştir. Bazen bulantı, kusma, ağızda kuruluk, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, konfüzyon ve anksiyeteye yol açabilmektedir (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017). *V. agnus castus* Komisyon E'den premenstrüel sendrom, meme gerginliği, adet düzensizliği (özellikle erken perimenopozda) tedavisi için onay almıştır. Progesteron benzeri etkisi endometriyal biyopsi, kan hormon düzeyleri ölçümü ve vajinal salgı muayenelerinde doğrulanmıştır (Brown 1997). Çalışmaların çoğu adet düzensizliği ve meme üzerine yapıldığı için menopozal sendromdaki etkisi hakkında bilgi daha azdır. Genellikle menopozda yılanotu veya diğer bitkilerle beraber kullanılmaktadır (Geller ve Studee 2006).

Hypericum perforatum Linn; Sarı kantaron, Binbir delik otu, Avrupa'ya özgü çok yıllık bir bitkidir. Yaprakları ve çiçekleri rutin, hiperosit, kersetin gibi flavonoidler, fenolik asitler (klorojenik asit), hiperisidin, psödohiperisidin gibi naftodiyantonlar ve hiperforin, adhiperforin gibi floroglusinoller içermektedir. Sarı kantaron hafif ve orta dereceli depresyon tedavisinde ve menopozal semptomların tedavisinde de kullanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). Yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca sarı kantaron verilen perimenopozal kadınlarda menopozal yaşam kalitesinin arttığı ve uyku problemlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, ancak sıcak basması frekansı ve şiddetinde değişim olmadığı gösterilmiştir (Al-Akoum ve ark. 2009). Depresyon tedavisinde en çok çalışılmış bitkilerdendir. Çalışmaların çoğu menopozal olmayan popülasyonda yapılmıştır. 39 çalışmanın 37'sinde bitkinin plaseboya ya da eşit antidepressan tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Hafif/orta dereceli depresyonda %61-75 oranında düzelme gözlenmiştir. Diğer antidepressanlara göre minimal yan etkisi vardır (Linde ve ark. 1996). Klinik çalışmalarda ağır dereceli depresyonlarda etkisinin daha kısıtlı olduğu bildirilmiştir (Linde ve ark. 2005). Kontrollü plasebosuz bir çalışmada 12 hafta boyunca günde 900 mg *H. perforatum* ekstresi alan postmenopozal kadınlarda psikolojik ve psikosomatik semptomlarda ve seksüel iyilik halinde anlamlı düzelme gösterilmiştir (Grube ve ark. 1999). Sarı kantaron sıcak basması, irritabilite, minor depresyon, duygudurum değişiklikleri ve insomnia gibi menopozal şikayetlere karşı genellikle yılanotu ekstresiyle beraber kullanılmaktadır. 911 kadını içeren bir çalışmada bu bitkisel kombinasyonun menopozal semptomlar üzerine sinerjik bir etkisi olduğunu göstermiştir (Liske 1998). Antikoagülanlar, siklosporin, digoxin ve HIV tedavisinde kullanılan

proteaz inhibitörleriyle etkileşime girerek bu ilaçların etkisini azaltabilmektedir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda ara kanamalar ve bazen istenmeyen gebelikler bildirilmiştir (Zhou ve ark. 2004; Geller ve Studee 2006).

Trigonella foenum-graecum Linn; Çemenotu müsilaj, proteinler ve steroid saponinler içermektedir. Saponinlerin lipit düşürücü etkisi kanıtlanmıştır. Menopozal sıcak basması ve menopozal metabolik sendroma olumlu etkileri gösterilmiştir. Tedavi dozunda zararlı etkileri gözlenmemiştir. Ancak harici olarak sık kullanılması enflamasyona yol açabilmektedir (Hakimi ve Mohammed 2005; Ghazanfarpour 2016; Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017).

Foeniculum vulgare Linn; Rezenenin antiandrojenik ve antienflamatuvar etkileri içerdiği palmitik asit ve betasitosterole bağlıdır (Emami ve ark. 1969). Postmenopozal kadınlarda sıcak basması ve vajinal atrofiye etkileri araştırılmıştır (Yaralizadeh ve ark. 2016). Terapötik dozda yan etkisi yoktur (Kargozar ve ark. 2017).

Nigella sativa Linn; Çörekotu postmenopozal kadınlarda kan şekeri ve kan lipitlerini regüle ederek metabolik sendromu engellediği gösterilmiştir (İbrahim ve ark. 2014; Kargozar ve ark. 2017).

Pimpinella anisum Linn; Anason kafeik asit türevleri içermektedir. Menopozal sıcak basmalarına iyi geldiği bildirilmiştir. Tedavi dozunda yan etkisi yoktur (Emami ve ark. 1969; Kargozar ve ark. 2017).

Glycyrrhiza glabra Linn.; Meyan kökü terpenler, saponinler, flavonoidler, izoflavonoidler ve steroidler içermektedir (Asgari ve Bahramnezhad 2015). Menopozal sıcak basmalarını hafiflettiği gösterilmiştir (Emami ve ark. 1969). Ancak bitkinin uzun süreli kullanımında hipertansiyon, kalp problemleri, psödohiperaldosteronizm, hipokalemi ve hipernatremiye yol açabileceği bildirilmiştir (Kargozar ve ark. 2017). Genellikle yalnız başına kullanılmamakta, multibotanik bir karışımın içinde yer almaktadır. Günlük 500 mg doz 7 gün içinde konjestif kalp hastalığına yol açabileceği için menopozal preparatlarda günlük olarak 150-225 mg'la sınırlandırılmıştır (Klerk ve ark. 1997).

Passiflora incarnata Linn, Çarkıfelek flavonoidler içermektedir. Progesterojenik etkisi vardır, anksiyete ve insomniada kullanılmaktadır (Emami ve ark. 1969). Bazı çalışmalarda menopozal nörolojik semptomlara ve sıcak basmasına etkisi olduğu

bildirilmiştir (Lakhan ve Vieira 2010). Terapötik dozda yan etkisi yoktur (Kargozar ve ark. 2017).

2.6.2.4. Bitki sterol ve stanoller ve Lifler

Bitki sterollerini ya da fitosteroller ve fitostanollerin esterleri sebze yağları, fındık ceviz gibi yemişler, baklagiller, tam tahıllar, meyva ve sebzelerde az miktarda bulunan bileşiklerdir. Tanımlanan 40'dan fazla fitosterol içinde en sık bulunanları sitosterol, kampesterol ve stigmasteroldür. Fitostanoller satüre fitosteroller olup en sık rastlananları sitostanol ve kampestanoldür. Fitosteroller ve fitostanoller yapısal olarak kolesterole benzediğinden vücutta kolesterolün emilimini etkilemekte buna bağlı olarak total LDL (low density lipoprotein) kolesterol kan düzeyini düşürmektedir (Borrelli ve Ernst 2010). Fitosterol ve fitostanollerin günlük 2 gram alınması menopozal kadınlarda LDL'yi %5-15 oranında azaltmaktadır (Rudkowska 2008; Katan ve ark. 2003). Fitoestrollerin kolesterol düşürücü etkilerini sadece kadınlarda çalışmış araştırmalar az olsa da tüm çalışmalar postmenopozal kadınlarda fitosterol ve fitostanollerin kolesterolü düşürdüğü konusunda hemfikirlerdir. Bu düşme ilk 5 yılda %12-20 ömür boyunca ise %20 olmaktadır. Bu etki genetik nedenlerle bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Fitosterol ve fitostanoller yağda çözünür vitaminleri azaltabileceği için onları uygun miktarda meyva, sebze ve karotenoidle beraber tüketmek gerekmektedir (Rudkowska 2010).

Lifler kolonda gazlara ve fizyolojik aktif ürünlere fermente olan çözünür formda ya da metabolik olarak pasif olup sindirim sisteminde sıvıyı çekerek defekasyonu kolaylaştıran çözünmez formda olabilmektedir. Lifler tahıllar, özellikle yulaf, psyllium karniyarikotu, arpa, baklagiller, sebze ve meyvalarda bulunmaktadır (Borrelli ve Ernst 2008). Çalışmalarda lif alanlarda hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser oranının düştüğü gösterilmiştir (Fernández ve ark. 2006; Pines 2009). Cins ayrımı liflerin hipokolesterolemik etkisini etkilemektedir. Erkeklerde yanıt kadınlara göre daha fazla olmaktadır. Premenopozal hiperkolesterolemik kadınlarda lif alımı ile düzelme görülmezken perimenopozal kadınlar diyetle alınan liflere serum kolesterolünde anlamlı düşmeyle yanıt vermektedir (Ganji ve Kuo 2008). Diyetiyle lif alan kadınlarda meme kanseri riskinin ilişkisi kesin sonuçlar vermemiş olsa da meme kanserli postmenopozal kadınlar diyetlerinde az miktarda hayvansal yağ ve çok miktarda lif alırlarsa prognoz düzelmektedir (McEligot ve ark. 2006).

2.6.2.5. Diğer Tedaviler

Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler (CAM, Alternative and complementary medicine) NCCA (National Center for Complementary and Alternative Medicine) tarafından ‘genel olarak konvansiyonel tıbbın bir parçası olarak kabul edilmeyen çeşitli tıbbi ve sıhhi bakım sistemlerini, uygulamalarını ve ürünlerini kapsayan bir grup’ olarak tanımlanmıştır. Bu merkez TAT’ı 5 majör grupta toplamaktadır (Borrelli ve Ernst 2010):

- Holistik Tıp; Homeopati, Naturopati, Geleneksel Çin Tıbbı, Ayurveda gibi teori ve pratiği olan sistemlere dayanır.
- Manipülatif ve Vücut Temelli Terapiler; masaj, kayropratik ve osteopatik manipulasyonlar gibi vücudun tekli ya da çoklu parçalarının manipülasyon ya da hareketine dayanmaktadır.
- Zihin-Vücut Çalışmaları; meditasyon, destek grupları, bilişsel-davranışçı terapi (cognitive-behavioral therapy) gibi zihnin vücut fonksiyon ve semptomlarını etkileme potansiyeline dayanarak geliştirilmiş tekniklerdir.
- Biyolojik Temelli terapiler; doğada bulunan bitkiler, yiyecekler, vitaminler ve diğer doğal maddelerin kullanımına dayanır.
- Enerji Tedavileri; biyoalan tedavileri ve biyoelektromanyetik bazlı terapiler gibi enerji alanlarını kullanan terapilerdir.

2.6.2.5.1. Holistik tıp yöntemleri

Geleneksel Çin ve Doğu Asya Tıbbı bitkisel ilaçlar, masaj, akupunktur, diyet ve meditatif egzersizler içermektedir. Yaşamsal güç enerjisinin, Çi, ve yin/yang’ın (zıt güçlerin dengesi) kadim teknik ve ilkeleri bu yöntemleri birbirine bağlamaktadır. Geleneksel Çin Tıbbında akupunktur mutlaka bitkisel ilaç tedavisi ile beraber uygulanmaktadır. Bir Çin bitkisel ilaç formünün plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada bitkinin sıcak basması frekansını azaltmada anlamlı olarak etkili olduğu, ancak HRT’ye göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir (Kwee ve ark. 2007). HRT ve çin bitkilerinin vasomotor semptomlar, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı 2 ayrı çalışmada ise arada fark bulunmamıştır (Chen ve ark. 2003; Qu ve ark. 2009). Japon

geleneksel tıbbını (Kampo) araştıran bir çalışmada ise japon bitkisinin vazomotor ve psikolojik semptomlara etkisinin bir SSRI olan paroxetine göre daha az olduğu bildirilmiştir (Yasui ve ark. 2009). Grady ve ark. bitkisel drogun vazomotor semptom sıklık ve şiddetine ve seksüel fonksiyona plaseboya göre anlamlı olarak etkili olduğunu bildirmiştir. Wiklund ve ark. ise bitkisel tedavinin depresyona etkisinin plaseboya göre anlamlı derecede olumlu olduğunu ancak vazomotor semptomlara etkisinde plasebo ile farklı olmadığını bildirmişlerdir (Wiklund ve ark. 1999). Çin bitkilerinin plaseboya göre anlamlı olarak etkili olduğunu gösteren çalışmalar (Chang ve ark. 2012; Kim ve ark. 2012) özellikle gerginlik ve insomniada mevcuttur (Hsu ve ark. 2011). Akupunktur, Çin bitkisel terapisi ve tuina (çin masajının) kombine uygulandığı bir çalışmada sıcak basması, gerginlik ve uyku problemlerinin anlamlı derecede olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Baccetti ve ark. 2014). Çin tıbbının menopoz semptomlarına yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da genel olarak bulgular tartışmalıdır. Çalışmalar arası farklılıklar (Çinliler akupunkturu bitkisel droglardan azade kullanmamaktadır örn) da bir sonuca ulaşmayı engellemektedir (Johnson ve ark. 2019).

Akupunktur, vücuttaki belli noktaların ince iğneler sokularak stimüle edilmesi yöntemidir. 2000 yıl önce uzakdoğuda ortaya çıkan bu teknik Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT, TCM traditional Chinese medicine) prensiplerine dayanmaktaydı. GÇT'na göre insan vücudu Çi adını alan vital güç ya da enerjiyle kontrol edilmektedir. Çi organlar arasında meridyen denilen kanallar aracılığıyla dolaşmaktadır. Vücutta 12 majör fonksiyon ya da organa karşılık gelen 12 adet ana meridyen bulunmaktadır. Sağlığın devamı için Çi enerjisinin bu meridyenler ve organlar boyunca her birinden doğru güç ve kalitede akması gerekmektedir. Akupunktur noktaları meridyenler üzerinde lokalize olmuştur ve Çi akımını değiştirme potansiyeline sahiptir (Panay ve Rees 2005). Akupunkturun sıcak basmalarında östrojen kadar yararlı olmasa da plaseboya göre etkili olduğu 12 hafta süren, randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (Wyon ve ark. 2004). Bazı çalışmalarda elektroakupunkturun faydalı olabileceği gösterilmiştir (Kronenberg ve Fugh-Berman 2002). Ancak yapılan çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmektedir (Wong ve ark. 2017). Elektroakupunkturla yapılan kontrollü bir çalışmada akupunkturun menopozal şikayetlerde fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Sandberg ve ark. 2002). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada akupunkturun menopozal sıcak basmaları, gündüz ve gece terlemeleri ve uyku

problemleri üzerine etkili olduğu ve bu etkinin tedaviden sonra 21-26 hafta sürdüğü gösterilmiştir. Ciddi bir yan etkinin gözlenmediği belirtilmektedir (Lund ve Siersma 2020). Akupunktur aku noktalarını stimüle ederek nöro-endokrin- immün sistemi etkilemekte ve semptomları santral olarak iyileştirmektedir (Qin ve ark. 2021).

Yakı (Moxibustion); geleneksel Çin Tıbbı'nın bir yöntemi olmakla beraber Tibet, Kore, Japonya, Vietnam ve Moğolistan gibi bir çok uzak doğu ülkesinin de geleneksel tedavi sistemlerinde önemli rol oynamaktadır. Pelinotu, genellikle *Artemissia vulgaris*, kurutulduktan sonra öğütülüp sıkıştırılarak çubuk haline getirilmektedir. Bu çubuk vücudun özel noktalarında, akupunktur noktalarında yakılmaktadır. Direkt metotta moksa çubuğu doğrudan cilt üzerine konup deri de yanana kadar yakılmaktadır. İndirekt yöntemde moksa akupunktur iğnesi yerleştirildikten sonra onun üstünde yakılmaktadır. Günümüzde daha çok bu dolaylı yol kullanılmakta ya da elektroakupunkturla o noktaya ısı verilmektedir (Borrelli ve Ernst 2010). Yapılan az denekli bir çalışmada 4 haftalık bir tedaviden sonra sıcak basması frekans ve şiddetinde anlamlı azalma gözlenmiştir (Park ve ark. 2009).

2.6.2.5.2. Homeopati

Homeopati ilk olarak alman hekim Samuel Hahnemann tarafından 1796 da önerilen sağlık hizmeti sistemidir. Homeopatlar hastaları 'benzeri benzerle tedavi' prensibine dayalı olarak yüksek oranda seyreltilmiş preparatlarla tedavi etmektedir. Menopoz semptomları için en sık kullanılan homeopatik remediler Güney Amerika Bushmaster yılan zehirinden türetilmiş Lachesis, çok yıllık kır çiçeği *Anemone pulsatilla*dan türetilmiş Pulsatilla ve mürekkepbalığı mürekkebinden türetilmiş Sepiadır (MacEoin 1996). Homeopati hakkında bir çok teori öne sürülmüşse de ultramoleküler solüsyonlara verilen yanıtın altında yatan biyolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Borrelli ve Ernst 2010).

Sistematik bir derlemede homeopatinin menopozal vazomotor semptomlara etkisi araştırılmış ancak kesin kanıtlara ulaşılamamıştır (Thompson ve Relton 2009). Yapılan çalışmalar umut verici olsa da daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

2.6.2.5.3. *Apiterapi*

Apiterapi bal arılarının ürettikleri bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehiri gibi arı ürünlerinin ve arıların tedavide kullanılmasıdır. Yüzlerce yıldır iyileştirici güçleriyle tanınan bu ürünler postmenopozal şikayetlerin tedavisinde de etkin olarak kullanılmaktadır (Pasupuleti ve ark. 2017).

Arı sütü bakıcı arılar tarafından kraliçe arının beslenmesi için üretilen beyazımsı bir maddedir. %50 su içermektedir, katı bölümü %50 protein (apalbuminler) ve peptit, %15 şeker (glukoz ve fruktoz) %7-18 lipit ve yağ asitleri, vitaminler (en fazla B5 ve B3 olmak üzere bütün vitaminler), mineraller (K, Ca, Na, Mg, Zn, Fe, Cu and Mn) eser maddeler (Co, Hb, Ba, W, Cr, Ni, V, Pb, Mo), fenol ve flavonoidler içermektedir. Yüzlerce yıldır mucizevi etkilerinden dolayı geleneksel tıpta, günümüzde de uzun süredir ticari tıbbi ürünlerde kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antiinflamatuvar, vazodilatör, hipotansif, antioksidan, antihiperkolestrolelik ve anti-kanser ve östrojene benzer etkileri nedeniyle bir çok hastalıkta kullanılmaktadır (Jelly 2020). Geleneksel olarak menopoz semptomlarının tedavisinde kullanılmıştır. Kanda FSH düzeyini düşürerek östrojen konsantrasyonunu arttırdığı *in vivo* deneylerde gösterilmiştir. Yaşlı farelerde oosit kalitesini ve ovulasyonu arttırmış olduğu bildirilmiştir (Imai ve ark. 2012). Arı sütünün östrojenik etkileri olduğu *in vitro* deneylerde gösterilmiştir (Mishima ve ark. 2005). Bunun yanında menopozal semptomlara olumlu etki bildiren 4 klinik çalışma vardır. Birinde arı sütünün intravajinal uygulanmasının vajinal atrofi, seksüel ve üriner fonksiyonlara östrojen ve plaseboya göre çok daha iyi etki ettiği ve yaşam kalitesini yükselttiği bildirilmiştir (Seyyedi ve ark. 2016). Diğer iki çalışmanın birinde günlük 1000mg arı sütünün oral yolla alınmasının menopozal vazomotor semptomları hafifletmede etkili olduğu (Sharifa ve Darsareha 2019), diğerinde 800 mg arı sütünün menopozal semptomların yanında anksiyete ve bel ağrısı gibi iskelet problemlerine de (Royal Jelly 2018) iyi geldiği gösterilmiştir (Münstedt ve Männle 2020).

Bal süpersatüre bir şeker solüsyonudur. %82,4 karbonhidrat, %38,5 fruktoz, %31 glukoz, %12 diğer şekerler, %17 su, %0,5 protein, organik asitler, multimineraler, amino asitler, vitaminler, fenoller ve bazı başka minör bileşenlerden oluşmaktadır. Buna ek olarak fenolik asit, flavonoid ve α - tokoferol gibi biyoaktif bileşenler içermektedir. (Ferrerres ve ark. 1993). Fenolik asitler, flavonoidler, askorbik asit, proteinler, karotenoidler ve glukozoksidaz ve glukozkatalaz gibi bazı enzimler sağlık yararları olan

bal bileşenleridir (Moniruzzaman ve ark. 2012). Bal antik çağlardan beri antibakteryel, antioksidan, antienflamatuvar, anti-kanser, antidiyabetik, yara iyileştirici, mideyi ve kalbi koruyucu etkilerinden dolayı tüm dünyada sağlık için kullanılmaktadır (Pasupuleti ve ark. 2017). Bal ve sıcak basması üzerine yapılan klinik çalışma olmasa da Malezya ormanlarından multifloral balı olan tualang balının hafızayı iyileştirici etkisi bildirilmiştir (Münstedt ve Männle 2020).

Propolis %50 resin, %30 balmumu, %10 esansiyel yağlar, %5 polen ve %5

başka organik bileşenlerden oluşmaktadır (Gómez-Caravaca ve ark. 2006). Fenolik bileşenler (kafeik ve sinamik asit) (Volpi 2004), esterler, flavonoid terpenler, beta-steroidler, resveratrol, aromatik aldehidler ve alkollerden oluşmaktadır (Huang ve ark. 2014). Aynı zamanda B1, B2, B6, C, E vitaminleri ve Mg, Ca, K, Na, Cu, Zn, Mn, Fe gibi mineraller ve süksinikdehidrogenaz, adenozintrifosfataz vb gibi enzimler içermektedir (Lotfy 2006). Antiseptik, antienflamatuvar, antioksidan, antibakteryel, antimikotik, antiülser ve immün modülatuvar etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. (Pasupuleti ve ark. 2017). Kamerun propolisiyle yapılan bir hayvan deneyinde propolisin östrojenik etkileri olduğu sıcak basmasına ve vulvovajinal atrofiye olumlu etki ettiği, propolisin bir bileşeni olan kafeikasitfenetilester'in SERM gibi davrandığı belirtilmiştir (Zingue 2017; Münstedt ve Männle 2020).

Polen Ekstresi; çiçek poleninden oluşmaktadır. Çeşitli firma adları altında satılmakta ise de etkinlik ve güvenilirlik açısından yeterince denenmemiştir (Johnson 2019).

Sérélys® *Secale cereale*, *Pinus sylvestris*, *Dactylis glomerata*, *Zea mays* saflaştırılmış/pürifiye sitoplazmik polen ekstresi ve E vitamini içermektedir. 104 kadınla yapılan kontrolsüz bir çalışmada menopozal semptomlara pozitif etki 411 kadınla yapılan daha eski bir çalışmada sıcak basması ve terlemeye dolayısıyla yaşam kalitesine olumlu etkisi bildirilmiştir (Münstedt ve Männle 2020).

Femal® saflaştırılmış polen ekstresi içerir. 54 kadınla yapılan randomize çift körlü plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada kadınların %65'inde sıcak basmalarında %38 lik iyileşme ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir (Winther ve ark. 2005). Bir hayvan çalışmasında Femalin östrojen gibi davranmadığı için hormon

kullan/amayanlarda HRT'ye iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (Hellstrom ve Muntzing 2012).

Femelis Meno® *S. cereale*, *D. glomerata* ve *P. sylvestris* çiçeklerinin polen ekstresine ek olarak *Zea mays* çiçeklerinin polen ve püskül ekstresi içermektedir. Yapılan benzer bir çalışma 1 aylık tedaviden sonra sıcak basması, sinirlilik, mesane problemleri ve cinsel sorunlara olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

Menopoz semptomlarına karşı arı ürünlerinin başka maddelerle karıştırıldığı preparatlar da mevcuttur. *Melbrosia*—çiçek poleni, perga (fermente çiçek poleni) ve arısütünden oluşmaktadır. Yapılan iki çalışmada baş ağrısı, üriner inkontinans, vajinal kuruluk, yorgunluk gibi menopozal semptomlarda plaseboya göre anlamlı azalma gösterilmiştir. *Lady 4*— *Oenothera biennis*, *damiana*, *ginseng* ve arısütü içermektedir. Etkili bulunmuştur. Yan etkiler: faydalı olmasına rağmen tüm ürünler allerjenik olduğu için dikkatli kullanılmalıdır (Münstedt ve Männle 2020).

2.6.2.5.4. Fonksiyonel Gıdalar

Fonksiyonel gıdalar bağırsaktaki mikrobiyotayı değiştirerek sağlıklı sonuçlara yol açan besin takviyeleridir. Vitamin ve minerallerle zenginleştirilmiş ürünler, ek lif içeren ürünler, pro ve prebiyotikler, sinbiyotikler, nutrasötikler ve omega 3 yağ asitleri bu sınıfa girmektedir.

Probiyotikler ‘konakçı barsağını etkileyerek intestinal dengeyi sağlayan canlı mikrobiyal gıda takviyeleridir. Prebiyotikler kolondaki bir ya da daha çok bakterinin büyümesini ya da aktivitesini selektif olarak etkileyen sindirilemeyen besin içerikleridir (Borrelli ve Ernst 2010).

Sinbiyotikler intestinal mikrobiyotada sinerjistik etkiyle istenen bakteri popülasyonunun oluşmasını sağlayan tamamlayıcı probiyotik ve prebiyotik içeren besinlerdir. Nutrasötikler gıdaların izoflavonlar, fitoöstrojenler gibi doğal bileşenlerinin sindirim esnasında açığa çıkarak biyolojik olarak kullanılabilir hale gelen besinlerdir.

Çalışmalarda prebiyotik ve probiyotik alan postmenopozal kadınlarda menopozal semptomlar üzerinde iyileştirici bir etki gösterilememiştir (de Vrese 2009). İnulin, oligofruktoz ya da laktuloz gibi prebiyotiklerin kalsiyum emilimi ve kemik mineralizasyonu üstüne yararlı etkilerini olduğu gösterilmiştir (Van den Heuvel ve ark.

1999). Çift körlü bir çalışmada laktobasil içeren probiyotiklerin postmenopozal kadınlar tarafından 2 hafta boyunca hergün alınmasından sonra vajina florasına olumlu etki yaptığı gözlenmiştir (Petricevic ve ark. 2008). Preklinik çalışmalarda ise probiyotiklerin kolondaki mikroflorayı değiştirerek izoflavonların biyoaktivitesini arttırdıkları bildirilmiştir (Liong 2007). Ancak tersini gösteren çalışmalar da vardır (Borrelli ve Ernst 2010).

Vitamin ve mineraller kadınlar tarafından menopozal şikayetlerin hafifletilmesi, sağlıklı kemiklerin korunması ve mortalitenin azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Yiyeceklerle alınabildikleri gibi ilaç olarak da tüketilmektedirler B, C, D ve E vitamini ve selenyum gibi maddeler çoğu preparatlarda bulunmakla beraber postmenopozal dönemde yararlı oldukları tartışmalıdır (Borrelli ve Ernst 2010).

A Vitamini (retinol) ve metabolitleri olan retinal ve retinoik asit menopozda önemli rol oynamaktadır. Hiç bir klinik kanıt olmasa da A vitamininin cilt ve mukozanın büyümesinde ve sağlığında gerekli olduğuna inanılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). A vitamini alımıyla meme kanseri insidansı ilişkisi araştırmalarda çelişkili sonuçlar vermiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada düşük retinol seviyesi olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri prognozunun yüksek retinol seviyesi olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (Formelli ve ark. 2009). Diğer yandan meme kanseri riski ile retinol arasında ilişki olduğuna dair hiç bir kanıt bulamayan çalışmalar da vardır (Nissen ve ark. 2003; Mignone ve ark. 2009). A vitamin alımıyla inmeye bağlı ölüm arasında ters bir ilişki bulunamamıştır (Yochum ve ark. 2000). Aşırı A vitamini tüketimi kemik fraktürü riskini arttırabilmektedir (Jackson ve Sheehan 2005). Başka bir çalışmada ise bu riskin sadece D vitamini az olan (ve A vitaminini çok tüketen) kadınlar için geçerli olduğu bildirilmiştir (Caire-Juvera ve ark. 2009).

D vitamini, bir grup yağda çözülebilen prohormondan oluşmaktadır. Ergokalsiferol D2, kolekalsiferol, D3 insan sağlığında bağırsaklardan kalsiyum emiliminin arttırılması, serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin korunması gibi çeşitli önemli fonksiyonlarda rol oynamaktadır. D Vitamini aynı zamanda kemik büyümesi ve osteoblast ve osteoklastların kemik formasyonu remodelling için de şarttır (Borrelli ve Ernst 2010). İki metaanalizde D vitamin ve kalsiyumun beraber verildiğinde postmenopozal kadınlar dahil olmak üzere yaşlılarda kırık insidansını azalttığı gösterilmiştir (Papadimitropoulos ve ark. 2002; Richy ve ark. 2005). Bir başka çalışma D vitamini serum seviyesinin düşük olan menopozal kadınlarda kalça kırığı insidansının

yükseldiğini göstermektedir (LeBoff ve ark. 1999). Sadece D vitamin alınması postmenopozal kadınlarda kemik erimesini fazla etkilememektedir (Jackson ve ark. 2007). D vitamin kan düzeyinin düşük olması kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemekte (Pérez-López 2009) ve meme kanseri riskini arttırmaktadır (Pérez-López ve ark. 2009; Garland ve ark. 2009).

E Vitamini östrojen ikamesi olarak savunulmakta ve menopozal vitamin olarak da adlandırılmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). Menopozal sıcak basmalarına E vitamininin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 4 hafta boyunca günde 800IU E vitamini verilen kadınlarda plasebo verilen meme kanseri geçirmiş kadınlara göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Barton ve ark. 1998). Daha yakın zamanlı bir çalışmada 4 hafta boyunca günde 400IU E vitamin verilen hastalarda sıcak basmalarının frekansının ve şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (Ziaei ve ark. 2007). E vitamininin kemik dansitesine etkisi gösterilememiştir (Farrell ve ark. 2009). E vitamininin sıcak basmalarına faydalı olduğu söylenen bir çalışmada aktif ve plasebo gruplarda E vitamin alanların günde sadece bir adet azalma olduğu gösterilmiştir. Daha eski çalışmalarda C, E ve B karoten vitamini alanlarda iskemik kalp hastalıklarının daha az rastlandığı bildirilse de son çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (Dagenais ve ark. 2000; Scheen 2000; Christen ve ark. 2000). Literatürde bu bulgular özellikle postmenopozal dönemle ilişkilendirilmemiştir (Morelli ve Naquin 2002). Buna karşın E vitamininin günde 1000 mg'dan fazla olmak üzere aşırı tüketiminin gastrointestinal kanser ve kardiyovasküler hastalık riski ve mortalitesini arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (Bell ve Grochoski 2008). E vitamininin vajinal atrofiye karşı konjüge östrojenle karşılaştırılmalı bir çalışmasında vajinal olarak verilen E vitamini etkisinin östrojenle aynı olduğu bildirilmiştir (Golmakani ve ark. 2019).

K Vitamini yağda çözünen kinonlardan oluşmaktadır. Fillokinon (K1 vitamini) ve menakinon (K2 vitamini) K vitamininin ana formlarıdır. Kalsiyum ve D vitamini gibi K vitamini de kemik güç ve kütlesinin korunması ve fraktür riskini minimize etmek için gereklidir (Borrelli ve Ernst 2010). Bir çalışmada yüksek doz K1 ve K2 vitamini takviyesinin postmenopozal kadınların femur boynunda kemik gücü göstergelerini yükselttiği ve klinik fraktür riskini düşürdüğü gösterilmiştir (Iwamoto ve ark. 2009).

Kalsiyum, Ca, yeterli miktarda depolanırsa kemik gücünü korumakta ve postmenopozal kadınlarda osteoporozu önleyebilmektedir. Özellikle geç postmenopozal

dönemde kalsiyum preparatları kemik kaybını önlemekte etkili olmaktadır (Borrelli ve Ernst 2010). Bu normal diyetlerinde kalsiyum içeren gıdaları almayan kadınlarda özellikle belirgindir. Erken postmenopozal dönemde D vitamini eksikliği olmayan kadınlarda Ca^{+} verilmesinin kemik mineral dansitesine fazla etkisi olmamaktadır (Lanham-New 2008). Ca^{+} alımı ile inme, kardiyovasküler hastalık ve böbrek taşı arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili bulgular bildirilmiştir (Heaney 2008; Reid ve Bolland 2008; Sabbagh ve Vatanparast 2009).

Magnezyum, Mg, eksikliği kemik mineral yoğunluğun düşmesine katkıda bulunabilmektedir. Mg kalsiyum emilim ve tutulumunu azaltan paratiroid hormonu baskılamaktadır. Bazı hayvan çalışmaları Mg eksikliğinin kemik dansitesini azalttığı (Rude ve ark. 1998) bazı klinik çalışmalarda ise magnezyumu yüksek diyet alan yaşlı hastaların daha yüksek kemik yoğunluğu olduğu (Tucker ve ark. 1999) gösterilmiştir. Ancak osteoporoz ve kırıkların önlenmesi amacıyla günde 600 mg dozunda alınması gereken magnezyumun uzun süreli etkileri bilinmemektedir (Morelli ve Naquin 2002).

Omega 3, balık yağları çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları önlemede etkili bulunmuştur (Burr ve ark. 1989; Singh ve ark. 1997). En geniş kapsamlı çalışmada 11bin miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaya günde 850 mg omega-3 yağ asidi verilmiş, ani ölüm oranında %45 lik, total ölümlerde ise %20 lik bir azalma gösterilmiştir (GISSI-Prevenzione Investigators 1999). Bu etkinin yağların membranları stabilize edici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.6.2.5.5. Manipülasyon temelli terapiler

Masaj; Amerikan masaj tedavisi derneği (AMTA, The American MassageTherapy Association) masajı “vücuda manuel olarak tutarak, hareket ettirerek ve/veya baskı uygulayarak yumuşak doku manipülasyonu uygulanması” olarak tanımlamaktadır. Batı dünyasında masaj 1700’lerden beri tedaviye girmiştir (AMTA 1999). Masaj tedavisi İsveç masajı/ klasik masaj, spor masajı, klinik masaj, derin doku masajı, baş ve yüz masajı gibi bir çok teknik içermektedir. Menopozal kadınlarda masajın hipofiz, adrenal, tiroit ve paratiroid bezleri uyarak hormon dengesine yararlı olabileceği ve sıcak basmalarını azaltabileceği (Abd Allah 2018), yaşam kalitesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür (Espí-López ve ark. 2020).

Tuina masajı; geleneksel Çin tıbbının 4000 yıldan beri akupunktur ve bitkisel tedaviyle beraber kullanılan iyileştirme yöntemlerinden biridir (Johnson ve Roberts 2019). Günümüzde batı dünyası da dahil olmak üzere kliniklerde kullanılmaktadır. Çin tıbbına göre hastalıklar yaşam enerjisi Çi akımındaki dengesizlik ve tıkanmaya bağlı olduğundan tuina vücut, zihin ve ruhta Çi'nin serbestçe akışını meridyenler ve akupunktur noktalarına basınç uygulayarak sağlamaktadır (Mercati 1997). Akupunkturun tuina ve Çin bitkisel tedavisiyle birleştirildiği bir randomize kontrollü çalışmada sıcak basması sıklığı, gerginlik ve uyku problemlerinde anlamlı düzelme görüldüğü bildirilmiştir (Baccetti ve ark. 2014).

Akupressur; akupunktur noktalarına elle basınç uygulama yöntemidir.

Refleksoloji; stresi hafifletmek ya da sağlık problemlerinin çözülmesi için ayak tabanındaki belirli noktalara basınç uygulanmasıdır. Bu ayak tabanının belli bölgelerinin vücudun belli bölgelerine karşı gelen reflex noktaları olduğu ve o bölgeleri etkilediği esasına dayanmaktadır. Bu bölgelere baskı uygulamanın hastalıklı bölgedeki enerji blokajının ortadan kaldırdığına inanılmaktadır Bazı durumlarda ele ve kulağa da basınç uygulanabilmektedir. Refleksolojiye benzer teknikler binlerce yıldır Mısır ve Çin'de anksiyete, ağrı, premenstrüel sendrom gibi durumlarda kullanılmaktadır. Menopozla ilgili yapılan az denekli bir klinik çalışmada 45-60 yaşları arasındaki kadınlara refleksoloji ve normal ayak masajı uygulanmış, etkinliği iki grupta da eşit derecede gözlenmiş olup kontrol gruplarından anlamlı bir ayrım göstermediği bildirilmiştir (Panay ve Rees 2005). Menopozal vazomotor semptomlara etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Williamson ve ark. 2002). 120 kadınla daha yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise refleksolojinin normal masaj yapılan plasebo grubuna göre vazomotor semptomlara anlamlı olarak olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (Gözüyeşil ve Başer 2016).

2.6.2.5.6. Vücut zihin egzersizleri

Mental ve emosyonel faktörlerin fiziksel sağlığı tüm vücutta yaygın olarak bulunan nöronal ve hormonal bağlantılar yoluyla etkileyeceği prensibine dayanan yoga, Taichi, hipnoterapi, relaksasyon ve meditasyon gibi tekniklerdir. Bu tekniklerin menopozal vazomotor semptomlar üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar bugüne dek bunu kesin olarak kanıtlamamıştır (Borrell ve Ernst 2010).

Hipnoterapi derinlemesine odaklanmış dikkat, azaltılmış çevresel farkındalık ve telkine yanıt verme kapasitesinin artmasını içeren bir durum olan hipnozun tedavide kullanılmasıdır (Johnson ve Roberts 2019). Sıcak basmalarına etkisinin araştırıldığı iki randomize klinik çalışmada meme kanseri gecirmiş kadınlara 5 seans hipnoterapi uygulandıktan sonra sıcak basması sıklık ve şiddetinde anlamlı azalma (%69 oranında) gözlenmiştir (Elkins ve ark. 2007; Elkins ve ark. 2008). 187 menopozal kadınla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada (Elkins ve ark. 2013) sıcak basması frekansının %74 azaldığı, buna ek olarak uyku kalitesi ve seksüel fonksiyonda da düzelme görüldüğü bildirilmiştir (Johnson ve ark. 2016). Son zamanlarda 71 kadınla yapılan hipnozun bir SNRI olan venlafaxinle karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada sadece hipnozla tedavi edilenlerde sıcak basmalarında sadece 75 mg venlafaxine alanlara göre anlamlı azalma (%75) olduğu, plasebo grubunda %25 azalma olduğu gösterilmiştir. North American Menopause Society, hipnozu menopozal semptom tedavisi için onaylamaktadır (Goldstein ve ark. 2017).

Kognitif Davranışsal Terapi, KDT (CBT, Cognitive Behavioral Therapy) aksiyon odaklı psikolojik bir girişimdir. Semptomlara karşı bilişsel değerlendirmeleri ve davranış seçimlerine odaklanan ve zaman sınırlı bir tedavidir. Eğitim, motivasyonel görüşme, gevşeme, tempolu nefes gibi çeşitli stratejileri içerebilmektedir (Johnson ve Roberts 2019). Bu kollaboratif tedavi biçimi kadınların vazomotor semptomlar, stres ve uyku problemleriyle kendi kendilerine başa çıkmalarını sağlamak amaçlıdır (Reed ve Guthrie 2014). 96 kadınla yapılan 6 hafta süren bir çalışmada sıcak basmalarının %52 oranında azalma gözlenmiştir (Mann ve ark. 2012). Başka bir çalışmada ise 4 haftalık bir tedaviden sonra sıcak basması şiddetinde plaseboya göre anlamlı düzelme kaydedilmesine karşın sıcak basması frekansında bir değişiklik olmamıştır (Ayers ve ark. 2012). Başka bir çalışma gene sıcak basması frekansında değişiklik olmamasını ancak şiddetinin azaldığını onaylayan sonuçlara ulaşmıştır (Keefer ve Blanchard 2005). Bunlara ek olarak KDT'nin hafif menopozal depresyonda da yararlı olduğu gösterilmiştir (Ayers ve ark. 2012; Khoshbooi ve ark. 2011). North American Menopausal Society KDT'nin sıcak basması şiddetine etkili olduğunu onaylamıştır.

Biyo-feedback ve Gevşeme Egzersizleri; progressif kas gevşemesi, kombine termal kontrollü biofeedback egzersizi, tempolu solunum, ev için gevşeme audio-teypleri ve uygulamalı gevşeme tekniklerinin menopozal semptomlara etkisi araştırılmaktadır. Biofeedback cilt ısısı, nabız sayısı ya da kas tonusu gibi vucut fonksiyonlarını monitorize ederek kişiye feedback verilmesidir. Feedback ve relaksasyon teknikleri (kılavuzlu imgeler/ imagery, derin soluk alma, tempolu solunum) stres yanıtını kontrol etme amaçlıdır (Johnson ve Roberts 2019). Sistematik bir reviewda sıcak basmalarını tedavi etmek amacıyla psikoeğitimsel girişimler, okuma, gibi aktif gevşeme yöntemleri ve tedavi almayanlarla karşılaştırılmış tempolu solunum ve progressif gevşeme tekniklerinin sıcak basması frekansını azaltabileceği ve psikolojik menopozal semptomlara yararı olabileceği bildirilmiştir (Tremblay ve ark. 2008). İkinci bir review ve metaanaliz de gevşeme tekniklerinin diğer yöntemlere göre etkili olabileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar relaksasyon tekniklerinin vazomotor semptomlar ve strese olumlu etkisi olabileceğini kabul etmekle beraber bulguların henüz yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır.

Tai Chi 4000 yıl öncesine dayanan Çin kökenli uzakdoğu savaş sanatı olup derin nefes ve yavaş hareket egzersizlerini içermektedir (Boddy ve Ernst 2009; Lee ve ark. 2009). Tai chi'nin KMD'yi (kemik mineral dansitesi) koruyucu etkisi gözlenmiştir. Yaşlılarda düşmeleri ve kemik kaybını azalttığı düşünülse de son 10 yılda yapılan çalışmalarda bu kanıtlanamamıştır (Ling ve ark. 2002). Menopozal kadınlarda insülin rezistansı riskini ve enflamasyonu azaltarak metabolik ve kardiyovasküler sağlığa koruyucu etki yapmaktadır. Ruh halini düzelterek depresyon anksiyete ve stres semptomlarını azaltmaktadır. Fiziksel güç denge ve esnekliği arttırarak kemikleri güçlendirmekte (tempolu yürüyüşten daha fazla), kilo kaybına yardımcı olmakta ve kan basıncını düşürmektedir. İnsomniada uykuya dalmayı hızlandırmakta, derin ve sağlıklı uykuya yardımcı olmaktadır (Borrell ve Ernst 2010).

Yoga Hindu disiplininin köken almış olup popüleritesi arttıkça değişik formları ortaya çıkmıştır. Bütün yoga pratikleri mevcut farkındalığı arttırmak için fiziksel pozlar ya da hareket dizileri, ve solunumun bilinçli olarak düzenlenmesi tekniklerini içermektedir (Feuerstein 2001). 5 çalışmayı içeren sistematik bir review ve metaanalizde kısa süreli yoganın menopozal psikolojik problemlere orta derecede olumlu etkisi olduğu ancak vazomotor ve ürogenital semptomlara etkisi olmadığı gösterilmiştir (Cramer ve

ark. 2012). Yapılan diğer çalışmalar da yoganın menopozal psikolojik sorunlarına ve yorgunluğa yararlı olabileceğini göstermektedir. Ancak menopozal semptomlara etkinliği kesinleşmemiştir. Randomize iki çalışmada 12 hafta yoga ve meditasyon yapan 40 kadının menopozal semptomlarını anlamlı olarak azalttığı, seksüalite ve yaşam kalitesinin düzelttiği, bildirilmiştir (Cramer ve ark. 2015; Reed ve ark. 2014). Bazı çalışmalarda menopozal şikayetlerde yoganın yararlı olmadığını bildirilmiştir (Newton ve ark. 2014). Araştırmaların derlemesinden yoganın güvenli olduğu ve psikolojik semptomlara etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer menopozal semptomlara etkisi için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır (Johnson ve Roberts 2019). 2018’de yapılmış 1306 katılımcıyı ve 13 araştırmayı kapsayan sistematik bir reviewda Cramer ve ark. 2012 de yaptıkları çalışmayı genişleterek güncellemişlerdir: önceki çalışmaların aksine yoga yapan postmenopozal kadınların vazomotor semptomlar da dahil olmak üzere tedavi olmayanlara göre olumlu etkiler gözlenmiştir. Yoganın önemli yan etkisi görülmemiştir (Cramer ve Peng 2018).

Fiziksel egzersizler; düzenli spor, yürüyüş, ağırlık kaldırma, yüzme vb. düzenli olarak egzersiz yapan kadınların sedanter olan kadınlara göre şiddeti daha az olan sıcak basmaları yaşadıkları gözlenmiştir (Ivarsson ve ark. 1998; Stadberg ve ark. 2000). İsveç’te 1320 kadınla yapılan çalışma egzersiz yapmayan kadınların % 25’inin şiddetli vazomotor semptom gösterirken egzersiz yapanların % 5’inin bu semptomları gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu beden kitle endeksi, sigara içme ve HRT ile açıklanamamıştır (Morelli ve Naquin 2002). İngiltere’de RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) ve ABD’de NAMS (North American Menopause Society, kuzey amerika menopoz derneği) vazomotor semptomların tedavisi için bedensel egzersiz önermektedir (Borrell ve Ernst 2010). Bir metaanalize göre düzenli yürüme egzersizinin omurga kemik yoğunluğuna olumlu etkileri olmadığını ancak femur boynu kemik yoğunluğunda anlamlı iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (Martyn-St James ve Carroll 2008). Bir çok sistematik derleme ve metaanalize göre de yürümenin ağırlık kaldırma ile beraber yapıldığı egzersizlerin (a) kalça ve omurga kemik yoğunluğuna olumlu etkiler yarattığı (Asikainen ve ark. 2004; Palombaro 2005; Martyn-St James ve Carroll 2008) ve (b) 1 yıldan fazla süre yapılan ağırlık egzersizlerinin postmenopozal kadınların kemik yoğunluğunun koruduğu, osteopeni ve osteoporozlu kadınlarda ise omurga ve kalçada kemik yoğunluğunu arttırdığı sonucuna varılmıştır (Shea ve ark. 2004; Zehnacker ve Bemis-Dougherty 2007). Bir çalışmada ise 6 ay boyunca yapılan vibrasyon

egzersizlerinin kalça kemik yoğunluğunu anlamlı şekilde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Verschueren ve ark. 2004; Borrell ve Ernst 2010).

2.6.2.5.7. Biyorezonans

Hastaların vücudu ya da maddelerin elektromanyetik titreşimlerinin tedavi amaçlı kullanılması prensibine dayanan biyorezonans tedavisi 1970’lerde alman Doktor E. Morrell tarafından geliştirilmiştir. Morrell, Rasche ile BICOM® aletini geliştirerek alet aracılığıyla vücuttan gelen sağlıklı ve sağlıklı olmayan elektromanyetik sinyallerin filtrelemiş, sağlıklı sinyalleri güçlendirip vücuda geri vermiştir (Hennecke 2006).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması sürecinde literatür taraması yapmak amacıyla ScienceDirect, Pub Med ve Google Akademik, YÖK Ulusal tez merkezi veritabanları kullanılmıştır. Öncelikle kadın genital sistemi fizyolojisi, menopoza ve semptomları ile tedavisi hakkında bilgi derlemek amacıyla literatür taraması yapılmıştır. Bu taramada *'gynaecology', 'gynaecologic endocrinology', 'female sexual system', 'ovary', 'uterus', 'sexual hormones', 'estrogen', 'progesteron', 'androgens', 'menopause', 'hot flashes', 'osteoporosis', 'menopausal libido', 'female aphrodisiac', 'female sexual dysfunction', 'hypoactive sexual desire disorder', 'metabolic syndrome', 'genitourinary syndrome', 'vaginal atrophy', 'climacteric', 'hormone replacement', 'hormone imbalance', 'menopausal mood changes', 'phytoestrogen', 'pharmacotherapy', 'phytotherapy', 'complementary and alternative therapies'* (CAM) anahtar kelimeleri kullanılmıştır.

Sonraki aşamada ülkemizde halk arasında jinekolojik amaçlarla kullanılan bitkiler hakkında literatür araştırması yapılmıştır. Bu amaçla *'etnobotanik', 'anadolu' + 'kadın hastalıkları', 'adet bozuklukları', 'kısırlık', 'sterilite', 'afrodizyak', 'cinsel güçlendirici', 'menopoz', 'galaktagog', 'hormonal bozukluk', 'hipermenore', 'amenore', 'emenagog', 'adet getirici', 'adet geciktirici', 'düşük yaptırıcı', 'genital hastalıklar', 'rahim', 'yumurtalık', 'çocuk isteği', 'sıcak basması', 'kemik erimesi', 'gebelik', 'seksüel', 'cinsel'* anahtar kelimeleri türkçe ve ingilizce olarak kullanılarak tarama yapılmıştır. Bu taramanın sonucunda 58 familya, 175 cins içinde 286 bitki türü bulunmuştur.

Son taramada bulunan bitkilerden hormonal amaçlı olanlar seçilerek enfeksiyon hastalıkları (vajinit, akıntı, kaşıntı, mastit, sistit), doğum ve doğumla ilgili hastalıklar (doğum sancısı, doğum yarası, angorjman vb.) ve dismenore için kullanımlar elendikten sonra ulaşılan 164 bitki cinsi içinde 234 bitki türü ile çalışmaya devam edilmiştir.

Etnobotanik taramasında ulaşılan 234 bitki türü, tür isimlerinin yanına tür ismi + *'menopause', 'ovary', 'estrogen', 'progesteron', 'pituitary', 'FSH', 'hypothalamus', 'GnRH', 'libido', 'aphrodisiac', 'FSD', 'HSDD', 'hot flashes', 'vasomotor symptoms', 'vaginal atrophy', 'depression', 'anxiety', 'mood', 'insomnia', 'cognitive', 'bone', 'osteoporosis', 'skin', 'antiageing', 'hypolipidemic', 'antihypercholesterolemic', 'antiatherosclerotic', 'antidiabetic', 'hypoglycemic', 'cardioprotective', 'metabolic syndrome'*

+ '*genitourinary syndrome*' anahtar kelimeleri eklenerek her bir türün aktiviteleri için ayrı ayrı literatür araştırması gerçekleştirilmiştir.

Bu aktivite çalışmaları taraması sonucunda 114 bitki türünde aktivite çalışması bulunmuştur. Bunlardan 42 tanesinin erken menopozal, 72 tanesinin ise geç menopozal semptomlara karşı etkinlik çalışmalarıyla ilgili literatürde bulunan mevcut makaleleri kendi içlerinde ayrıntılı olarak gruplandırılarak konu ve içeriklerine göre sınıflandırılmış ve değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Kadın hastalıklarında kullanımı olan 163 bitki cinsi içinde 234 bitki türüne ulaşılmıştır. Bu bitkiler **Tablo 1** de toplanmıştır.

Tablo 1: Jinekolojik şikayetlerde halk arasında kullanılan bitkiler

Cins	Bitki	Familiya	Türkçe Adı	Drog	Hazırlanışı	Kullanılışı	İl	Kaynak
1	<i>Acacia karroo</i> Hayne	<i>Fabacea</i>	akasya, mimoza	gövde dal	külünden yakı yapılır, tomurcukları emilir	kadın sterilitesi	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
2	<i>Acanthus hirsutus</i> L.	<i>Achantacea</i>	ayıotu	kök	taze kök yenir	sterilite	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
3	<i>Achillea biebersteinii</i> Afan	<i>Asteraceae</i>	sarı civanperçemi	tümü	dekoksiyon	kadın hastalıkları	Bartın	Pınar ve KARAOĞUL (2018).
			sarı civanperçemi	bitkinin tamamı	kaynatılır dekoksiyon	kadın hastalıkları, emenagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
			paspanos	yaprak	dekoksiyon	kadın hastalıkları	İlica Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
			Gihaye Zerg, Kılıç otu, Sarıçiçek	çiçek	infüzyon	menopoz yangısı	Çermik Diyarbakır	Çiçek (2019).
	<i>Achillea millefolium</i> L.		civanperçemi	tümü	dekoksiyon	kadın hastalıkları, emenagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
				topraküstü kısımlar	infüzyon	kadın hastalıkları	Torul	Karakose ve ark. (2019).
				çiçekli dallar	infüzyon	adet düzensizliği	Edremit körfez bölgesi	Polat ve Satıl (2012).
	<i>Achillea nobilis</i> L.		civanperçemi	topraküstü kısımlar	infüzyon	adet düzensizliği, over kisti	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
	<i>Achillea phrygia</i> Boiss Bal		ayvadana	çiçekli yapraklı dallar	infüzyon, oturma banyosu	kadın hastalıkları	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
	<i>Achillea setacea</i> Waldst		beyaz civanperçemi	topraküstü kısımlar kapitulum	infüzyon	adet düzensizliği kadın hastalıkları	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
	<i>Achillea teretifolia</i> L.		boz yavsan, civanperçemi	topraküstü kısımlar	infüzyon	hormonal bozukluk	Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
	<i>Achillea wilhelmsii</i> Koch			çiçek	dekoksiyon	emenagog	Elazığ	Hayta ve ark. (2014).
			civanperçemi	çiçek	infüzyon. Yemeklerden sonra içilir	genital şikayetler kan kesici	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
			sarı civanperçemi	tümü	dekoksiyon	kadın hastalıkları, emenagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
				tümü	taze veya dekoksiyon çayı balla yemeklerden once icilir	galaktagog	Ankara Haymana	Sarper ve ark. (2009).
<i>Achillea</i> L. türleri		girtkesan, civanperçemi buyucan, ormaderen	kapitulum, herb	infüzyon, dekoksiyon	sterilite, emenagog, adet düzensizliği, kadın hastalıkları	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).	

4	<i>Adiantum capillus veneris</i> L.	Pteridaceae	kaya maydanozu	yaprak	infüzyon	emenagog	Elazığ	Hayta ve ark. (2014).
			su sümbülü	yaprak	infüzyon	emenagog, kadın hastalıkları	Adana Mersin	Everest ve Oztürk (2005).
5	<i>Ajuga chamaepitys</i> Schreb.subsp.chia Arcangeli var.chia	Lamiaceae	mayasıl otu	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	emenagog	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
			topraküstü kısımlar	--	emenagog	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).	
6	<i>Alcea apterocarpa</i> L.	Lamiaceae	gülhatmi, gülfatma	tümü	dekoksasyon buharına oturulur	sterilite	Malatya	Tuzlacı (2016).
	<i>Alcea pallida</i> Besser			çiçek	infüzyon	sterilite	Bingöl	Tuzlacı (2016).
7	<i>Alchemilla barbatiflora</i> Juz.	Rosacea	beyadiza	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	adet düzensizliği, kadın hastalıkları	Trabzon	Tuzlacı 2006
	<i>Alchemilla hirsutiflora</i> Rothm.	Rosacea	aslan pençesi, yıldız nişanı	yaprak	infüzyon	kadın hastalıkları	Kazdağları	Kalankan ve ark. (2015).
	<i>Alchemilla vulgaris</i> L.		aslanpençesi	yaprak çiçek	--	kadın hastalıkları	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
				topraküstü kısımlar	--	adet düzensizliği, tüylenmeye karşı, östrojen artırıcı	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
8	<i>Alkanna orientalis</i> Boiss. var.orientalis	Boraginaceae	havako, havacıva otu	rizom	--	emenagog	--	Ozturk ve ark. (2013).
9	<i>Allium cepa</i> L.	Amaryllidaceae	soğan	yumru	--	rahim kisti emenagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
					dekoksasyon	emenagog	Sakarya	Uzun E ve ark. (2004).
					dekoksasyon	sterilite	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
				soğan, gövde	taze, kaynatma, dekoksasyon, yağda	kadın hastalıkları	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
				bulbus	dekoksasyon	sterilite	Üzümlü	Korkmaz ve Karakuş (2015).
	<i>Allium porrum</i> L.		pırasa	tümü	kaynatılarak buharı vajinaya verilir	sterilite	Orta Anadolu	Sezik ve ark. (2001).
	<i>Allium sativum</i> L.		sarımsak	dişleri	pişirilip içine şeker katılır rektal olarak kullanılır	yumurtalık hastalıkları	Ezine Çığrı	Tuzlacı 2006
10	<i>Alpinia officinarum</i> Hance	Zingiberaceae	havlıcan	kök	çayı demlenir	emmenagog	Kelkit Gümüşhane	Korkmaz (2014).
11	<i>Althaea officinalis</i> L.	Malvaceae	hatmi	çiçek	dekoksasyon	amenore	Doğu Anadolu	Sezik ve ark. (1997).
12	<i>Amaranthus retroflexus</i> L.	Amaranthaceae	leğendur	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	sterilite	Bingöl	Polat ve ark. (2013).
			adi pazu	yaprak	infüzyon	sterilite	Doğu Anadolu	Özgökçe ve Özçelik (2004).
	<i>Amaranthus retroflexus</i> L.	Amaranthaceae	horoz ibiği	yaprak	infüzyon	sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Ozturk (2011).
13	<i>Anchusa azurea</i> Miller	Boraginaceae	sığırdili	herb	dekoksasyon	kadın sterilitesi	Doğu Anadolu	Altundag ve Ozturk (2011).

	<i>A.azurea</i> var. <i>kurdica</i>		tosbağa otu	kök	dekoksiyona un katılır lapası haricen	sterilite	Iğdır	Altundag ve Oztürk (2011).
	<i>Anchusa officinalis</i> L.		sığırdili, guriz		--	kadın hastalıkları	Muş	Kardaş (2019).
	<i>Anchusa strigosa</i> Labill.		guriz	topraküstü kısımlar	kaynatılır, çiğ yenir	kadın sterilitesi		Polat ve ark. (2013).
14	<i>Anethum graveolens</i> L.	<i>Apiaceae</i>	dereotu, meletura	topraküstü kısımlar	infüzyon baharat taze	galaktagog	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
				topraküstü kısımlar	dekoksiyon taze yenir	kadın hastalıkları, galaktagog	Antalya, Siirt, Şanhurfa	Tuzlacı (2016).
				yaprak	dekoksiyon	galaktagog	Sariveliler	BAĞCI (2016).
15	<i>Anthemis austriaca</i> L., <i>A. chia</i> L., <i>A. cotula</i> , <i>A. pseudocotula</i> Boiss., <i>A. tinctoria</i>	<i>Apiaceae</i>		çiçek kapitulum	--	kadın hastalıkları	--	Oztürk ve ark. (2013).
	<i>Anthemis cotula</i> L.		uslu papatya	kapitulum	infüzyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
	<i>Anthemis cotula</i> L., <i>A. tinctoria</i> L.		papatya, beyaz papatya	kapitulum	infüzyon	kadın hastalıkları	Giresun, Dereli Kulakkaya	Tuzlacı 2006
	<i>Anthemis cretica subsp iberica</i> Grierson		-- , boyacı papatyasi	çiçek	--	kadın hastalıkları	Rize	Saraç ve ark. (2013).
	<i>Anthemis tinctoria pallida</i> L.		kaf papatyasi, beyaz papatya	çiçek	dekoksiyon	adet düzensizliği	Üzümlü Karakaya	Korkmaz ve Karakuş (2015).
			papatya, beyaz papatya	kapitulum	infüzyon	kadın hastalıkları	Giresun Dereli Kümbet Çamlı	Tuzlacı 2006
16	<i>Apium graveolens</i> L.	<i>Apiaceae</i>	kereviz	kök sap yaprak	pişirilir	emenagog		Baytop (1999).
				--	--	afrodizyak	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).
17	<i>Arbutus unedo</i> L.	<i>Ericaceae</i>	dağ çileği, ayı çileği, kocayemiş	meyva	taze	galaktagog	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
18	<i>Arthemisia absinthum</i> L.	<i>Asteraceae</i>	pelinotu, acipelin, akpelin	çiçekli yapraklı dal	v	emenagog		Baytop (1999).
			pelinotu	yaprak	dekoksiyon	adeti geciktirir	Adana Pozantı	Bağcı ve ark. (2006).
19	<i>Arum elongatum</i> Steven	<i>Araceae</i>	yılanyastığı	ot	suyu, yemegi	kadın hastalıkları	Muş	Kardaş (2019).
	<i>Arum italicum</i> Miller		çiçekotu, tirsik, yılancı ağ, yılanoğlu, yılanyastığı, zehiroğlu, yılancihiri	meyva, tuber	yutma, dekoksiyon	kadın hastalıkları	İzmit	Kızıllar ve Özhatay (2012).
20	<i>Asphodelus aestivus</i> Brot	<i>Xanthorrhoeaceae</i>	ciris agusu, kiris, givris	kök	ezilecek	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
21	<i>Asplenium ceterach</i> L.= <i>ceterach officinarum</i> DC	<i>Aspleniaceae</i>	altınotu	--	toz balla karıştırılır, infüzyon, dekoksiyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
22	<i>Astragalus</i> L. türleri	<i>Fabaceae</i>	geven diken	kök sap	dövülüp sakız yapılır	galaktagog	Çorum	Akbulut ve ark. (2017).
23	<i>Bellis perennis</i> L.	<i>Asteraceae</i>	papatya	çiçek	dekoksiyon, infüzyon	kadın hastalıkları	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
24	<i>Berberis crataegina</i> DC	<i>Berberidaceae</i>	karamuk, diken üzümü	kök	infüzyon	kadın sterilitesi kadın hastalıkları	Isparta Eğirdir, Konya	Tuzlacı 2006
	<i>Berberis vulgaris</i> L.		karamuk	meyva kök	--			Tuzlacı 2006
25	<i>Boswellia serrata</i> L.	<i>Burseraceae</i>	akgünlük	reçine	reçinesi yenir	emenagog	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
26	<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i>	<i>Brassicaceae</i>	başlı lahana	tohum	--	afrodizyak	--	Oztürk ve ark. (2013).

27	<i>Bryonia alba</i> L.	Cucurbitaceae	ülüngül, yerkabağı, sarmaşık	kök/ meyva	dekoksasyon	emenagog	Çankırı	Tuzlaci (2016).
28	<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	aynısefa, öküzgözü, covigo	çiçek	1.5 lt suya 100 gr bitkiden koyularak aç karnına kullanılır	menopoz, adet düzensizliği yumurtalık hastalığı	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
29	<i>Calluna vulgaris</i> L.	Ericaceae	funda	yaprak	çayı demlenir	galaktagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
30	<i>Capparis spinosa</i> L. var <i>spinosa</i>	Capparaceae	gebere	tohum	ezik	afrodizyak	Şanlıurfa	Akan ve ark. (2008).
	<i>Capparis ovata</i> , <i>C.spinata</i>			çiçek	taze	afrodizyak	Arat dağı Birecik	Akan ve ark. (2008).
	<i>Capparis ovata</i> , <i>C.spinosa</i>		sebelleh	meyve taze tomurcuk	turşu	afrodizyak	Zeytinbahçe Akarçay	Balos ve Hasan (2007).
	<i>Capparis sicula</i> Veill. <i>sicula</i>		kebese, kapari	tomurcuk meyva	--	afrodizyak	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
31	<i>Capsella bursa pastoris</i> Medik	Brassicaceae	çobançantası	topraküstü kısımlar	infüzyon. Yemeklerden sonra içilir	adet düzensizliği	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
			dağ marulu, kaya marulu	yaprak taze sürgün	dekoksasyon	adet düzensizliği, hipermenore	Bodrum	Ertuğ (2004).
			çobançantası	topraküstü kısımlar	infüzyon, taze	kadın hastalıkları	Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
				topraküstü kısımlar	infüzyon	emenagog	Maden	Çakılcioglu ve ark. (2011).
				tümü	dekoksasyon çayı 1 kasık bal eklenerek ac kama icilir	galaktagog	Haymana	Sarper ve ark. (2009).
			çobançantası, serçe gözü	tümü	çayı demlenir	kadın hastalıkları	Kelkit	Korkmaz (2014).
			pironek	yaprak	lc com ext	emenagog	Solhan	Polat ve ark. (2013).
				meyva	taze	emenagog	Midyat	Akgul A ve ark. (2018).
				tohum yaprak çiçek topraküstü kısımlar	--	adet düzensizliği	Bursa, İzmir	SARI ve ark. (2010).
			kuşotu, çingiraklı ot	topraküstü kısımlar	--	adet düzensizliği	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
			çobançantası	topraküstü kısımlar	--	adet azaltıcı/ düzensizliği	Harput	ÇAKILCIOĞ LU ve ark. 2007
32	<i>Cardamine uliginosa</i> M.bieb.	Brassicaceae	tere, munzurotu	herb	dekoksasyon	kadın hastalıkları	Doğu Anadolu	Altundag ve Ozturk (2011).
33	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Asteraceae	aspir, kuyruklu ot	çiçek meyva kurutulur	dekoksasyon	emenagog	Kilis	Tuzlaci (2016).
			haspir, yalancı safran, zafur	çiçek pistil	--	emenogok	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
34	<i>Cephalaria gigantea</i> L.	Dipsacoidae	gevrek, gevrik	çiçek	dekoksasyon	adet düzensizliği	Kars	Tuzlaci (2016).
35	<i>Centaurea solstitialis</i> L.	Asteraceae	çakır diken	sap	taze	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
	<i>Centaurea behen</i> L.		peygamber çiçeği, zerdali diken	çiçek	--	emenagog	Gaziantep Kilis	Tuzlaci (2016).
36	<i>Cerasus mahaleb</i> L. Mill	Rosaceae	mahlep, dağ kirazı	sap	toz	afrodizyak	--	Akbulut ve Bayramoglu (2013).

				tohum	infüzyon	afrodizyak	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
			mahlep	tohum	toz	afrodizyak	Harput	ÇAKILCIOĞ LU ve ark. 2007
37	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	<i>Fabaceae</i>	keçiboynuzu, hamup	meyva	molass	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
			hamup	meyva	mix başka bitkilerle meyva çiğ yenir dekoksion meyva tozu baharat	kadın sterilitesi	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
38	<i>Chenopodium album</i> var. <i>album</i> L.	<i>Amaranthaceae</i>	selmi, silmastik	topraküstü kısımlar	kaynatma	kadın sterilitesi	Solhan	Polat ve ark. (2013).
	<i>Chenopodium murale</i> L., <i>C. album</i>		salmanca, unlucu	herba	dekoksion	kadın sterilitesi	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
39	<i>Chrysanthemum coronarium</i> L.	<i>Asteraceae</i>	sarı papatya, alagömeç	çiçek	infüzyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
40	<i>Cicerbita alpina</i> L. Walrn	<i>Asteraceae</i>	sütliga	areal parts	taze	galaktagog	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
41	<i>Cichorum intibus</i> L.	<i>Asteraceae</i>	hindible , acı gunek mavi papatya	topraküstü kısımlar	infüzyon	rahim hastalıkları	Midyat	Akgul A ve ark. (2018).
			güneşik, karakavuk	topraküstü kısımlar	infüzyon	galaktagog	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).
42	<i>Cistus creticus</i> L.	<i>Cistaceae</i>	istifiza, karagan, laden	topraküstü kısımlar	kaynatarak buhar banyodu	emenagog, sterilite	İzmit	Kızıllarslan ve Özhatay (2012).
			tüylü laden	çiçek yaprak	infüzyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
			pamukluk	çiçek	dekoksion	kadın hastalıkları	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
	<i>Cistus</i> L.türleri		pamukotu	kök	dekoksion banyo infüzyon çay	sterilite	Artvin Borçka Muratlı	Sezik ve ark. (1991).
43	<i>Coriandrum sativum</i> L.	<i>Apiaceae</i>	kişniş	topraküstü kısımlar	--	adet düzensizliği	Bursa	SARI ve ark. (2010).
				--	--	afrodizyak, adet düzensizliği	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).
44	<i>Corylus avellana</i> L., <i>C. columna</i> L., <i>C. maxima</i> Mill.	<i>Betulaceae</i>	findık	yaprak	tohum yenir	afrodizyak	--	Oztürk ve ark. (2013).
				tohum	intravajinal	sterilite	Ağrı Tutak	Sezik ve ark. (1997).
45	<i>Cratageus monogyna</i> L.	<i>Rosaceae</i>	alıç	çiçekli dallar	dekoksion	afrodizyak	Tokat	Tuzlaci (2016).
46	<i>Crocus sativus</i> L.	<i>Iridaceae</i>	safran	stigma	toz	emenagog, afrodizyak		Baytop (1999).
47	<i>Cucurbita pepo</i> L.	<i>Cucurbitaceae</i>	kabak	meyva	pişen meyvanın üstüne oturtma	sterilite	Orta Anadolu	Sezik ve ark. (2001).
48	<i>Cyclamen persicum</i> Mill.	<i>Primulaceae</i>	devetabanı, domuz soğanı, alayaprak	tber	dekoksion, kök suyu losyon ezme	adet düzensizliği	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
	<i>Cyclamen coum</i> Mill.		yersomunu	tuber		kadın hastalıkları	Amasya	Tuzlaci (2016).
	<i>Cyclamen coum</i> Mill.v.coum			tuber	intravajinal	sterilite	Yozgat	Tuzlaci (2016).
			domuzavşağı	tuber	ısıtılarak intravajinal	sterilite	Kadışehri	Han ve Bulut (2015).
49	<i>Cydonia oblonga</i> Mill.	<i>Rosaceae</i>	ayva	yaprak çiçek	infüzyon	galaktagog	Trabzon Ordu	Tuzlaci (2016).
50	<i>Cynodon dactylon</i> pers.var.villosus Regel	<i>Poaceae</i>	aynıkotu, köpekdişi	kök	dekoksion	sterilite		Akaydin ve ark. (2013).

51	<i>Cuminum cyminum</i> L.	<i>Apiaceae</i>	kimyon	meyva	yenir	galaktagog	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).
52	<i>Daphne mucronata</i> Royle	<i>Thymelaeaceae</i>	tevri	topraküstü kısımlar , dallar	ezilerek infüzyon yapılır dahilen ve haricen	sterilite		Kaval ve ark. (2014).
53	<i>Daucus carota</i> L.	<i>Apiaceae</i>	havuç	kök		galaktagog, kadın hastalıkları	Sakarya Diyarbakır	Tuzlaci (2016).
54	<i>Eleagnus angustifolia</i> L.	<i>Eleagneceae</i>	iğde	çiçek	balla yenir	sterilite	Yozgat	Tuzlaci (2016).
				çiçek yaprak	çayı demlenir	afrodizyak	Harput	Çakılcıoğlu ve ark 2007
				çiçek	balla karışır	sterilite	Kadışehri	Han ve Bulut (2015).
55	<i>Equisetum fluviatile</i> L.	<i>Equisetaceae</i>	at kuyruğu kırkboğum	topraküstü kısımlar	infüzyon	kadın hastalıkları	Torul	Karakose ve ark. (2019).
	<i>Equisetum telmateia</i> Ehrh.		bebekotu, camotu, eklemotu, fenerotu, kırkkilitotu, kuşkonmaz, dereotu, minareotu	topraküstü kısımlar	kaynatarak buhar banyosu	kadın hastalıkları	İzmit	Kızılarslan ve Özhatay (2012).
56	<i>Eremurus spectabilis</i> M.Bieb	<i>Xanthorroceae</i>	çiriş, yabani zambak	yaprak gövde	yemek	adet düzensizliği	Gazipaşa	Aksoy ve ark. (2016).
57	<i>Erica manipuliflora</i> Salisb.	<i>Ericaceae</i>	funda süpürgeotu	taze dal çiçek	dekoksasyon	galaktagog	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).
58	<i>Erodium cicutarium</i> L.Her.	<i>Geraniceae</i>	iğnelik, çoban iğnesi	meyva	taze	kadın hastalıkları	Midyat	Akgül A ve ark. (2018).
59	<i>Eryngium campestre</i> L.	<i>Apiaceae</i>	seker dikeni, kaldirek, kırsenet	kök sap	kaynatma	afrodizyak	Edremit körfez bölgesi	Polat ve Satıl (2012).
				kök		sterilite	Haymana	Sarper ve ark. (2009).
60	<i>Euphorbia macroclada</i> Bois.	<i>Euphorbiaceae</i>	sütleğen, sütlü ot, neblul	bitki sütü	İçilir haricen vajinaya konur	sterilite	Erzincan	Tuzlaci (2016).
				sütü	intravajinal	sterilite	Kadışehri	Han ve Bulut (2015).
61	<i>Ferula communis</i> L.	<i>Apiaceae</i>	çakşır, çarşır göbeği	kök	tro ms	afrodizyak	Sarıgöl	Sargın ve ark. (2015).
	<i>F. Elaeochytris</i> Kor., <i>F.caspica</i> M.Bieb		çaşır, girmizi bolu	kök, herb	toz, dekoksasyon	afrodizyak, kadın hastalıkları	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
	<i>Ferula elaeochytris</i> Korovin (<i>Ferula meifolia</i> L.)		çarşır caaşır	kök çiçek tohum meyva	infüzyon dekoksasyon tohum tozu spice rizom suyu fmeyva yenir	kadın sterilitesi, erkek afrodizyağı	Mersin Bozyazı	Sargın (2015).
			çakır otu	yaprak kök	toz, infüzyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
			çaşır	kök ve yapraklar	dekoksasyon	afrodizyak	Sarıveliler	BAĞCI (2016).
			çakşır kökü	kök	--	sterilite	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
			şambut, çakşır	kök	dekoksasyon tozu balla karıştırılarak yenir	sterilite afrodizyak	Antakya	Güzel Güzelşemme ve Miski 2015.
	<i>Ferula longipedunculata</i> Pesmen		çağşır	kök	toz	afrodizyak	Andırın	Demirci ve Özhatay (2012).
	<i>Ferula orientalis</i> L.		çakşır, kınor	kök kabuğu	--	afrodizyak, sterilite	Şanlıurfa	Haşım ve Hasan (2020).

	<i>Ferula rigidula</i> Fisch. ex DC.		cağ, çakşır,kasin siyabu	--	--	sterilite	Muş	Kardaş (2019).
62	<i>Ferulago cassia</i> Bois	Apiaceae	resene şeytan kişnişi	tohum	toz	galaktagog	Andırın	Demirci ve Özhatay (2012).
63	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	incir	meyva	yenir	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
				meyva	süt ve unla pişirilir haricen	sterilite	Manisa	Tuzlaci (2016).
				meyva	yenir	galaktagog	Eskişehir Mihalgazi	Uzun M ve Kaya (2016).
64	<i>Foeniculum</i> <i>vulgare</i> Mill	Apiaceae	rezene	meyve tohum	çayı demlenir	galaktagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
					çiğ afrodizyak etki için, ezilerek balla yenir	afrodizyak, galaktagog	İç Ege	Kargioğlu ve ark. (2010).
				meyva	infüzyon	galaktagog	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
				çiçek yaprak meyve	--	galaktagog	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
				meyva	infüzyon	emenagog	Muğla	Tuzlaci (2016).
				tümü tohumu		galaktagog	Bursa İzmir	Sarı ve ark. (2010).
			rezzaniye	meyva	infüzyon	amenore	Doğu Anadolu	Sezik ve ark. (1997).
65	<i>Frangula alnus</i> Mill	Rhamnaceae	barut ağacı, ciğar	yaprak	taze	galaktagog	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
66	<i>Fraxinus excelsior</i> L.	Oleaceae	disbudak	yaprak	--	galaktagog	--	Oztürk ve ark. (2013).
67	<i>Galium</i> <i>humifusum</i> M.Bieb, <i>G.tricornutum</i> Dandy	Rubiaceae	koşacı çimen iplikçiği havotu	herb	infüzyon	kadın hastalıkları	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
68	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabaceae	meyan	yaprak	dekoksasyon buharına oturtulur	sterilite	Iğdır	Tuzlaci (2016).
	<i>Glycyrrhiza glabra</i> var <i>glandulifera</i>			kök	dekoksasyon	menopoz,	Ağrı	Tuzlaci (2016).
69	<i>Gundelia</i> <i>tournefortii</i> L.	Asteraceae	kenger	lat kök	cig	afrodizyak	Bingöl	Polat ve ark. (2013).
			kenger	lat	ir ape	afrodizyak	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
70	<i>Hedera helix</i> L.	Araliaceae	duvar sarmaşığı	tümü	infüzyon	adet giderici	Ergan, Erzincan	Korkmaz ve ALPASLAN (2014).
				yaprak	dekoksasyon	emenagog	Elazığ	Cakilcioglu ve ark. (2011).
				meyva		adet düzensizliği	Türkiye	Oztürk ve ark. (2013).
				yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Hatila Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).
	hedera helix+allium cepa+malva sylvestris			yapraklar	kaynatılıp buhar banyosu yapılır	sterilite	Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).
71	<i>Helichrysum</i> <i>arenarium</i> L. Moench	Asteraceae	altın otu	çiçek yaprak	çay olarak tüketilir	kadın hastalıkları	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
			dudiye, cennet çiçeği, düdüye	çiçek gövde	infüzyon, dekoksasyon	menopoz	Güce Giresun	Karaköse (2022).
72	<i>Helleborus</i> <i>orientalis</i> Lam.	Ranunculoceae	çöplemecik kökü	kök, rizom	dekoksasyon, haricen	emenagog		Baytop (1999).

73	<i>Heracleum platytaenium</i> L.	Apiaceae	tavsancıl, öğrekotu	yaprak	infüzyon, taze, pişmiş	sterilite	Niğde	Özdemir ve Alpınar (2015).
	<i>Heracleum trachyloma</i> Fisch. & C.A.Mey.		baldırgan , poğluk	stem	taze, dekoksasyon	galaktagog	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
74	<i>Hippophae rhamnoides</i> L.	Elaeagnaceae	pişot	meyva	çiğ	afrodizyak	Maden	Cakilcioglu ve ark. (2011).
75	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	şerbetçiotu	tohum çiçekler		adet düzensizliği	Bursa	Sarı ve ark. (2010).
76	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hypericaceae	kantaron	topraküstü kısımlar	dekoksasyon, yağda bekletme	kadın hastalıkları	Çanakkale Ayvacık	Uysal ve ark. (2012).
			sarı kantaron	çiçek	infüzyon	kadın hastalıkları	Torul	Karakose ve ark. (2019).
			kantaron	çiçek yaprak sap	yağ, infüzyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut, S. (2015).
	<i>Hypericum scabrum</i> L., <i>H.lydium</i> Boiss		karahasan çayı sanciotu cayasancıyan	herb	dekoksasyon	adet düzensizliği	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
77	<i>Inula heterolepis</i> Boiss	Asteraceae	çakşır, ceksir çayı tüyotu akandizotu	çiçekli dallar	infüzyon	sterilite	Edremit körfez bölgesi	Polat ve Satıl (2012).
78	<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	ceviz	meyva	cig	rahim hastalıkları	Maden Elazığ	Cakilcioglu ve ark. (2011).
				yaprak	dekoksasyon	sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
			ceviz	yaprak	infüzyon	galaktagog, kadın hastalıkları	Marmaris, Kırklareli	Gürdal ve ark. (2007).
				tohum	intravajinal	galaktagog, kadın hastalıkları	Ağrı tutak	Sezik ve ark. (1997).
				yaprak, meyva , çiçek, yağı		galaktagog, kadın hastalıkları	Sarıgöl	Sargin ve ark. (2015).
79	<i>Juniperus drupacea</i> Labill.	Cupressaceae	andız	c	dekoksasyon kuru toz	galaktagog, kadın hastalıkları	--	Akbulut ve Bayramoglu (2013).
	andız ardıç		katran	İçilir	galaktagog, kadın hastalıkları	İç Toroslar	Yesilada ve ark. 1995	
	<i>Juniperus faetidissima</i> Willd.		kokar ardıç, yağ ardıcı	yaprak, uçucu yağ	toz edilerek	galaktagog, kadın hastalıkları	batı ve orta Anadolu	Baytop (1999).
	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.		katran ardıcı	meyva	infüzyon	galaktagog, kadın hastalıkları	İzmir	Ilker ve ark. (2009).
			ardıç	yaprak	dekoksasyon buğusu	kadın hastalıkları	Orta Anadolu	Sezik ve ark. 2000,
80	<i>Lactuca sativa</i> L.	Asteraceae	marul	yaprak tohum kurutulmuş süt	çiğ hap	afrodizyak,gal ahtagog		Baytop (1999).
81	<i>Lamium moschatum</i> Miller var. <i>moschatum</i>	Lamiaceae	lünlün otu	yapraklı dallar	dekoksasyon	adet düzensizliği, kadın hastalıkları	Bodrum	Ertuğ (2004)..
82	<i>Lantana camara</i> L.	Verbenaceae	mine çalım iğnesi	topraküstü kısımlar	infüzyon	adet düzensizliği	İzmir	Ilker ve ark. (2009).
83	<i>Lathyrus sativus</i> L.	Fabaceae	burcak, mürdümük	tohum	tozu balla karıştırılır	sex stamina	Çorum	Akbulut ve ark. (2017).
84	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	defne	yaprak	infüzyon	adet gecikmesi	Antalya	Tuzlacı 2006
			defne, har	yaprak	infüzyon	sterilite	Edremit körfez bölgesi	Polat ve Satıl (2012).

				yaprak meyva	--	emenagog	Aydın İzmir Bursa	Sarı ve ark. (2010).
85	<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lamiaceae	karabasotu, karahan	aromatik suyu	kekik suyu içilir	kadın hastalıkları	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
			karabasotu, karahan	çiçekli dallar	infüzyon	adet düzensizliği	Edremit körfez bölgesi	Polat ve Satıl (2012).
86	<i>Lepidium sativum</i> L.	Brassicaceae	tere	yaprak tohum	çiğ yenir	afrodizyak	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
			tere	tohum	toz haline getirilip balla yenir		Kapadokya	Akgül G ve ark. 2016
87	<i>Leontice leontopetalum</i> L.	Berberidaceae	aslanpençesi	yaprak çiçek	infüzyon	kadın hastalıkları	Bartın	Pınar ve Karaogul (2018).
88	<i>Linum mucronatum</i> Bertol.	Linaceae	zeyrek yabani keten	çiçek	infüzyon	sterilite	Şanlıurfa	Tuzlaci (2016).
89	<i>Lonicera caucasica</i> Pall.	Caprifoliaceae	yabani hanımeli	yaprak	dekoksasyon	emenagog	Tunceli	Tuzlaci (2016).
90	<i>Malva neglecta</i> Wallrn	Malvaceae	ebemkömeci	herb	dekoksasyon	kadın hastalıkları, sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Ozturk (2011).
			ebemgümeci	kök; yapraklar	tüm olarak rahme konur; dekoksasyon içilir	kadın hastalıkları	Sivas Yozgat	Özüdoğru ve ark. (2011).
			gülhatmi	yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Merzifon	Ezer ve Arisan (2006).
				tümü	çay lapa gargara	kadın hastalıkları	Kelkit	Korkmaz (2014).
			ebemkömeci	meyva	çay	sterilite	Harput	Çakılcıoğlu ve ark. 2007
			emeçlümeci berberu	yaprak	dekoksasyon içilir banyo yapılır	sterilite, kadın hastalıkları	Ağrı Tatak Erzincan Büyükköy, merkez	Sezik ve ark. (1997).
	<i>Malva neglecta, M.silvestris</i> L.			yaprak	lapa üstüne oturtulur	sterilite	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
			ebegümeci, duelik, xemazek	topraküstü kısımlar	dekoksasyon, infüzyon	sterilite	Solhan	Polat ve ark. (2013).
	<i>Malva nicaensis</i> All		moloşa	yapraklar	su süt ve maydanozla kaynatılır	sterilite	Trabzon	Tuzlacı 2006
			ebegöbece	topraküstü kısımlar	püre	sterilite	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
	<i>Malva silvestris</i> L.		ebegümeci, develik, hubbez	topraküstü kısımlar	suda kaynatılıp buharına oturulur başka otlarla karışık dekoksasyonu içilir	adet düzensizliği	Çanakkale Şile	Tuzlacı 2006
			ebegümeci, molasa	topraküstü kısımlar	kaynatarak buhar banyosu,	emenagog, kadın hastalıkları	İzmit	Kızıllarslan ve Özhatay (2012).
			ebegümeci	yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği, galaktagog, kadın hastalıkları	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
			<i>Malva</i> L. türleri	ebegümeci	çiçek	dekoksasyon	sterilite	Erzincan Üzümlü
91	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Lamiaceae	bozot bozkulak dağ çayı karaderme	topraküstü kısımlar	infüzyon	sterilite	Karaman	Tuzlaci (2016).
	<i>Marrubium catarlifolium</i> Desr.		boz yayotu	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	adet düzensizliği	Kars	Tuzlaci (2016).

92	<i>Matricaria chamomila</i> L.	Asteraceae	papatya	çiçek sap topraküstü kısımlar	infüzyon lo bh	adet düzensizliği	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
			deli papatya	kapitulum	infüzyon	adet düzensizliği, kadın hastalıkları afrodizyak	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
93	<i>Medicago sativa</i> L.	Fabaceae	hespist	tümü	ms com	galaktagog	Hakkari Geçitli	Kaval ve ark. (2014).
94	<i>Melilotus officinalis</i> L.Desr	Fabaceae	yonca	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	afrodizyak, rahim hastalıkları	Maden	Cakilcioglu ve ark. (2011).
				topraküstü kısımlareal	infüzyon	yumurtalık hastalıkları	Ezine	Tuzlacı ve Bulut 2007
95	<i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	oğulotu	topraküstü kısımlareal	lo infüzyon	kadın sterilitesi	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
				topraküstü kısımlar	infüzyon	yumurtalık hastalıkları	Ezine Pazarköy	Tuzlacı 2006
				yaprak	çayı	adet düzensizliği	Bursa Şevketiye	Özkan 2011
			oğulotu, saçkıran, yabansırganı	topraküstü kısımlar , yaprak	infüzyon	kadın hastalıkları	İzmit	Kızıllarslan ve Özhataş (2012).
96	<i>Mentha longifolia</i> Hudson	Lamiaceae	tüylünane	topraküstü kısımlar		kadın hastalıkları	--	Oztürk ve ark. (2013).
			nane	yaprak	dekoksasyon	afrodizyak	Mersin Adana	Everest ve Oztürk (2005).
	<i>Mentha pulegium</i> L.		yarpuz	yaprak	dekoksasyon	emenagog	Adana Mersin	Everest ve Oztürk (2005).
97	<i>Mercurialis annua</i> L.	Euphorbiaceae	giyle paker	yaprak	infüzyon	sterilite	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
98	<i>Morina persica</i> L.	Caprifoliaceae	boğa diken	topraküstü kısımları,al parts, kök	taze	afrodizyak	Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
99	<i>Morus nigra</i> L.	Moraceae	karadut	kabuk	dekoksasyon	amenore	Kuzey batı Anadolu batı karadeniz	Yeşilada ve ark. (1999).
				yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
100	<i>Nasturtium officinale</i> W.T.Aiton	Brassicaceae	su teresi	topraküstü kısımlar	yenir	kadın ve erkek sterilitesi	Isparta Eğirdir Çayköy	Tuzlacı 2006
			kerdene otu düzsık	yaprak	--	kadın hastalıkları	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
101	<i>Nigella arvensis</i> var. <i>glauca</i> Boiss.	Ranunculoceae	çörek otu	tohum	toz balla yenir	kadın hastalıkları, galaktagog	Adana	Akbulut (2015).
				tohum	kavrularak balla karıştırılır	galaktagog	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
	<i>Nigella sativa</i> L.			tohum	infüzyon tütsü	galaktagog		Baytop (1999).
102	<i>Olea europea</i> L.	Oleaceae	zeytin	yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
103	<i>Onopordum acanthium</i> L.	Asteraceae	kingher heron	tohum	dekoksasyon ts doc	kadın hastalıkları	Solhan	Polat ve ark. (2013).
			kavlıgan	sap	taze yenir	kadın hastalıkları	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
104	<i>Opopanax hispidus</i> Gris	Apiaceae	kekire	sap	taze yenir	sterilite	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
105	<i>Orchis</i> L. türleri	Orchidaceae	salep	gövde	toz	afrodizyak		Akbulut ve Bayramoglu (2013).
106	<i>Origanum onites</i> L.	Lamiaceae	kekik	topraküstü kısımlareal	hayıt ve unla pişirilip karna sarılıyor	çocuk yapmak için	Köyceğiz	Uysal (2008).

			kekik, eşek kekigi, beyaz kekik, deli kekik, karakekik, İzmir kekigi	topraküstü kısımlar	infüzyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
			keklikotu, güveyotu	yaprak	dekoksiyon	rahim hastalıkları	Maden	Çakılcıoğlu ve ark.(2011).
	<i>Origanum majorana L.</i>		bilyeli kekik, balıkotu, merzacus, gelingüvey çiçeği	yaprak kök	inf dekoksiyon	emenagog	Mersin Adana	Everest ve Öztürk (2005).
107	<i>Ornithogalum wiedemannii Boiss</i>	<i>Ornithogaleae</i>	tükürük otu	yaprak	yenir ya da suyu içilir	kadın hastalıkları	Muş	Kardaş (2019).
108	<i>Paliurus spina christi Miller</i>	<i>Rhamnaceae</i>	çaltı , çaltı diken, çatla	meyva	dekoksiyon	kadın hastalıkları	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
				topraküstü kısımlar	dekoksiyon	kadın hastalıkları	Kale Acıpayam	Akbulut ve Karakose 2019
			gelincik	çiçek	infüzyon	adet düzenleyici	Kırklareli Babaeski Alpullu	Tuzlacı 2006
109	<i>Papaver rhoeas L.</i>	<i>Papaveraceae</i>	gelincik, borcanka	çiçekler su ve limonda güneşte bekletilir	İçilir	galaktagog	Kırklareli	Kültür (2007).
			gelincik	tümü	--	düşük önleyici	--	Kültür (2007).
			gelincik, kamacık	kök	pisirilir	galaktagog	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
110	<i>Passiflora caerulea L.</i>	<i>Passifloraceae</i>	mavi çarkıfelek	tümü	infüzyon	afrodizyak	Sakarya	Uzun ve ark. (2004).
			üzerlik	tohum kök	--	adet düzensizliği	--	Öztürk ve ark. (2013).
111	<i>Peganum harmala L.</i>	<i>Nitrariaceae</i>	üzerlikotu	tohum, kök	taze	adet düzensizliği	Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
			üzerlik	tohum kök	infüzyon	emenagog	Harput	Çakılcıoğlu ve ark. 2007
			maydanöz	radix herba tohum ve yapraklar	infüzyon	emenagog	--	Baytop (1999).
112	<i>Petroselinum crispum Miller Hill</i>	<i>Apiaceae</i>		tümü	suyu çıkarılır çiğ yenir	galaktagog, hormon bozukluğu, aşırı tüylenme	Kelkit	Korkmaz (2014).
			hyaprak		dekoksiyon	emenagog	Gemerek	Savran ve ark. (2009).
			yaprak dal		infüzyon dekoksiyon	hormon dengeleyici galaktagog	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
	<i>Pimpinella anisetum Boiss. et Bal.</i>		anason	tamamı	çayı demlenir	galaktagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
113	<i>Pimpinella oliveroides Boiss. & Hausskn</i>	<i>Apiaceae</i>	maydanöz	kök	infüzyon	adet düzensizliği	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
			--	topraküstü kısımlar	dekoksiyon	adet düzensizliği	Solhan	Polat ve ark. (2013).
114	<i>Pistacia terebinthus L. pallaestina ENGLER</i>	<i>Anacardiaceae</i>	menengiç, çitlenbik	meyva	taze yenir	afrodizyak	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
			bağa yaprağı, hava yaprağı	çiçek	dekoksiyon	kadın hastalıkları	Sivas Yozgat Güllören Kavak Kale Evcı	Özüdoğru ve ark. (2011).
115	<i>Plantago major Lange</i>	<i>Plantaginaceae</i>	sinirliot	kök	dekoksiyon çayı içilir	menoraji	Orta Anadolu	Sezik ve ark. (2001).
			sinirliot	yaprak	çayı demlenir	kadın hastalıkları	Kelkit	Korkmaz (2014).

	<i>Plantago major</i> Lange, <i>P.lanceolata</i> L.		bağa yapragı, sinir otu	yaprak	taze kuru dekoksiyon	kadın hastalıkları	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
	<i>Plantago media</i> L.		sinirliot	yaprak	dekoksiyon, çey lapa su	kadın hastalıkları	Kelkit	Korkmaz (2014).
116	<i>Plumbago europea</i> L.	Plumbaginaceae	artoğa karakına	kök	kaynatılıp süzülerek İçilir	kadın sterilitesi	Şanlıurfa	Akan ve ark. (2008).
117	<i>Polygala anatolica</i> Boiss Heldr	Polygalaceae	sütotu	tümü		galaktagog	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
			çiçekli dal yaprak	dekoksiyon	galaktagog	Çatal	Çatal Hodul dağı florası ve etnobotanik özellikleri	
	<i>Polygala pruinosa</i> Boiss subsp <i>pruinosa</i>		süt otu	--	--	galaktagog	Harput	Çakılcıoğlu ve ark. 2007
118	<i>Polygonatum multiflorum</i> L. All.	Asparagaceae	mührüsüleym an	kök	toz, infüzyon	afrodizyak	--	Baytop (1999).
	yandak		rizom	toz balla	afrodizyak, sterilite	Andırın	Demirci ve Özhatay (2012).	
119	<i>Polygonum bistorta</i> Koch	Polygonaceae	dağ pancarı, kurt pençesi,kara pancar	tuber yaprak	dekoksiyon	adet düzensizliği	Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).
	<i>Polygonum cognatum</i> Meisn		ebeekmeği, kuşekmeği madımak	yaprak	sütle kaynatılır kadın buharına oturtulur	kadın hastalıkları	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
			non mircikon	yaprak	infüzyon, dtt	kadın hastalıkları	Solhan	Polat ve ark. (2013).
120	<i>Portulaca oleraceae</i> L.	Portulacaceae	semizotu	yaprak dal	dekoksiyon	hipermenore	Bodrum	Ertuğ (2004).
	Pırpar, Parpar		topraküstü kısmıları	çiğ veya yemek olarak tüketilir	menopoz sıkıntısı	Çermik Diyarbakır	Çiçek (2019).	
121	<i>Prangos ferulacea</i> Lindl	Apiaceae	çağşır, köfteotu, pıtrak, kürdanotu, melekotu,	kök	balla karıştırılır	afrodizyak	Niğde Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
	<i>Prangos meliocarpoides</i>		carşır, hiltıl, sultanteresi	kök	tatlıyla karıştırılır	afrodizyak	Niğde Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
	<i>Prangos pabularia</i> Lindl		çakşır otu	kök	çayı demlenir	sterilite	Kelkit	Korkmaz (2014).
122	<i>Punica granatum</i> L.	Lythraceae	nar	meyva kabuk çekirdek	--	menopoz sıkıntısı	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
123	<i>Ranunculus arvensis</i> L.	Ranunculoceae	sarıçiçek, aslanpencesi	yaprak	infüzyon	kadın hastalıkları	--	Karakose ve ark.(2019).
	<i>Ranunculus kotchyii</i> Boiss		mayıs çiçeği, yayla çiçeği	topraküstü kısmılar	dekoksiyon banyo	sterilite	Kadışehri	Han ve Bulut, (2015).
124	<i>Rosa canina</i> L.	Rosaceae	kuşburnu	kök	dekoksiyon	sterilite	Karaman	Tuzlacı (2016).
			mat	dekoksiyon infüzyon	afrodizyak	Solhan	Polat ve ark. (2013).	
			meyva kök tohum	dekoksiyon	dismenore, adet düzensizligi, erkek afrodizyak	Bozyazı Mersin	Sargin (2015).	
	kuşburnu, itburnu, itgülü		kök	dekoksiyon	kısırlık	Isparta Eğirdir Akbelenli	Tuzlacı 2006	
	kuşburnu, dikenbaşı, köpekgülü, öküzgötü, yabani gül		meyva	infüzyon, dekoksiyon	kadın hastahıkları, sterilite	İzmit	Kızılarşlan ve Özhatay (2012).	

			kuşburnu, silan	meyva	infüzyon	afrodizyak	Maden	Cakilcioglu ve ark. (2011).
			kuşburnu	meyva	dekoksasyon	osteoporoz	Andırın	Demirci ve Özhatay (2012).
125	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	<i>Lamiaceae</i>	biberiye	topraküstü kısımlar	infüzyon	menopoz	Akdeniz	Akaydin ve ark. (2013).
			kuş dili	yaprak çiçekli dallar	dekoksasyon	emenagog	Uşak	Deniz ve ark. (2010).
			biberiye	topraküstü kısımlar	infüzyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
			kuşdili, tütse çalısı, bodurağaç	yaprak çiçek topraküstü kısımlar	--	emenagog	Aydın İzmir Muğla Uşak	Sarı ve ark. (2010).
126	<i>Rubia teunifolia subsp.donietii</i> Gris	<i>Rubiaceae</i>		meyva	taze	emenagog	Midyat	Akgul A ve ark. (2018).
127	<i>Rubus caesiusL.</i>	<i>Rosaceae</i>	büküzümü, makval, duda , karabüke	meyva	cig infüzyon	adet düzensizliği	Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).
	<i>Rubus canescens DC</i>		böğürtlen, mora, diken, dikenbaşı	kök	suyu icilir	düşük önleyici	İzmit	Kızılarslan ve Özhatay (2012).
	<i>Rubus canescens, R.sanctus Schreb., R.saxatilis L.</i>		böğürtlen	kök	dekoksasyon	sterilite karı koca 15 gun içir	Kuzeybatı Anadolu	Yesilada 1999
	<i>Rubus ideus L.</i>		börtlen	kök meyva	dekoksasyon mx	adet düzensizliği	Mersin Bozyazı	Sargin (2015).
			frenk üzümü	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
			tırı irazi	topraküstü kısımlar	dekoksasyon çinko kapta bekletilerek içilir	sterilite	Ağrı Eleşkirt Sarıcan	Sezik ve ark. (1997).
			göknem	kök	dekoksasyon	kadın sterilitesi	Şile	Tuzlacı ve Tolon 2000
			göknem	kök	dekoksasyon	sterilite	Şile Çengilli, Değirmençayırı	Tuzlacı, E.2006
	<i>Rubus sanctus Schreber</i>		böğürtlen	çiçek yaprak meyva kök	infüzyon dat doc	sterilite	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
			böğürtlen	kök	dekoksasyon	erkek sterilitesi	Eğirdir	Tuzlacı ve Erol 1998
			böğürtlen, börtlen	çiçek, yaprak	infüzyon	sterilite	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
			Böğürtlem, Böğürtlen, Börtlen, Diken, Dikenbaşı, Mora	yaprak meyva kök	meyvası taze yenir dekoksasyon	sterilite	İzmit	Kızılarslan ve Özhatay (2012).
	<i>Rubus L. türleri</i>		böğürtlen	kök yaprak	dekoksasyon infüzyon	emenagog	Bolu Çakmaklar İçel Anamur Köprübaşı	Tuzlacı 2006
128	<i>Rumex crispus L.</i>	<i>Polygonaceae</i>	evelik	tohum	dekoksasyon	kadın hastalıkları	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
			kuzu kulağı	pp	ezme, kaynatarak	kadın hastalıklar	Adana	Akbulut (2015).
			evelik	yaprak	dekoksasyon	kadın hastalıklar	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
129	<i>Ruta chalepensis L.</i>	<i>Rutaceae</i>	kökar sedef	yaprak	şekerle ezilip adet döneminde	sterilite	Ezine Mahmudiye	Tuzlacı 2006

					vajinaya konur			
	<i>Ruta graveolens L.</i>		sedef otu	topraküstü kısımlar	infüzyon	adet düzensizliği	İzmir	İlker ve ark. (2009).
			sedefotu	çiçekli dallar	toz	emenagog	--	Baytop (1999).
130	<i>Salix alba L.</i>		söğüt	yaprak	dekoksasyon	sterilite	Bingöl	Tuzlacı (2016).
	<i>Salix armenorossica A.K. Skvortsov</i>	Salicaceae		yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Erzurum	Tuzlacı (2016).
	<i>Salvia hydrangea DC. ex Benth</i>		koç otu	herb	infüzyon	emenagog	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
	<i>Salvia fruticosa Miller (S.triloba)</i>			uçucu yağ	infüzyon	-dahilen adet düzenleyici	Muğla	Tuzlacı (2016).
		Lamiaceae	alme çalısı, elma çalısı	yaprak dal mazı	yağına batırılan çıkın vajinaya konur	sterilite gebelik için adet 12. günü	Bodrum	Ertuğ (2004).
					çay	amenore	Doğu Anadolu	Oztürk ve ark. (2013).
	<i>Salvia nemerosa L.</i>		adaçayı	topraküstü	--	galaktagog	--	Sezik ve ark. (1997).
			adaçayı	topraküstü	--	galaktagog	--	Oztürk ve ark. (2013).
			yağlı somara	yaprak	dekoksasyon	kadın hastalıkları	İzmit	Kizılarslan ve Özhatay (2012).
	<i>Sambucus ebulus L.</i>		biza sultanotu	çiçekli dallar	dekoksasyon buharına oturtulur	sterilite adet düzensizliği	Babaeski Alpullu	Tuzlacı 2006
		Adoxaceae	lor, luver, piran, meliksah, sultan, s,out, şahmelek, yigidinoyu		suda kaynatıp buharı karna verilir	sterilite	Yalova İzmit	Kizılarslan ve Özhatay (2012).
	<i>Sambucus nigra L.</i>		mürverotu, gihayir revia	ağaç kabuğu, meyva , çiçek, yaprak	--	galaktagog	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
133	<i>Satureja hortensis L.</i>	Lamiaceae	pungi	topraküstü kısımlar	dekoksasyon infüzyon doc dot	afrodizyak, emenagog	Bingöl	Polat ve ark. (2013).
	<i>Scorzonera cinerea L.</i>		sing, vili dağsakızı	tuber	cig	sterilite	Solhan	Polat ve ark. (2013).
	<i>Scorzonera latifolia (Fisch. & C.A.Mey.) DC.</i>		iskorçına kökü	kök	gum	sterilite	Van Siirt Elazığ-Doğu Anadolu	Özgökçe ve Özçelik (2004).
	<i>S. suberosa K.Koch, S.laciniata L., S. cana (C.A.Mey.) Griseb.</i>	Asteraceae	yemlik	yaprak	taze	galaktagog	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
	<i>Scorzonera L. türleri</i>		neraband yara sakızı, dağ sakızı	kök latex	yakı sakızı haricen	sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
135	<i>Sedum pallidum var.bithynicum Chamberlain</i>	Crassulaceae	kaya kuruğu, dam kuruğu, kedi tımağı	--	--	menopoz	Bursa	Özkan 2011
	<i>Senecio jacobea L., S.vulgaris L.</i>		sarı yakupotu, kanaryaotu	kök		kadın hastalıkları	--	Oztürk ve ark. (2013).
	<i>Senecio vulgaris L.</i>	Asteraceae	kanaryaotu	topraküstü	extre tentür	emenagog	--	Baytop (1999).
137	<i>Sesamum indicum L.</i>	Pedaliaceae	susam	yağı		kadın hastalıkları	Burdur	Özçelik ve Balabanlı (2005).

				tohum	çiğ yenir	afrodizyak	Elazığ	Hayta ve ark. 2014;
138	<i>Sideritis perfoliata</i> L.	Lamiaceae	adaçayı	yaprak	infüzyon	kadın hastalıkları	Adana	Akbulut (2015).
139	<i>Sisymbrium</i> L. türleri	Brassicaceae	bülbülotu	topraküstü kısımlar	infüzyon	menopoz-kemik sağlığı	Malatya	Tetik ve ark. (2013).
140	<i>Solanum nigrum</i> L.	Solanaceae	it üzümü	--	--	adet ve rahim hastalıkları	Pozantı	Bağcı ve ark. (2006).
141	<i>Stachys annua</i> L.var. <i>annua</i>	Lamiaceae	dağ çayı, haciosman otu	topraküstü kısımlar	infüzyon	kadın hastalıkları	Sakarya Sapanca	Sağroğlu ve ark. (2017).
142	<i>Tanacetum balsamita</i> L.	Asteraceae	gıyakeck	yaprak	ms com	adet düzensizliği	Hakkari	Kaval ve ark. (2014).
	pireotu		kapitulum	infüzyon	emenagog	İzmit	Kızılarslan ve Özhatay (2012).	
	gümüşdügme		kapitulum	dekoksasyon	emenagog		Baytop (1999).	
	sarı papatya		çiçek	--	kadın hastalıkları	Rize	Saraç ve ark. (2013).	
	beyaz papatya		yaprak çiçek	infüzyon	kadın hastalıkları	Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).	
	<i>Tanacetum punctatum</i> (Desr.) Grierson		sendel	herb	infüzyon	emenagog	--	Akbulut ve Bayramoglu (2013).
143	<i>Taraxacum officinale</i> L.	Asteraceae	karahindiba	--	--	galaktagog	Pozantı	BAĞCI ve ark. (2006).
	<i>Taraxacum zinn</i>		sütlüot	topraküstü kısımlar, sap yaprak	taze kuru infüzyon	galaktagog	Trabzon	Akbulut ve Özkan (2014).
144	<i>Taxus baccata</i> L.	Taxaceae	adi porsuk	yaprak, kabuk	--	kadın hastalıkları	--	Oztürk ve ark. (2013).
145	<i>Thymus longicaulis</i> C.Presl	Lamiaceae	kekik	yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Pozantı	BAĞCI ve ark. (2006).
146	<i>Tribulus terrestris</i> L.	Zygophyllaceae	çakır diken, çoban çökeleği, bıtıraki	meyva	--	afrodizyak	Denizli	Tuzlaci (2016).
				topraküstü kısımlar	dekoksasyon	sterilite	Nevşehir	Tuzlaci (2016).
147	<i>Trifolium ambiguum</i> M.Bieb	Fabaceae	alma otu	herb	taze, dekoksasyon	galaktagog	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
148	<i>Trigonella foenum- graecum</i> L.	Fabaceae	çemen	tohum, yaprak	Tohumları dövülüp toz halinde yutulur, bala karıştırılarak yenir, kaynatılıp suyu içilir. Baharat, biber ve sarımsakla karıştırılıp çemen yapılarak yenir.	menopoz,gala ktagog	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
149	<i>Tripleurospermum oreades</i> Boiss	Asteraceae	papatya, osoş	çiçek	dekoksasyon	kadın hastalıkları	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
150	<i>Triticum aestivum</i> L.	Poaceae	buğday	tane	tarhana yapılı	galaktagog	Bodrum	Ertuğ (2004).
151	<i>Tussilago farfara</i> L.	Asteraceae	öksürük otu, devetabanı aslanpençesi	çiçek	çayı demlenir	menopoz, kadın hastalıkları	Kelkit	Korkmaz (2014).
			sulandık otu, kovalak	yaprak dal	infüzyon	adet düzensizliği	Sakarya	Uzun ve ark. (2004).
152	<i>Umbilicus erectus</i> DC	Crassulaceae	çanakçatlatan	kök	kaynatma	sterilite	Doğu Anadolu	Özgökçe ve Özçelik (2004).
153	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Derzinek, Gerzinik, Gerzunek,	topraküstü kısımlar tohum	infüzyon tohumlar ezilir	genital hastalıklar	Solhan	Polat ve ark. (2013).

			Gezok, Gezgezok, Ya ğış, Yeğir, ısırgan		aç karna içilir haricen kullanılır			
			ısırgan	gövde yaprak tohum	macun yapılır yenir, suyu cıkartılır	galaktagog	Kelkit	Korkmaz (2014).
			--	herb	taze, dekoksasyon	emenagog	--	Akbulut ve Bayramoğlu (2013).
			dalan	yapraklı dal filiz tohum	dekoksasyon	galaktagog	Bodrum	Ertuğ (2004).
			ısırgan	tohum	infüzyon	afrodizyak	Andırın	Demirci ve Özhatay (2012).
			ısırgan	tümü	dekoksasyon oral topikal	adet düzensizliği	Artvin	Eminağaoğlu ve ark. (2017).
				yaprak.kök. tohum	tatlıyla karıştırılır	afrodizyak	Aladağlar	Özdemir ve Alpınar (2015).
			ısırgan, Gezgezok- Gezgez	--	--	adet düzensizliği	Muş	Kardaş (2019).
			gazgazok	yaprak	dekoksasyon	kadın hastalıkları	Midyat	Akgül A ve ark. (2018).
			ısırgan otu	yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği, hormonal bozukluk	Elazığ	Doğan ve Bağcı 2011
				yaprak	dekoksasyon	sterilite	Ilıca Erzurum	Özgen ve ark. (2012).
				kök	dekoksasyon buharına oturtma	sterilite	Sarıveliler	BAĞCI (2016).
				çiçek	yenir	galaktagog	Üzümlü Bayırbağ Pınarkaya	Korkmaz ve Karakuş (2015).
			ısırgan	yaprak	dekoksasyon	emenagog	İzmit	Kızıllarslan ve Özhatay (2012).
			ısırgan	yaprak	dekoksasyon	emenagog	Pozantı	BAĞCI ve ark. (2006).
			ısırgan	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	menopoz	Akdeniz,	Akaydin ve ark. (2013).
			ısırgan	kurutulmuş yaprak	dekoksasyon	hipermenore	Anamur köprübaşı	Tuzlacı 2006
154	<i>Verbascum cheirantifolium Boiss</i> <i>Verbascum oreophilum Koch</i>	Scrophulariaceae	sığırkuyruğu	yaprak	infüzyon	infertilite	Doğu Anadolu	Altundağ ve Öztürk (2011).
155	<i>Verbena officinalis L.</i>	Verbenaceae	mine çiçeği	topraküstü kısımlar	dekoksasyon	galaktagog	Kahramanm araş	Demirci ve Özhatay (2012).
156	<i>Vicia cracca L.</i> <i>Vicia sativa nigra L.</i>	Fabaceae	kuş figi munzor	tohum	--	afrodizyak	Ergan dağı	Korkmaz ve Alpaslan (2014).
				topraküstü kısımları	kaynatılıp buharı vajinaya verilir	sterilite	Orta Anadolu	Sezik ve ark. 2000
				bütün bitki	taze yenir kaynatılır	galaktagog	Trabzon	Akbulut ve Özkan 2014
157	<i>Viscum album L.</i> <i>Viscum album var. album</i>	Santalaceae	burç, ökse otu, gövelek	yaprak	dekoksasyon	galaktagog	Çanakkale	Tuzlacı (2016).
				meyva yaprak bitki	dekoksasyon	sterilite adet düzensizliği	Kırklareli Çanakkale	Tuzlacı (2016).
158	<i>Vitex agnus castus L.</i>	Lamiaceae	hayıt	çiçek ve yaprak	dekoksasyon	adet düzensizliği	Çanakkale Ayvacık	Uysal ve ark. (2012).
				meyva	infüzyon	adet düzensizliği	İzmir	İlker ve ark. (2009).

				tohum	infüzyon ; direk yutulur	hormonal bozukluk	Bozyazı Mersin	Sargin (2015).
				meyva	infüzyon	galaktagog	Antalya	Tuzlaci (2016).
				meyva	infüzyon	adet düzensizliği	Marmaris	Gürdal ve Kültür (2013).
				meyva	taze yenir	afrodizyak- kadın	Denizli	Tuzlaci (2016).
				tohum yaprak	dekoksasyon ezilerek zeytinyağı ve sarımsakla karıştırılıp karna sarılır	sterilite dismenore	Köyceğiz	Uysal (2008).
			hayıt kürf	çiçek yaprak	--	kadın hastalıkları	Adıyaman Kahta	Akan (2015).
			hayıt	tohum	--	hormon dengeleyici, galaktagog	Şanlıurfa	Haşim ve Hasan (2020).
159	<i>Vitis vinifera L.</i>	Vitaceae	asma üzüm	meyva	taze ya da kuru yenir	galaktagog	Eskişehir Mihalgazi	Uzun ve Kaya (2016).
160	<i>Xanthium L. türleri</i>	Asteracea	pıtrak	--	--	sterilite	Muş	Kardaş (2019).
161	<i>Wiedemannia orientalis Fisch Mey</i>	Lam	ballıbaba, sormukotu	topraküstü kısmı	infüzyon	adet düzensizliği	Aksaray	Tuzlaci 2016
162	<i>Zea mays L.</i>	Poaceae	mısır	stylus- püskül	dekoksasyon	afrodizyak	Elazığ	Doğan ve Bağcı 2011
163	<i>Zygophyllum fabago L.</i>	Zygophyllaceae	it üzerliği	herb	dekoksasyon	sterilite	Doğu Anadolu	Altundag ve Oztürk (2011).
				topraküstü kısmı	dekoksasyon buharına oturtulur	sterilite	Iğdır	Tuzlaci (2016).

Çoğunun kabul edilen endikasyonları farklı olmakla birlikte Komisyon E Avrupa Farmakopesi ve/veya WHO monograflarına dahil olan bitkiler şunlardır :

Achillea millefolium, *Allium sativum*, *Althaea officinalis*, *Apium graveolens*, *Astragalus gummifer*, *Calendula officinalis*, *Cucurbita pepo*, *Foeniculum vulgare*, *Glycyrrhiza glabra*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Olea europaea*, *Origanum majorana*, *Origanum onites*, *Origanum vulgare*, *Passiflora incarnata*, *Petroselinum crispum*, *Pimpinella anisum*, *Rosa canina*, *Rosmarinus officinalis*, *Tribulus terrestris*, *Trigonella foenum-graecum*, *Urtica urens*, *U. dioica*, *Vitex agnus castus*, *Vitis vinifera*, *Zea mays*.

Literatür taramasına göre menopozda halk arasında kullanılan bitkiler *Achillea biebersteinii*, *Apium graveolens*, *Calendula officinalis*, *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*, *Helichrysum arenarium*, *Portulaca oleracea*, *Punica granatum*, *Rosmarinus officinalis*, *Sisymbrium türleri*, *Trigonella foenum-graecum*, *Tussilago farfara*, *Urtica urens* olmak üzere 12 tanedir.

Aktivite çalışmaları sonucunda 114 türe ait bitkinin menopozla ilgili aktivite çalışması bulunmuştur. Perimenopozal dönemde başlayan seks hormon düzeylerinde belirgin dalgalanmalar merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere yol açarak sıcak basması, terleme, gece terlemeleri gibi vazomotor şikayetlere neden olmaktadır. Bu vazomotor semptomlara ek olarak menopozal erken dönemde duygudurum değişiklikleri, cinsel arzu kaybı, vajinal kuruluk gibi şikayetler gelişmektedir. Bu semptomların giderilmesiyle alakalı çalışmaları olan 42 bitki diğer türlerden ayrı olarak ele alınmıştır.

Tablo 2'de bu semptomlarla ilgili çalışmaların olduğu ve ayrıca over, uterus, hipofiz, hipotalamusa etkilerinin araştırıldığı bitkiler listelenmiştir.

Tablo 2: Erken menopozal semptomlarla ilgili çalışması olan 42 bitki türü

No.	Bitki	Hipofiz FSH	Hipotalamus GnRH	Over E2 Prog	Libido cinsel disfonksiyon	Vajinal atrofi genitoüriner	Sıcak basması terleme	Duygudurum insomnia	Menopoz
1	<i>Achillea millefolium</i> Linn	-	-	+	-	-	-	+	-
2	<i>Allium sativum</i> Linn	-	-	+	-	-	-	+	-
3	<i>Althea officinalis</i> Linn	-	-	-	-	+	-	-	-
4	<i>Anethum graveolens</i> Linn	-	-	+++	-	-	-	-	-
5	<i>Anthemis austriaca</i> Jacq	+	-	+	-	-	-	-	-
6	<i>Apium graveolens</i> Linn	-	-	+	++	-	-	+	-
7	<i>Astragalus</i> L. türleri	-	-	-	-	-	-	-	-
8	<i>Berberis crataegina</i> DC	-	-	-	-	-	-	+	+
9	<i>Berberis vulgaris</i> Linn	-	-	-	-	-	-	+	+
10	<i>Bryonia alba</i> Linn	-	-	-	-	-	-	+	+
11	<i>Calendula officinalis</i> Linn	-	-	-	-	++	-	-	-
12	<i>Crocus sativus</i> Linn	-	-	+	+	-	-	+	-
13	<i>Cucurbita pepo</i> Linn	-	-	-	-	+	-	-	-
14	<i>Cynodon dactylon</i> pers.var.villosus Regel	-	-	+	-	-	-	-	+
15	<i>Daucus carota</i> Linn	-	-	-	+	-	-	-	-
16	<i>Eleagnus angustifolia</i> Linn	-	-	-	+++	-	-	-	-
17	<i>Ferula communis</i> Linn	-	-	-	+	-	-	-	-
18	<i>Foeniculum vulgare</i> Linn	-	-	++	+	++	+	++	++
19	<i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn	-	-	++	-	+	+	+	+
20	<i>Humulus lupulus</i> Linn	-	-	+	+	+	+	+	+
21	<i>Hypericum perforatum</i> Linn	-	-	-	-	+	+	+	+
22	<i>Lepidium sativum</i> Linn	+	+	+	-	+	-	-	-
23	<i>Medicago sativa</i> Linn	+	-	++	-	-	+	+	+
24	<i>Mentha longifolia</i> Linn	+	-	-	-	-	-	-	-
25	<i>Morus nigra</i> Linn	-	-	+	-	-	-	+	+
26	<i>Nigella sativa</i> Linn	-	-	+	-	+	+	+	+
27	<i>Olea europea</i> Linn	-	-	-	-	+	-	+	+
28	<i>Opopanax hispidus</i> Gris	-	-	+	-	-	-	-	-
29	<i>Origanum majorana</i> Linn	-	-	+	-	-	-	+	-
30	<i>Origanum onites</i> Linn	-	-	+	-	-	-	+	-
31	<i>Origanum vulgare</i> Linn	-	-	+	-	-	-	-	-

32	<i>Passiflora caerulea</i> Linn	-	-	-	+	-	+	+	+
33	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W.Hil	-	-	+	-	-	-	-	-
34	<i>Pimpinella anisetum</i> Linn	-	-	+	+	-	+	+	+
35	<i>Portulaca oleraceae</i> Linn	+	-	+	-	-	-	-	-
36	<i>Punica granatum</i> Linn	-	-	+	+	-	+	-	+
37	<i>Sesamum indicum</i> Linn	-	-	-	-	-	-	+	+
38	<i>Tribulus terrestris</i> Linn	-	-	+	++++	-	+	+	+
39	<i>Trigonella foenum graecum</i> Linn	-	-	++	+	-	-	-	+
40	<i>Urtica dioica</i> Linn	-	-	-	-	-	+	-	-
41	<i>Vitex agnus -castus</i> Linn	+	+	+	+	-	+	+	+
42	<i>Vitis vinifera</i> Linn	-	-	+	-	-	-	-	+
	TOPLAM	6	2	26	13	10	12	22	20

+ 1-5 çalışması olan, ++ 6-10 çalışması olan, +++ 11-20 çalışması olan, ++++ 20den fazla çalışması olan bitkiler

Menopoz sırasında görülen klinik tabloya sonradan eklenen kilo alma, kan şekeri ve yağ düzeylerinde artış, metabolik sendrom, kemik erimesi ve kognitif bozulma ile ilgili şikayetler **Tablo 3**'te toplanmıştır.

Tablo 3: Geç Menopozal semptomlarla ilgili çalışması olan 42 bitki türü

No.	Bitki	Genel	Osteoporoz artroz	Hiperlipidemi	Hiperglisemi	İnsomnia Duygudurum	Kognitif	Kardiyo vasküler	Dermal
1	<i>Achillea millefolium</i> Linn	++++	-	+	+	+	+	+	+
2	<i>Allium sativum</i> Linn	++++	++	++	+	+	+	+	+
3	<i>Althaea officinalis</i> Linn	+++	-	+	+	-	-	-	-
4	<i>Anethum graveolens</i> Linn	+++	-	++	+	-	+	+	-
5	<i>Anthemis austriaca</i> Jacq	+	-	-	-	-	-	-	-
6	<i>Apium graveolens</i> Linn	+++	-	+	+	+	+	+	-
7	<i>Astragalus</i> L. türleri	+++	-	+	+	-	+	+	-
8	<i>Berberis crataegina</i> DC	+	+	++	++	+	+	+	-
9	<i>Berberis vulgaris</i> Linn	++	+	++	++	+	+	+	-
10	<i>Bryonia alba</i> Linn	++	+	+	+	-	-	-	-
11	<i>Calendula officinalis</i> Linn	++++	-	+	+	-	+	+	
12	<i>Crocus sativus</i> Linn	++++	-	+	+	+	+	+	+
13	<i>Cucurbita pepo</i> Linn	+++	-	+	+	-	-	-	-
14	<i>Cynodon dactylon pers.var.villosus</i> Regel	++	-	+	+	-	-	-	-
15	<i>Daucus carota</i> Linn	+++	-	+	+	-	+	+	+
16	<i>Eleagnus angustifolia</i> Linn	++	++	+	-	-	+	+	-
17	<i>Ferula communis</i> Linn	+	-	-	+	-	-	+	-
18	<i>Foeniculum vulgare</i> Linn	++++	++	+	+	++	+	+	+
19	<i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn	+	+	+	+	+	+	+	-
20	<i>Humulus lupulus</i> Linn	+	-	-	-	+	-	-	-
21	<i>Hypericum perforatum</i> Linn	+	-	+	+	+	+	-	+
22	<i>Lepidium sativum</i> Linn	++	+	+	+	-	-	+	-
23	<i>Medicago sativa</i> Linn	++	-	+	+	+	+	+	+
24	<i>Mentha longifolia</i> Linn	+	-	-	+	-	+	+	-

25	<i>Morus nigra</i> Linn	++	+	+	+	+	+	+	-
26	<i>Nigella sativa</i> Linn	++	+	+	+	+	+	+	-
27	<i>Olea europea</i> Linn	++	+	+	+	+	-	+	-
28	<i>Opopanax hispidus</i> Gris	+	-	-	-	-	-	-	-
29	<i>Origanum majorana</i> Linn	++	-	-	+	+	+	+	-
30	<i>Origanum onites</i> Linn	++	-	+	+	+	+	-	-
31	<i>Origanum vulgare</i> Linn	++	-	+	+	-	-	+	-
32	<i>Passiflora caerulea</i> Linn	+	+	+	+	+	+	+	-
33	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W.Hil	+	+	-	+	-	+	+	-
34	<i>Pimpinella anisetum</i> Linn	+++	-	+	+	+	-	-	-
35	<i>Portulaca oleraceae</i> Linn	++	+	+	+	-	+	+	+
36	<i>Punica granatum</i> Linn	+++	+	+	+	-	+	+	+
37	<i>Sesamum indicum</i> Linn	+++	-	+	+	+	+	+	-
38	<i>Tribulus terrestris</i> Linn	+++	-	+	+	+	+	+	-
39	<i>Trigonella foenum graecum</i> Linn	++++	+	+	++	-	+	+	-
40	<i>Urtica dioica</i> Linn	+++	+	+	+	+	+	+	-
41	<i>Vitex agnus –castus</i> Linn	++++	+	+	-	-	+	-	+
42	<i>Vitis vinifera</i> Linn	+	+	+	+	-	+	+	+
	TOPLAM	42	19	35	37	21	30	31	15

Bu 42 bitkinin başta östrojenik ve antioksidan olmak üzere afrodizyak, antienflamatuvar, antinosiseptif, yatıştırıcı, yara iyileştirici, antikolinerjik, antidepressan, anksiyolitik, nörotransmitterler üzerine, serotonerjik, antidopaminerjik, kan östrojen, progesteron ve testosteron düzeylerini arttırıcı, hipolipidemik, hipoglisemik, antiosteoporotik etki mekanizmaları üzerinden etki gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4)

Tablo 4: Etki Mekanizması

BİTKİ	ETKİ ALANI	ETKİ MEKANİZMASI VE KULLANIMI	ETKİDEN SORUMLU EKSTRE VE BİLEŞİKLER	ÇALIŞMALAR
<i>Achillea millefolium</i> L.	1. <i>in vitro</i> östrojenik etki 2. over	1. östrojenik etki 2. östrojenik etki; overlerde preantral folikül gelişimi ♂, kan E2♂	1. metanol ekstresi, apigenin ve luteolin 2. çiçek sulu ekstresi	1.) Innocenti LG ve ark. 2007 2.) Abdollahi M ve ark. 2020
<i>Allium sativum</i> L.	uterus, myometrium ve endometrium; kan östrojen ve progesteron seviyesi	östrojenik ve antioksidan etki, endometrium, myometrium kalınlığı ♂ ve endometriyal bezlerde ♂ kan E2 ve progesteronunda ♂	1. fitoöstrojen flavonoidler (kemferol, izoramnetin) alkaloitler triterpenler 2. allisin triterpenler, flavonoidler, alkaloitler	1.) Muchtaromah B ve ark. 2020 a ; Onyekwere MU ve ark. 2018 2.) Muchtaromah B ve ark. 2020b
<i>Althaea officinalis</i> L.	vajina	antienflamatuvar ve yatıştırıcı etki	müsilaj	Kianitalaei A ve ark. 2021
<i>Anethum graveolens</i> L.	1. kan hormon seviyeleri 2. over, uterus	1. hipotalamus-hipofiz gonad aksı üzerinden progesteron artışı 2. fitoöstrojenik etki endometrium ve myometrium kalınlaşması, endometrial bezlerde artış, overde granuloza hücrelerinde artış	1. tohum alkol ekstresi ve sulu ekstre 2. tohum ve yaprak sulu ekstresi	1.) Monsefi M ve ark. 2006 2.) Abpeikar Z ve ark. 2015

<i>Anthemis austriaca</i> Jacq.	kan hormon seviyesi over, uterus	östrojenik etki: kan FSH, LH ve Testosteron $\nearrow$ E2 ve Progesteron $\nearrow$	triterpenler (β -amirinalpmitat, taraksasterolasetat ve taraksasterol) n-hegzan ekstresi	Ilhan M ve ark. 2020
<i>Apium graveolens</i> L.	1. uterus ve overler 2. libido, uyarılma, lubrikasyon, tatmin 3. disparoni	1. östrojenik etki- over ve uterus ağırlığında artış, myometrium ve endometriumda kalınlaşma, over folikül sayı ve çaplarında artış, olası kan FSH artışı 2. a. östrojenik etki $\rightarrow$ vajinal ve klitoral vazokonjesyon ve lubrikasyon artışı b. testosteron artışı $\rightarrow$ androjenik etki $\rightarrow$ libido $\nearrow$ 3. antinosiseptif etki	1. fitoöstrojen flavonoidler (apiin, apigenin) tohum alkol ve su ekstraları 3. butilftalit, furokumarinler	1.) Hussain MJ ve ark. 2018 2.) Hessami K ve ark. 2021
<i>Astragalus</i> L. spp.	tonik ve afrodizyak	A. brachycalyx : antioksidan etki	etanol ekstresi hispidulin, luteolin ve apigenin	Kızıtaş H ve ark. 2021
<i>Berberis crataegina</i> L.	metabolik sendrom anksiyete osteoporoz	hipolipidemik etki hipoglisemik etki anksiyolitik etki antiosteoporotik etki	izokinolin alkaloidi (berberin)	Caliceti C ve ark. 2015 Holick MF ve ark. 2010 Cianci ve ark. 2012
<i>Berberis vulgaris</i> L.	metabolik sendrom anksiyete osteoporoz	hipolipidemik hipoglisemik anksiyolitik antiosteoporotik	berberin	Caliceti C ve ark. 2015 Holick MF ve ark. 2010 Manzato ve ark. 2014
<i>Bryonia alba</i> L.	menopoz şikayetleri	menopoz ve klimakterik şikayetlerin tedavisinde kullanılan homeopatik remedisi vardır.		Sánchez HVC ve ark. 2018
<i>Calendula officinalis</i> L.	vajinal atrofi	yara iyileştirici , antienflamatuvar etki	triterpenler: kalendulaglikozitler, karoten	1.) Ghazanfarpour M ve ark. 2015 2.) Preethi KC ve ark. 2009
<i>Crocus sativus</i> L.	1. libido 2. overler 3. disparoni	1. afrodizyak etki 2. östrojenik, antioksidan etki 3. antinosiseptif etki	1. safran, safranal, krosin 2. krosin, krosetin 3. flavonoid, tanen, antosiyanin, alkaloit, saponin	1.) Akhondzadeh S ve ark. 2013 2.) Tavana S ve ark. 2012 3.) Hosseinzadeh ve Younesi 2002
<i>Cucurbita pepo</i> L.	1. over 2. inkontinans	1. östrojenik etki 2. antikolinerjik etki	1. sekoizolarisiresinol , larisiresinol 2. tohum ekstresi	1.) Lestari B ve ark. 2014 2.) Lestari B ve ark. 2019
<i>Cynodon dactylon</i> L.	over, uterus	östrojenik etki	tanen, steroid, flavonoid, saponin, karotenoid	Nayanatara AK ve ark. 2012a; 2012 b; Singh V ve ark. 2021
<i>Daucus carota</i> L.	afrodizyak etki	testosteron arttırıcı anksiyolitik etki	tohum ekstresi, uçucu yağ steroidler, tanenler, flavonoidler, karoten	Molkara, T., ve ark. 2018
<i>Elaeagnus angustifolia</i> L.	1. afrodizyak etki 2. seks hormonları	1. NO aktivasyonu $\rightarrow$ vasküler düz kas relaksan etki. $\rightarrow$ arteriyel vazodilatatör etki $\rightarrow$ genital bölgede konjesyon NO/siklik guanozinmonofosfat (CGMP) yolağı üzerine etki 2. kan östrojen ve prog $\nearrow$ Testosteron $\nearrow$ 2. östrojenik etki	1. flavonoidler: izoramnetin, kemferol, kersetin , terpenoidler 2. sitosterol , stigmasterol	1.) Akbarzadeh M ve ark. 2014 2.) Zeinalzadeh S ve ark. 2017 3.) Emaminia F ve ark. 2020
<i>Ferula</i> L. spp.	libido	1. östrojenik etki/antiöstrojenik etki 2. afrodizyak etki 3. NO $\nearrow$	1. seskiterpen alkoller: ferutinin, teferidin, teferin ; etanol ekstresi	1.) Zavatti M ve ark. 2009 2.) Colman-Saizarbitoria T ve ark. 2006

<i>Foeniculum vulgare</i> L.	menopozal semptomlar, vajinal atrofi libido seks hormonları	östrojenik etki nörotransmitterler üzerine etki	UY: anetol, östragol, fenkon tohum sulu ekstresi	1.) Eliasvandi P ve ark. 2018 2.) Yaralizadeh M ve ark. 2016 3.) Kian FR ve ark. 2017
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	erken menopozal semptomlar libido vajinal atrofi <i>in vitro</i> östrojenik etki	östrojenik etki	glabren, glabridin, izolikiritigenin, formononetin, glisiretinik asit, kök ekstresi	1.) Hajirahimkhan A ve ark. 2013 2.) Sadeghi M ve ark. 2020 3.) Menati L ve ark. 2010
<i>Humulus lupulus</i> L.	1. erken menopozal semptomlar, vajinal atrofi 2. libido 3. <i>in vitro</i> östrojenik etki	östrojenik etki	ksantohumul, 8-prenilnaringenin, izoksantohumul	1.) Aghamiri V ve ark. 2016 2.) Di Viesti V ve ark. 2011 3.) Overk CR ve ark. 2005
<i>Hypericum perforatum</i> L.	1.sıcak basması, genitoüriner sendrom 2.duygudurum 3. libido	1 ve 2. benzodiazepin reseptör aktivasyonu antidepresan etki. serotonin [?] 3. östrojenik etki	hiperisin, hiperforin, flavonoidler etanol ekstresi	1.) Abdali K ve ark. 2010 2.) Fahami F ve ark. 2010 3.) Abdali K ve ark. 2016
<i>Lepidium sativum</i> L.	1. hipotalamus hipofiz over aksı; 2.genitoüriner sendrom	E2,LH, progesteron testosteron [?] antioksidan etki	tohum sulu ekstresi, fitosteroller, flavonoidler tohum metanol ekstresi linolenik asit, tokoferoller	1.)Ramadan ve Al-Hekry 2013 2) Abdella ve Khalifah 2021
<i>Medicago sativa</i> L.	sıcak basması uterus, overler	hafif antidopaminerjik etki östrojenik etki	etanol ekstresi, kumestrol, apigenin, luteolin, kersetin, formononetin, likiritigenin ve izolikiritigenin, loliyolit, hidroksipentadesiltetrahidropironlar	Minerva 1998 Ahmad ve Rahman 2013 Hong YH ve ark. 2011
<i>Mentha longifolia</i> L.	1. amenore 2. prematür menopoz	1. emenagog etki antioksidan ve antienflamatuvar etki 2. LH, FSH $\downarrow$	1. etanol ekstresi , favonoit (kersetin, apigenin,viteksin), fenoller(anetol timol), fitosteroller (stigmasterol,sitosterol), lignanlar, terpenoitler 2. herba çayı, uçucu yağ(piperiton, sineol, karyofillen)	1.) Mokabrinejad R ve ark. 2012 2.) Mokabrinejad R ve ark. 2014
<i>Morus nigra</i> L.	menopoz semptomları	antioksidan etki östrojenik etkl	total fenolik içerik flavonoidler	1.) Costa 2018 2.) da Silva Miranda S ve ark. 2020
<i>Nigella sativa</i> L.	menopoz semptomları uterus overler afrodizyak	östrojenik etki kan E2,T $\uparrow$	doymamış yağ asitleri (linoleik asit, gammalinolenik asit, timokinon). flavonoidler, fenolik bileşikler	1.) Parhizkar S ve ark. 2016 2.) Sana S ve ark. 2021
<i>Olea europaea</i> L.	1. metabolik sendrom 2. vajinal atrofi	1. hipolipidemik, hipoglisemik etki 2. yumuşatıcı etki	meyva yağı	1.) Hidalgo-Mora JJ ve ark. 2020 2.) Juraskova I ve ark. 2013
<i>Opopanax hispidus</i> Gris.	overler, ovulasyon	antioksidan etki → antral foliküllerde $\uparrow$	metanol ekstresi	Çölçimen N ve ark. 2020
<i>Origanum majoran</i> L.	uterus, vajina	östrojenik etki	uçucu yağ	Arbid ve El Lithey 2004
<i>Origanum onites</i> L.	<i>in vitro</i> meme RGA hücreleri	östrojenik etki	luteolinglukozit, luteolinglukronit ve apigeninglukronit	Wielogorskaa E ve ark. 2019
<i>Origanum vulgare</i> L.	over <i>in vitro</i>	östrojenik etki	daidzein kersetin genistein kemferol biokanin A luteolinglukozit, luteolinglukronit ve apigeninglukronit	1.) Ziari SB ve ark. 2015 2.) Wielogorskaa E ve ark. 20193.) Saeed IA ve ark. 2013
<i>Passiflora caerulea</i> L.	1. menopozal semptomlar,	1. GABA _A reseptör aktivasyonu 2. anksiyolitik	krisin; hidroalkolik ekstre	Kazemian A ve ark. 2006

	sıcak basması, 2. nörolojik bozukluklar 3. libido	3. afrodizyak etki anksiyolitik ve muhtemel testosteron artırıcı etkisine bağlı		Fahami F ve ark. 2010 Dhawan K ve ark. 2003
<i>Petroselinum crispum</i> Mill.	1.in vitro; uterus 2. overler, uterus	1. ve 2. östrojenik etki uterus ve over ağırlığında ↗	1. Apigenin, kemferol vpetroselinum e diosmetin (asetilapiin, petrosit); topraküstü kısımların metanol ekstresi 2. hidroetanol ekstresi, polifenoller (ferulik ve gallik asit, kersetin)	1.) Yoshikawa M ve ark. 2000 2.) Slighoua M ve ark. 2021
<i>Pimpinella anisum</i> L.	1. in vitro östrojenik etki 2. sıcak basması 3. libido	östrojenik etki afrodizyak etki nörotransmitter aktivasyonu	1. uçucu yağ (anetol) 2. tohum alkol ekstresi 3. anetol	1.) Tabanca N ve ark. 2004 2.) Nahidi F ve ark. 2012 3.) Eliasvandi P ve ark. 2018
<i>Portulaca oleracea</i> L.	1. overler ve uterusda yaşlanmayı geri döndürücü etki; 2. seks hormonları	1. antioksidan etki E2 ve progesteronu ↗ LH↘ 2. antiöstrojenik etki E2 ↘	1. etanol ekstresi, kersetin, kemferol, mirisetin 2. hidroalkolik ekstre	1.) Ahangarpour A ve ark. 2016 2.) Hosseini E ve ark. 2013
<i>Punica granatum</i> L.	1. menopozal şikayetler, atrofik vajinit 2. orgazm 3. gonadotrop hormonlar	1. östrojenik etki testosteron artırıcı etki 2. intravajinal nar kabuğu jeli 3. antioksidan etki → hipofiz → FSH, LH↗	1. nar kabuğu alkol ekstresi, luteolin, kersetin, kemferol; çekirdek yağı β-sitosterol 2. fitoöstrojenler (luteolin, kersetin, kemferol vb) 3. polifenoller (flavonoidler, ellajik asit, kateşin vb)	1.) Satpathy S ve ark. 2013; Adel-Mehraban MS ve ark. 2022 2.) Mohammadzadeh F ve ark. 2019 3.) Riaz A ve ark. 2018
<i>Sesamum indicum</i> L.	1. seks hormonları, meme 2. kan biyokimyası	1. östrojenik etki: kan östrojen, progesteron ve prolaktin ↗, meme bezi vezikül çap ve sayısında ↗ 2. östrojenik ve antioksidan etki: kanda HDL, FSH, LH, T3, E2 ve progesteron, serum kalsiyum ve kalsitonin ↗ total kolesterol, trigliseritler, LDL, VLDL ve testosteron ↘	1. tohum sulu ekstresi, lignanlar 2. fenolik bileşenler, flavonoidler (resveratrol, izoferulik asit, gallik asit, 4-aminobenzoik asit)	1.) Al-Masoudi ve Al-Bazii 2018 2.) Abd El Ghany MA ve ark. 2019
<i>Tribulus terrestris</i> L.	1. seksüel disfonksiyon 2. menopozal semptomlar	1. afrodizyak etki androjen artırıcı etki 2. östrojenik etki	1. meyva hidroalkol ekstresi, yaprak etanol ekstresi 2. diosgenin, fitosteroller	1. Tadayon M ve ark. 2018 2. Akhtari E ve ark. 2014; Postigo S ve ark. 2012 2. Adaay ve Mosa 2012
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	1. menopozal vazomotor semptomlar, seks hormonları. Kan FSH, SHBG↗E2, T, progesteron ↗ 2. vajinal atrofi 3. libido	1. östrojenik etki 2. östrojenik etki 3. Afrodizyak; testosteron ↗ östrojen ↗	1. 3 hidroetanolik tohum ekstresi; steroidal saponinler (diosgenin) 2. lokal %5 tohum ekstresi içeren krem	1. Khanna ve John 2020 ; Steels E ve ark. 2017 2. Safary M ve ark. 2020 3. Rao A ve ark. 2015
<i>Urtica dioica</i> L.	sıcak basması	östrojenik etki	fitoöstrojenler	Kargozar R ve ark. 2019
<i>Vitex agnus castus</i> L.	1. sıcak basması ve erken menopozal semptomlar 2. menopoz (yaşlanan uterus , overler, seks hormonları	1. östrojenik etki 2. antioksidan ve östrojenik etki → kanda LH↘ E2, Progesteron↗ uterus ve over ağırlığında↗ 3. dopamin agonisti etki → prolaktin ↘	1. meyva alkol ekstresi (flavonoid, iridoit glikozit, uçucu yağ ve palmitik asit, linoleik asit) 2. alkol ekstresi, apigenin, linoleik asit 3. alkol ekstresi, okubin, agnozot	1. Abbaspour Z ve ark. 2011 ; Naseri R ve ark. 2019 2. Ahangarpour A ve ark. 2016 3. Sliutz G ve ark. 1993 4. Heirati ve ark. 2020

	3. anterior hipofiz			
<i>Vitis vinifera</i> L.	menopozal semptomlar (sıcak basması, insomnia, duygudurum)	antioksidan etki	çekirdek ekstresi gravinol (proantosiyandinler %85 , kateşin, epikateşin)	Terauchi M ve ark. 2014

Yukarıda ele alınan 42 bitkinin haricinde seçilen 114 bitkiden erken dönem şikayetler ile ilgili çalışması olmamakla beraber geç menopozal dönem şikayetleri ile ilgili çalışmaları bulunan 72 bitkinin listesi Tablo 5'te yer almaktadır

Tablo 5: Geç menopozal semptomlar

	Bitki	osteoporoz artroz	hiperlipidemi	hiperglisemi	insomnia, duygudurum	kognitif	kardiyo vasküler	dermal
1	<i>Acacia karroo</i> Hayne	-	-	+	-	-	-	+
2	<i>Achillea biebersteinii</i> Hub Mor(A.arabica K.)	-	-	+	+	+	-	+
3	<i>Achillea wilhelmsii</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
4	<i>Adiantum capillus veneris</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
5	<i>Ajuga chamaepitys</i> Schreb.subsp.chia Arcangeli var.chia	+	-	+	-	+	-	-
6	<i>Allium cepa</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
7	<i>Allium porrum</i> Linn	+	+	+	-	-	+	-
8	<i>Alpinia officinarum</i> Hance	+	+	-	-	+	+	-
9	<i>Arbutus unedo</i> Linn	-	-	+	-	+	+	-
10	<i>Artemisia absinthium</i> Linn	-	+	+	+	+	-	-
11	<i>Boswellia serrata</i> Linn	+	+	+	+	-	-	-
12	<i>Brassica oleracea</i> var.capitata Linn	-	+	+	-	+	+	-
13	<i>Calluna vulgaris</i> L. Hull	-	-	+	+	-	+	-
14	<i>Capparis spinosa</i> l var spinosa Linn	-	+	+	+	+	+	-
15	<i>Capparis sicula</i> Veill. sicula	-	+	-	-	-	-	-
16	<i>Carthamus tinctorius</i> Linn	+	+	+	-	-	+	-
17	<i>Centaurea behen</i> Linn	-	-	-	+	-	-	-
18	<i>Cephalaria gigantea</i> Linn	-	-	+	-	-	-	-
19	<i>Ceratonia siliqua</i> Linn	-	+	+	+	+	+	-
20	<i>Chenopodium album</i> var.album Linn	-	-	-	-	-	-	+
21	<i>Chrysanthemum coronarium</i> Linn	+	+	+	-	-	+	+
22	<i>Cichorium intybus</i> Linn	+	+	+	+	+	+	-
23	<i>Cistus creticus</i> Linn	-	-	-	+	+	-	-
24	<i>Coriandrum sativum</i> Linn	-	+	+	+	+	+	-
25	<i>Corylus avellana</i> Linn	-	+	-	-	+	+	-
26	<i>Crataegus monogyna</i> Linn	-	+	+	+	+	+	+
27	<i>Cuminum cyminum</i> Linn	-	-	+	-	-	-	-
28	<i>Cydonia oblonga</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
29	<i>Erica manipuliflora</i> Salisb.	-	+	-	-	+	-	-
30	<i>Eryngium campestre</i> Linn	-	-	+	-	+	-	-
31	<i>Ferulago cassia</i> Bois	-	-	+	+	+	-	-
32	<i>Ficus carica</i> Linn	+	+	+	-	+	+	+
33	<i>Fraxinus excelsior</i> Linn	-	+	+	-	-	+	-
34	<i>Gundelia tournefortii</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
35	<i>Hedera helix</i> Linn	+	-	+	-	-	+	-

36	<i>Helichrysum arenarium</i> L.Moench	-	+	+	-	+	+	+
37	<i>Hippophae rhamnoides</i> Linn	-	+	+	-	-	+	-
38	<i>Hypericum scabrum</i> Linn	-	+	-	+	+	+	+
39	<i>Juglans regia</i> Linn	-	+	+	+	+	-	-
40	<i>Juniperus foetidissima</i> Linn	-	+	+	-	-	+	-
41	<i>Juniperus oxycedrus</i> Linn	+	-	+	+	+	+	-
42	<i>Lactuca sativa</i> Linn	-	-	-	+	+	-	-
43	<i>Lantana camara</i> Linn	-	-	+	-	-	+	-
44	<i>Laurus nobilis</i> Linn	-	+	+	+	+	+	-
45	<i>Lavandula stoechas</i> Linn	-	+	+	+	+	-	+
46	<i>Leontice leontopetalum</i> Linn	-	-	+	-	+	+	-
47	<i>Nasturtium officinale</i> Linn	-	+	+	-	-	+	+
48	<i>Onopordum acanthium</i> Linn	-	-	-	-	-	+	-
49	<i>Rosmarinus officinalis</i> Linn	-	+	+	+	+	-	-
50	<i>Rubus idaeus</i> Linn	+	+	+	-	+	+	+
51	<i>Rubus sanctus</i> Schreber (R. fruticosus)	+	-	+	+	-	-	-
52	<i>Ruta chalepensis</i> Linn	-	-	+	-	+	-	-
53	<i>Ruta graveolens</i> Linn	-	+	+	-	-	-	-
54	<i>Salix alba</i> Linn	-	+	-	-	+	-	-
55	<i>Salvia fruticosa</i> Miller(S.triloba)	-	-	+	-	+	-	-
56	<i>Salvia nemorosa</i> Linn	-	+	+	-	+	-	-
57	<i>Salvia virgata</i> Linn	-	-	+	-	+	-	-
58	<i>Sambucus ebulus</i> Linn	+	+	+	+	+	+	-
59	<i>Sambucus nigra</i> Linn	+	+	+	+	+	+	-
60	<i>Satureja hortensis</i> Linn	-	+	+	-	+	+	-
61	<i>Sideritis perfoliata</i> Linn	-	-	+	+	+	+	-
62	<i>Solanum nigrum</i> Linn	-	+	+	-	-	+	-
63	<i>Stachys annua</i> var. <i>annua</i> Linn	-	-	+	-	+	-	-
64	<i>Taraxacum officinale</i> Linn	-	+	+	-	-	+	-
65	<i>Triticum aestivum</i> Linn	-	+	+	-	+	+	-
66	<i>Tussilago farfara</i> Linn	+	-	+	-	+	+	-
67	<i>Urtica pilufera</i> Linn	-	-	+	-	-	-	-
68	<i>Verbena officinalis</i> Linn	-	-	-	+	+	+	-
69	<i>Viscum album</i> var. <i>album</i> Linn	-	+	+	+	+	+	-
70	<i>Xanthium strumarium</i> Linn	-	+	+	+	-	+	-
71	<i>Zea mays</i> Linn	-	+	+	+	+	+	-
72	<i>Zygophyllum fabago</i> Linn	-	-	+	-	+	-	-
	TOPLAM	16	42	59	32	42	45	11

Tüm bu türler içinde erken dönem şikayetler ile ilgili çalışması olan 42 tür ve onların üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili bilgiler aşağıdaki ilgili sayfalarda yer almaktadır.

4.1. *Achillea millefolium* L.



Şekil 4-1: *A. Millefolium*

(Fotoğraf: <https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/077ff68d1de5faef87ef9ffe230561c1.jpg>)

4.1.1. Halk arasında kullanım

Geleneksel olarak enflamatuvar ve spazmodik gastrointestinal hastalıklar ve hepatobilyer şikayetlerde kullanılmaktadır. Acı tadından dolayı iştah açıcı özelliği vardır. Yara iyileştirici olarak ve cilt enflamasyonlarına karşı da tercih edilmektedir (Benedek ve Kopp 2007).

Güney Amsellikerika'da Peru'da gastrit, diyabet, hiperkolesterolemi ve cilt enfeksiyonlarında (Bussmann ve ark. 2007(a); Bussmann ve ark. 2007(b)); Brezilya'da cilt şikayetleri ve yaraların yanı sıra gastrointestinal şikayetlerde (Pires ve ark. 2009; Baggio ve ark. 2008; Silva ve ark. 1995); Amazonlarda emenagok, stimülan olarak ve hemoroit tedavisinde (García Barriga 1975); Meksika'da diyare, kolik tedavisinde ve sedatif olarak (Cano Asseleih 1997) kullanıldığı bildirilmiştir.

Kuzey Amerika yerlilerince *A.millefolium* 4 ana kategoride toplanabilen bir çok hastalıkta kullanılmaktadır: Yara-morluk-kanama gibi cilt hastalıkları, soğukalgınlığı-boğaz ağrısı-ateş, sindirim problemleri ve tonik olarak (Moerman 1998; Chandler ve ark. 1982; Applequist ve Moerman 2011) yararlanılmaktadır.

Hindistan Himalaya bölgesinde ateş ve gastrik şikayetlerde kullanılırken

(Sharma ve ark. 2004; Ali ve ark. 2017); Çin’de yılan sokması, yara, hemoroit, varis, dismenore ve tüberküloz (Duke 1986; Algonac ve ark. 2011); Endonezya’da sıtma tedavisinde yararlanılmaktadır (Murnigsih ve ark. 2005); Ural Altay dağlarında diş ağrısına karşı yaprakları çiğnenmekte, dekoksasyonu diüretik, yara iyileştirici, laksatif, kan kesici olarak ve mide hastalıkları, hemoroit, burun kanaması, iç kanama, böbrek ve idrar yolu hastalıkları, cilt hastalıkları ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Orta Asya’da yaprakları romatizma, bronşiyal astım, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, anemi, diyare ve amenore tedavisinde, ayrıca diüretik, hemostatik, antipiretik ve antihelmintik olarak kullanım bulmaktadır (Liu ve ark. 2020).

Pakistan’da ateş ve soğukalgınlığında (Gilani ve ark. 2006), dışağrısı ve dizanteride (Akhtar ve ark. 2018), hemoroit ve lökorede (Amjad ve ark. 2017), öksürük-balgam, yara iyileşmesi, diş ve kulak ağrısında (Kayani ve ark. 2014) yararlanılmaktadır. İran’da dismenore de dahil kadın hastalıklarında, enflamasyon, ağrı, gastrointestinal şikayetler, gastrit, dispepsi ve hemoroit tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Miraldi, ve ark. 2001).

Avrupa’da iştahsızlık, gastrointestinal problemler, adet düzensizliği, cilt enflamasyonlarında ve yaralarda, ayrıca kan durdurucu ve diaforetik olarak kullanım bulmaktadır (Willuhn 2000; Wichtl 2004; Ali ve ark. 2017).

İngiltere ve İrlanda’da burun kanamasının, uterin kanamanın, hipertansiyonun, solunum yolu enfeksiyonlarının, ateşli hastalıkların, romatizmal hastalıkların ve yaraların tedavisinde kullanıldığı saptanmıştır (Allen ve Hatfield 2004; Ali ve ark. 2017; Chevallier 2016). İtalya’da menstrüel problemler, üriner hastalıklar, gastrointestinal şikayetler, diş ağrısı tedavisinde; ayrıca diüretik ve sedatif olarak kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Guarrera 2006; Applequist ve Moerman 2011). Macaristan’da yara ve yanıklarda (Kolos ve Kolosné Pethés 1956), bronşit, böbrek ve idrar yolu hastalıkları, diyare ve kusma şikayetlerinde faydalanılmaktadır (Sulyok ve ark. 1998; Applequist ve ark. 2011). Romanya’da kanser, diyare, mide ağrısı, kadın hastalıkları, diş ağrısında (Söukand ve Pieroni 2016); Bosna-Hersek’te menstruel bozukluklar ile gastrit tedavisinde (Savića ve ark. 2019) ve Arnavutluk’ta haricen göz enfeksiyonlarında (Pieroni 2017) kullanıldığı saptanmıştır.

Yurdumuzda civanperçemi olarak adlandırılan bitki, halk arasında idrar arttırıcı, iştah açıcı, gaz söktürücü, adet söktürücü ve yara iyi edici etkilerinden dolayı kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Gastrointestinal şikayetlerde Çanakkale, Giresun, Bolu, Isparta, Kelkit, Kütahya ve Elazığ'da kullanılırken, böbrek ve idrar yolu şikayetlerinde Kelkit'te ve Edremit körfezi bölgesinde tercih edilmektedir. İdrar arttırıcı olarak Giresun ve Bolu; prostat hastalıkları tedavisinde Trabzon, kan temizleyici ve iltihap kurutucu olarak Kelkit'de kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Korkmaz ve Karakurt 2014; Tuzlacı 2016).

Adet düzenleyici olarak Balıkesir'de topraküstü kısımlarının, İzmir'de ise sadece çiçekli kısımlarının infüzyonu tercih edilmektedir (Tuzlacı 2016). Adet sancısında Rize'de, adet düzensizliğinde ve kilo vermek için Edremit körfezi bölgesinde kullanıldığı kayıtlıdır. (Polat ve Satıl 2012). Torul'da ve Kelkit'te kadın hastalıklarında (Karaköse, ve ark. 2019; Korkmaz ve Karakurt 2014) yararlanılmaktadır.

4.1.2. Kimyasal içerik

- Flavonoitler (apigenin, luteolin ve kersetin, viteksin, kastisin, artemetin)
- Fenolik asitler (klorojenik asit, salisilik asit, kafeik asit ve dikafeoilkinik asitler) (Keser ve ark. 2013; Vitalini ve ark. 2011).
- Guayanolit tipi seskiterpen laktonlar (millefoliumin) (Farooq ve ark. 2012).
- Neolignan (dihidrodehidrodikoniferilalkol 9-O-beta-D glukopiranozit)

(Innocenti ve ark. 2007).

- Uçucu yağ (azulen, karyofilen, ökaliptol, borneol, bornilasetat, pinen, limonen, a-tujon, terpineol, aljojoen, kadinen, kamfen, kafur, kopaen, kuminaldehit, simol, öjenol, farnesen, furfural, limonen, mentol, mirsen, sabinen, a-terpinen, y-terpinen, sineol, globulol) (Anne ve ark. 2006; Nemeth 2005; Judzentiene 2016).

- Kumarin (Ijaz ve ark. 2020)
- Tanenler (Kain ve ark. 2020)
- Siyanogenetik bileşikler
- Steroitler (sitosterol, sitosterol asetat) (Chandler ve ark. 1982)

- Alkaloidler (betain, kolin, trigonellin, akillein) (Arias-Durán ve ark. 2021)
- Yağ asitleri (miristik, palmitik, stearik, oleik, linoleik asitler) (Ali ve ark. 2017)

4.1.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar (seskiterpenlerden dikafeolkinik asit ileri gelmektedir) *in vitro* (Kopp ve Melzig 2007; David ve ark. 2010)
- Antitümör (kastisinden ileri gelmektedir) (Haidara ve ark. 2006; Shahani ve ark. 2015)
- Antioksidan (uçucu yağından ileri gelmektedir) (Wojdyło ve ark. 2007; Georgieva ve ark. 2015)
- Antimikrobiyal antimalarial antibakteriyal, antifungal, antihelmintik (uçucu yağından ileri gelmektedir)*in vitro* (Fierascu ve ark. 2015; Stojanovic ve ark. 2005).
- Antihipertansif (artemetinden ileri gelmektedir) (De Souza ve ark. 2011)
- Yara iyileştirici (akilliein, apigenin, amino asitler, yağ asitleri, tanenlerden ileri gelmektedir) (Alexandru ve ark. 2007; Hajhashemi ve ark. 2018)
- Gastroprotektif ülserle karşı (Potrich ve ark. 2010; Borrelli ve ark. 2012)
- Spazmolitik (flavonoidlerinden ileri gelmektedir) *in vitro* (Lemmens-Grube ve ark. 2006; Moradi ve ark. 2013)
- Hepatoprotektif (Yaeesh ve ark. 2006)
- Koleretik (seskiterpen laktonlardan ileri gelmektedir) (Benedek ve ark. 2006)
- Antidiyabetik (Zolghadri ve ark. 2014)
- Hipolipidemik (Mustafa ve ark. 2012)
- Anksiyolitik (krisin apigenin kemferolden ileri gelmektedir) (Baretta ve ark. 2012)
- Antinosiseptif analjezik (rutin, kafeik asit ve flavonoid glikozitlerden ileri gelmektedir) (Pires ve ark. 2009; Nouredдини ve Rasta 2008)
- Bronkodilatör (Khan ve Gilani 2011)

- Kardiyoprotektif (Dall'Acqua ve ark. 2011; Niazmand ve Saberi 2010)
- Antispermatojenik (Montanari ve ark. 1998)
- Cilt gençleştirici (Pain ve ark. 2011)
- Östrojenik (apigenin ve luteolin, dihidrodehidrodikoniferilalkol 9-O-beta-D

glukopiranozitden ileri gelmektedir) (Alive ark. 2017; Benedek ve Kopp 2007; Sayed ve Bano 2018).

Östrojenik etki:

A.millefolium 'un topraküstü kısımlarının kaba ekstresi (topraküstü kısımlar kurutulduktan sonra metanolle ekstre edilmiştir) ve izole bileşikleri *in vitro* MCF-7 hücreleri üzerine pozitif bir östrojenik etki göstermiştir. Kaba ekstre petrol eteri ve kloroformla ekstre edilmiştir. Artan sulu metanol ekstresi ve diğer ekstrelerden çeşitli fenolik bileşikler izole edilmiştir. Kaba ekstrenin muhtemelen sinerjik etkiye bağlı olarak bileşiklerden daha aktif olduğu gözlenmiştir. Apigenin ve luteolinin en potent iki östrojenik bileşik olarak kabul edilmiştir. Apigenin endojen hormona nazaran daha az olsa da östrojen reseptörlerine bağımlı biyolojik yolları uyarmaktadır. Hem alfa hem beta reseptörler apigeninle aktive olabilmektedir. Luteolin ise sadece β reseptörü zayıf olarak uyarabilmektedir (Innocenti ve ark. 2007).

Nanopartikül (1 - 100 nm çapında medikal ve farmasötik teknolojide kullanılan küçük partiküller) kullanılarak *Achillea millefolium* sulu ekstresinin fare preantral foliküllerine etkisi araştırılmıştır. Dişi fareler feda edilerek overlerinden foliküller alınmış ve *in vitro* kültür hazırlanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir madde eklenmemiştir. 1. deney grubuna sadece *A.millefolium* sulu ekstresi, 2. deney grubuna *A.millefolium* ile sentetize edilmiş yeşil nanopartiküller, 3.gruba ticari nanopartiküller uygulanmıştır. Folikül gelişimi morfolojik değişiklik, çap büyüklüğü, foliküldeki estradiyol ve progesteron düzeylerine göre değerlendirilmiştir. Kültürün ilk 4 günü foliküllerin fotoğrafı çekilmiştir. Bütün deney gruplarında kontrol grubuna göre estradiyol üretimi arttırarak preantral foliküllere olumlu etkide bulunmuştur. Ticari nanopartikül eklenen kültürde 4 gün sonra antral foliküllerin ortalama çapı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşmüş, ortalama E2 seviyesi artmış, progesteron ise tüm gruplarda azalmıştır. (Abdollahi ve ark. 2020).

4.1.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj

İştah kaybı, şişkinlik ve gaz gibi gastrointestinal şikayetler, karaciğer- safra kesesi şikayetleri komisyon E tarafından kabul edilen endikasyonlarıdır.

Dahilen çay ve diğer galenik preparatlar, haricen oturma banyosu için ufalanmış drog kullanılmaktadır. Taze bitkinin ezilerek çıkarılan suyu da dahilen kullanılmaktadır. Kolagog, laksatif etki ve geleneksel kullanımı (alt batin ağrısı, dismenore, hemoroit, öksürük, yara iyileşmesi vb) için standardize preparatları bulunmaktadır.

Çay: 2-4 gr drog infüzyonu günde 3-4 kez öğünler arasında tüketilmektedir.

Sulu ekstre 1:1, 250 mg/mL ; tentür 1: 5 %45 / %31,5 etanolle hazırlanıp, günde 4/5 kere kullanılmaktadır.

Haricen kullanım için 100 gr drog 1-2 L suda bekletilmektedir. Oturma banyosu için 100 gr drog/ 20 L su ile hazırlanmaktadır.

Homeopatik kullanımı(varis, arteryel kanama, konvülsiyon) bulunmaktadır (Gruenwald 2000; Demirezer ve ark. 2020).

4.1.5. Yan etki ve uyarılar

Asteraceae familyasına allerjisi olanlar kullanmamalıdır. Gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Terapötik dozlarda yan etki bildirilmemiştir. İçerdiği bir seskiterpen lakton olan α - peroksiyakfolite bağlı olarak hafif kontakt dermatit yapma riski vardır (Hausen 1988; Hausen ve ark. 1991).

Drog ışık ve nemden korunmalı, esansiyel yağlar plastik şişelerde depolanmamalıdır (Gruenwald 2000; Demirezer ve ark. 2020).

4.1.6. Müstahzar

Çeşitli çay karışımı müstehzarlar ve fitofarmasötikler halinde (Amersan®, Mariazeller Magentropfen®) satışı bulunmaktadır.

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır:

1. Dervital profera- civanperçemi, hayıt, chia, üzüm çekirdeği, ısırgan, keten, çürekotu, polen, arı sütü içeren takviye edici gıda (TEG), 500 mg 90 kapsül, DERVİTAL
 2. Forthe Women's- dongquai, aslan pençesi, kohoş ve civanperçemi ekstraları içeren TEG, 30 kap, ARI MÜHENDİSLİK
 3. Majivitex- hayıt ve civanperçemi ekstraları içeren TEG, 30 tab, HEKİMCE FARMA
 4. Menofuga- simisifuga ve civanperçemi ekstraları içeren TEG, 120 tab, HEKİMCE FARMA
 5. Tenezend- karnıyarık ve civanperçemi ekstraları içeren TEG, 10/14/30 saşe, LANCET İLAÇ
 6. Premens- hayıt ve civanperçemi ekstraları içeren takviye edici bitkisel tablet, 60 tab, ACS İLAÇ
- (Üstünes 2022).

4.2. *Allium sativum* L.



Şekil 4-2: *A. sativum*

(Foto: Ceren Arslan Taşkın)

4.2.1. Halk arasında kullanım

Dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Arjantin’de kolesterol düşürücü, ateroskleroz önleyici olarak (Hurrell ve ark. 2015); Brezilya’da grip, ateş, diş ağrısı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmaktadır (Pintarelli ve ark. 2015).

Filipinler’de anemi, artrit, hipertansiyon (Abe ve Ohtani 2013); Endonezya’da hiperkolesterolemi tedavisinde kullanımı bildirilmiştir (Nahdi ve ark. 2016).

Cezayir’de vertigo, grip, soğukalgınlığı, cilt şikayetlerinde (Bouaslaa ve Bouasla 2017); Fas’ta kalp, solunum ve cilt hastalıklarında (Jamila ve Mostafa 2014); Etyopya’da enfeksiyon hastalıklarında (Daka 2011); Ürdün’de sarılık, gastrointestinal hastalıklar ve yaygın vücut ağrısında yararlanılmaktadır (Nawash ve ark. 2013).

Hindistan’da hiperkolesterolemide, kulak ağrısı ve kalp hastalıklarında, dizanteride, fertilitiyi arttırmak, kilo vermek amacıyla (Mala ve ark. 2012), Pakistan’da hiperkolesterolemi ve kemik hastalıklarında kullanımı literatürde kayıtlıdır (Adnan ve ark. 2014).

İspanya’da soğukalgınlığında, dijestif olarak, enfeksiyonları önlemek amacıyla, romatizma ve artrit ağrısında (Alarcón ve ark. 2015), kalp hastalıklarında, kalp krizi ve trombozunu önlemek için, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi tedavisinde (Calvo ve Caverio 2014); İtalya’da antimikrobiyal ve antelmintik olarak, diş ağrısı, böcek sokması, donma yanığı, hipertansiyon, soğukalgınlığı tedavisinde (Menale ve Muoio 2014), artrit, romatizma, bronşit, diyare, hiperglisemi ve hipertansiyon tedavisinde ve diüretik olarak, akşamdan kalma durumlarında (Guarrera ve Savo 2013), Sırbistan’da sistit, üriner sistem iltihapları tedavisinde, kan dolaşımını düzeltmek, kan trigliserit seviyesini düşürmek için, çocuklarda boğmaca öksürüğünü kesmek amacıyla, pnömonide, cilt yarası, saç dökülmesinde (Jarić ve ark. 2015) Bosna Hersek’te hipertansiyon, gastrointestinal parazit enfestasyonunda (Savića ve ark. 2019) kullanıldığı saptanmıştır.

Yurdumuzda dahilen yaygın olarak tansiyon düşürücü (Aksaray, Ankara, Balıkesir, Çankırı, Çorum, Elazığ, Giresun, Hatay, İstanbul, Kırklareli, Kırşehir, Mersin, Maraş, Muğla, Nevşehir, Sakarya, Yozgat), kolesterol (Sakarya, Elazığ) ve şeker düşürücü olarak; sindirim sistemi hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, diyabet ve kanserde (Trabzon, İstanbul, Maraş, Muğla), damar sertliğinde (Muğla, Amasya,

Balıkesir) yararlanılmaktadır. Nevşehir, Niğde, Balıkesir, Mersin, Giresun'da (acı biberle ezilerek) sinüzit, soğukalgınlığı ve gribe karşı, Ankara, Balıkesir, Elazığ, Muğla, Sinop ve Aksaray'da çiğ olarak bağırsak kurtlarına karşı, yoğurtla karıştırılarak besin zehirlenmesi ve ishale karşı yararlanıldığı bildirilmiştir (Ankara, Kırklareli, Muğla). İdrar arttırıcı ve böbrek taşı düşürmek amacıyla (Aksaray, Muğla), başağrısında (Nevşehir) ve immünostimulan olarak (Eskişehir) erkeklerde ereksiyon problemlerinde (Sakarya), kullanımı literatürde kayıtlıdır (Polat 2013; Uzun ve Kaya 2016). Hemoroit tedavisinde dahilen (Giresun, Nevşehir, Bartın) veya haricen rektal olarak (Trabzon, Ankara, Eskişehir) de kullanımı kaydedilmiştir.

Haricen saç dökülmesi, saçkıran, saç ve tüyleri yeniden çıkarmak için Edirne, Çanakkale, Aydın, Muğla, Nevşehir, Amasya ve Trabzon'da kullanılırken, Balıkesir ve Kırşehir'de yara, Niğde'de sivilce, Sakarya'da egzema, Ordu'da dolama, Kırklareli'de tinea barba ve lumbago, Bolu'da romatizma, Muğla'da yanık, Niğde'de güneş çarpması tedavisinde, Ankara, Balıkesir, Çanakkale, Muğla, Manisa, Eskişehir'de arı, akrep ve yılan sokmalarında kullanım bulunmaktadır. Epilepsi hastalarına taze yaprakları koklatılırken (Muğla), kulak ağrısında zeytinyağıyla ezilerek kulağa damlatılmakta (Amasya, Aydın, Çanakkale, Kocaeli, Trabzon), arpacık tedavisinde ortadan kesilerek haricen sürülmektedir (Amasya) (Tuzlacı 2016; Tuzlacı 2006; Kultur 2007).

4.2.2. Kimyasal İçerik

- Sülfür içeren bileşikler (Alliin, Allisin, Ajoen, dialilsülfid (DAS), dialildisülfid (DADS), dialiltrisülfid (DATS), alilmetilsülfid (AMS) (Rahman 2007; Slusarenko ve ark. 2008)

- Fenolik asitler
- Flavonoidler (antosiyantinler, kersetin, kemferol, izoramnetin) (El-Saber Batiha ve ark. 2020; Wilson ve ark. 2019)
- Saponinler (Lanzotti 2005; Block 1985)

4.2.3. Biyolojik aktivite

- Antibakteriyal (Ankri ve Mirelman 1999; Borlinghaus ve ark. 2014)
- Antifungal (Lanzotti 2012)
- Antioksidan (Rahman ve ark. 2012; Bozin ve ark. 2008; Akinyemi ve ark. 2018)

- Antikanser (kersetin, izoramnetin, onionin A, kemferol, dipropilsülfit, dipropildisülfit, S-metilsistein, dialildisülfit, S-alilsisteinden ileri gelmektedir) (Omar 2009; Lanzotti ve ark. 2014)

- Analjezik (Nirjhor ve ark. 2014)
- Antienflamatuvar (Nithya 2021)
- Antitrombotik (Oshiba ve ark. 1990)
- Antitrombosit (Peng ve ark. 1996)
- Antikoagülan (Sobenin ve ark. 2012)
- Nöroprotektif (Mathew ve Biju 2008; Kumar 2015; Luo ve ark. 2021)
- Antiosteoporotik (Mukherjee ve ark. 2004; Behera ve ark. 2021)
- Androjenik (Musavi ve ark. 2018)
- Antiallerjik (Yoo ve ark. 2014)
- Antispazmodik (Ali ve ark. 1993)
- İmmunoprotektif (Moutia ve ark. 2018)
- Yara iyileştirici (Binti Rokik ve ark. 2009)
- Antiobezite (sikloalin, S-metil-L-sistein, S-propilsisteinsülfoksit, dimetiltrisülfit, S-metil-L-sisteinsülfoksit, kersetinden ileri gelmektedir) (Han ve ark. 2011; Leeve ark. 2016)

- Antidiyabetik (kersetin, sistein, alilpropildisülfit, S-alilsisteinsülfoksit, polisülfidler, tiosulfanatlar, kemferolden ileri gelmektedir) (Nickavar ve Yousefian 2009; Kumar ve ark. 2013; Eidi ve ark. 2006; Faroughi ve ark. 2018)

- Hipolipidemik (Ashraf ve ark. 2005; Iweala ve ark. 2005; Hassan 2012; Asdaq 2015)

- Antihipertansif (Silagy ve Neil 1994; Bayan ve ark. 2014)
- Antiaterosklerotik (Campbell ve ark. 2001; Drobiova ve ark. 2011)
- Antiamnezik (Minami ve ark. 2020)

- Anksiyolitik (El-Saber Batiha ve ark. 2020; Alam ve ark. 2016; Wilson ve ark. 2019)

- Östrojenik- *in vivo*

Tavşanlarla yapılan bir çalışmada dişi ve erkek tavşanların diyetine *A. sativum* bitkisinin unu eklendikten sonra yapılan ölçümlerde dişi farelerde E2, progesteron, FSH ve LH düzeylerinde artış, erkek farelerde de testosteron, LH ve FSH yükselmesi gözlenmiş, sarımsağın hormonal ve reproduktif performansı arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Onyekwere ve ark. 2018).

Yapılan *in vivo* çalışmada dişi farelere *A. sativum*, *C. manga* ve *A. calamus* etanol ekstralarının kombinasyonu (**Subur kandungan herb™**) verilmiştir. Bitki ekstraları östrojen ve progesteron seviyelerini anlamlı olarak yükseltmiştir. Endometriyal ve myometriyal kalınlık artarken endometriyal glandlarda da artış gözlenmektedir. Klomifen sitrat verilen kontrol grubu farelerde östrojen artışı daha az olarak gözlenmiştir (Muchtaromah ve ark. 2020).

4.2.4. Tıbbi Kullanım ve Dozaj

Komisyon E sarımsağın hiperlipidemi, yaşa bağlı vasküler değişiklikler, ateroskleroz profilaksisi, arteriyel vasküler hastalıkta dolaşımı desteklemek amacıyla ve hafif hipertansiyonda kullanımını onaylamıştır (Blumental ve ark. 1999).

Günlük dozu 4 g taze sarımsaktır (1 diş) Tozu 300-750 mg dozlar halinde, günlük 1380 mg alınmaktadır. 2-3:1 oranında hazırlanan sıvı ekstre, günde 4 kez 110-220 mg kullanılmaktadır. 1:5 %45 etanolle hazırlanan tentür günde 2-4 mL dozunda uygulanmaktadır

2 gr bitki 150 mL kaynar suda bekletilerek yapılan infüzyon çayı günde 1 kez içilmektedir.

Geleneksel olarak haricen sarımsak dişleri kesilerek mikropları öldürmek ve saçsız deride saç çıkması amacıyla sürülerek uygulanmaktadır (Demirezer ve ark. 2020).

4.2.5. Yan etki ve uyarılar

Kullanılan dozlarda baş ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, vertigo gibi yan etkileri olabilmektedir. Mide bağırsak bozuklukları, bulantı kusma, ishal, allerjik kontakt dermatit ve allerjik astıma yol açabilmektedir.

Tansiyon ve şeker düşürücü, kan sulandırıcı ilaçlar ile kullanılırken dikkat edilmesi gerekmektedir. Kanama riskini arttırdığından ameliyatlardan 1 hafta öncesinden tüketilmesinin kesilmesi gerekmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı sakıncalıdır.

Kullanım sırasında şikayetler 1 haftadan uzun sürerse hekime başvurulmalıdır (Demirezer ve ark. 2020).

4.2.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparatı olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Allium plus- sarımsak, ginko, E vitamini, 30 tablet, FARMAPEK
2. Cirkulin- sarımsak draje 66 mg 100 dr, MÜNİR ŞAHİN
3. Garlicin- sarımsak tablet, BİYO GIDA
4. Sanhelios- sarımsak forte, 280 mg 120 kapsül, MENA

4.3. *Althaea officinalis* L.



Şekil 4-3: *A.officinalis*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/d6144120a4d63f8c81dfebd0f8f2d40b.jpg>

4.3.1. Halk arasında kullanım

A. officinalis halk arasında kuru öksürükte, gastrit, yanık ve böcek ısırıklarında, nezle, boğaz ağrısı, gastrointestinal ve üriner yolların enflamasyonları, kabızlık ve diyare, ülser ve apsede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Katalonya’da haricen antiseptik, yumuşatıcı ve yara iyileştirici olarak (Rigat ve ark. 2015); Romanya’da haricen furonkül, lökore, stomatit, kandidiyaz tedavisinde kullanımı bulunmaktadır (Gilca ve ark. 2018). Sırbistan’da öksürüğe karşı, ekspektoran, dokuları yumuşatıcı olarak bronşit, astım, boğmaca öksürüğünde, idrar yolu enfeksiyonunda (Jarić ve ark. 2007); Yunanistan’da dahilen gastrointestinal enflamasyon, ülser, gastrit, bronşit, öksürük, boğaz ağrısı ve soğukalgınlığı tedavisinde, haricen stomatit, gingivit, aftda ağız gargarası olarak, apse ve sivilce tedavisinde (Petrakou ve ark. 2020) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

Yurdumuzda **delihatmi** olarak adlandırılan bitkinin göğüs yumuşatıcı ve tahrişleri giderici etkisi bulunmaktadır (Baytop 1999).

İzmir’de yaprakların dekoksasyonu hazmettirici ve bağırsak iltihaplanmasına karşı ve sedatif olarak kullanılırken Balıkesir ve Uşak’ta çiçeklerinden hazırlanan infüzyon

mide şikayetlerinde, kabızlıkta, Sivas'ta karın ağrısında tercih edilmektedir. Solunum yolları hastalıklarında da yaygın olarak kullanılmaktadır; soğukalgınlığı, grip, nezle, boğaz ağrısı, bademcik hastalıkları, bronşit, öksürük ve nefes darlığında, balgam söktürücü olarak (Balıkesir, İzmir, Manisa Uşak, Sivas, Aksaray,) kullanımı bildirilmiştir. Doğu Anadolu'da (Kars, Malatya, Siirt, Van) böbrek taşı düşürmek için ve diüretik olarak yarar sağlamaktadır. Ankara'da topraküstü kısımları ezilerek haricen yara tedavisinde, yaprakların infüzyonu haricen ağız hastalıkları tedavisinde kullanım bulmuştur (Tuzlacı 2016).

4.3.2. Kimyasal İçerik

- Müsilaj (galakturoramnan, arabinan, arabinogalaktan, glukun, glukuronik asit, alteaheksakozanillakton, alteakalamen, alteakumaringlukozit) (Hojden 1996; Moazzezi ve ark. 2022)
- Fenolik asitler (kafeik asit, kumarik asit, ferulik asit, hidroksibenzoik asit, vanillik asit, siringik asit, hidroksifenilasetik asit, klorjenik asit) (Tobyn ve ark. 2011)
- Flavonoitler (hipoletin glukozidi, izoskutellarein glukozidi, kersitin, kemferol, tilirozit, astragalin)
- Kumarinler (Skopoletin) (Gudej 1991)
- Tanenler
- Steroller (β -sitosterol, lanosterol) (Shah ve ark. 2011)
- Asparagin
- Yağ asitleri (omega-3, omega-6, palmitik asit)
- Diğerleri (pektin, alüminyum, demir, magnezyum, selenyum, kalsiyum) (Ulbricht ve ark. 2003; Xue ve ark. 2021)

4.3.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Ozturk ve Ercisli 2007; Valieive ark. 2011)
- Hipoglisemik (Tomoda ve ark. 1987)
- Antioksidan (Elmastas ve ark. 2004)

- Yara iyileştirici (Rezaei ve ark. 2015; Momtaz ve ark. 2021)
- Antitüssif (Nosál'ová ve ark. 1992; Sutovska ve ark. 2011)
- Hipolipidemik
- Antiülser
- Antienflamatuvar (Wang ve ark. 1989; Scheffer ve ark. 1991; Ding ve ark. 2009)
- Antitrombosit
- Hepatoprotektif (Kang ve ark. 1998)
- Nöroprotektif (Rezaei ve Alirezaei 2014)
- Yatıştırıcı, yumuşatıcı (Hage-Sleiman ve ark. 2011; Momtaz ve ark. 2021; Shah ve ark. 2011; Xue ve ark. 2021).

A.officinalis / *A. rosea* 'nin cilt ve mukozalardaki nemlendirici ve yumuşatıcı etkisini değerlendirmek amacıyla vaginal atrofiye bağlı olarak seksüel disfonksiyon gösteren postmenopozal kadınlarla 2019 yılında çift körlü klinik bir çalışma yapılmıştır. 60 kadın yarı yarıya tedavi ve plasebo grubuna ayrılmış, tedavi grubuna 2 hafta boyunca her gece, sonrasında 6 hafta boyunca 2 gecede bir %5'lik *Althaea* kök ekstresi içeren vajinal süppozituar uygulanmıştır. Kadınların şikayetleri çalışmanın başında ve sonunda kadın seksüel fonksiyon indeksi anketi (FSFI, Female Sexual Function Index) uygulanarak değerlendirilmiştir. 8 hafta sonra tedavi grubunda istek, uyarılma, lubrikasyon ve tatmin gibi tüm etki alanlarında plasebo gruba göre anlamlı bir düzelme görülmüştür. Ortalama skor tedaviden önce 17.45 ± 5.25 iken tedavi sonrası 26.21 ± 4.01 'e ulaşmıştır. Plasebo grubunda ise bu değerler 21.93 ± 5.65 iken 23.89 ± 5.06 de kalmıştır (Kianitalaei ve ark. 2021).

4.3.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Dahilen kuru öksürüğü yatıştırmak, boğazdaki tahrişi önlemek için, gastrointestinal ve solunum sisteminin hafif rahatsızlıklarında, astım semptomlarının semptomatik tedavisinde, haricen yara ve kuru cilt için yumuşatıcı olarak, apse, yanık ve böcek ısırıklarına karşı yakı olarak kullanılmaktadır.

Yaprak günde 5 gr, kök günde 6 gr dozunda kullanılmaktadır.

Topikal kullanımda 5-10 gr kök, %5'lik yaprak tozu merhem ya da krem içinde günde 3 kez uygulanmaktadır.

2 gr drog 1 saat suda masere edildikten sonra maserasyon suyu gargara olarak kullanılmaktadır (WHO 1999; Ulbricht ve ark. 2003; Demirezer ve ark. 2020).

4.3.5. Yan etki ve uyarılar

Yan etki ve aşırı doz bildirilmemiştir.

18 yaşından küçüklerde yeterli çalışma yapılmadığından kullanılmamalıdır. Alınan başka drogları abzorpsiyonunu azaltabileceğinden dolayı en az 2 saat ara ile alınması önerilmektedir.

Hipoglisemik etkisine bağlı olarak antidiyabetik ilaçların etkisini arttırabilir. Topikal steroidlerin etkisini artırabileceği belirtilmektedir.

4.3.6. Müstahzarlar

Almanya'da kök ve yaprak çaylarının tıbbi kullanımı E komisyonunca onaylanmıştır (Blumental ve ark. 1999).

Fransa'da **Ménophytea Intimité Hydratation Intense** vaginal krem

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik çay ve tablet formunda bir çok preparatı bulunmaktadır.

Eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Acospan- hatmi, meyan kökü, kara mürver, kekik içeren TEG, 100mL şişe, ACON İLAÇ
2. Büyüvit tissus- hatmi ekstraktı içeren TEG, 30 mL şişe, MCG PHARMA
3. Dinamis pelargonium with propolis- afrika sardunyası, kekik, hatmi içeren TEG, 150 mL şişe , BEK SAĞLIK ÜRÜNLERİ
4. Dynavit herbal- kekik ve hatmi içeren TEG, 16 pastil, ECZACIBAŞI İLAÇ PAZARLAMA
5. Hyper tussiben liquid- yabani kekik, c vit, hatmi içeren TEG, 150 mL şişe, ÖNER İLAÇ

6. Mature future- ıhlamur ve hatmili pastil, TEG, 12 pastil, SAFT SAĞLIK
7. Mbfresh-balla tatlandırılmış, Cvit, zencefil ve hatmi içeren TEG, 100 mL şişe, MB İLAÇ
8. Newvit- kekik, hatmi içeren TEG, 150 mL şişe, RC FARMA
9. Nutrigen tussy oral spray- meyan kökü, yeşil çay, propolis, tıbbi nane, vit, mineral, hatmi içeren TEG, 25 mL şişe, VİVATİNEL
10. Procap thymi akut- kekik, zencefil, hatmi içeren TEG, 10 poşet, ORION SAĞLIK GRUP
11. Procap thymi - kekik, zencefil, hatmi içeren TEG, 100 mL şişe, ORION SAĞLIK GRUP
12. Septimol- kara mürver, kekik, afrika sardunyası, hatmi içeren TEG, 100 mL ŞİŞE, UG FARMA
13. Tantunatura- orange bal, propolis, Cvit, çinko, hatmi içeren TEG, 15 pastil, ANGELİNİ İLAÇ
14. Tussibronks- sinirli ot, ıhlamur, meyan, kuşburnu, kekik, ekinezya, adaçayı, gülhatmi hatmi içeren TEG, 200 mL ŞİŞE ENSA MNS
15. Tussicine- izmir kekiği, keçiboynuzu, kuşburnu, hatmi içeren TEG, 100 mL ŞİŞE, HB FARMA

4.4. *Anethum graveolens* L.



Şekil 4-4: *A.graveolens*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/eddc44c3ff4d2790ecd304ddb4c30a52.jpg>

4.4.1. Halk arasında kullanım

Geleneksel tıp sistemlerinde *A. Graveolens*'in mide, safra, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, soğukalgınlığı, bronşit, dismenore, genital ülser, hemoroit, iştahsızlık, sindirim problemleri, spazmlar, nevralji ve uyku problemlerinde kullanıldığı bildirilmiştir (Wright, 2010; Mohsinve ark. 2010).

Etyopya'da antimalaryal olarak (Mesfina ve ark. 2012) Sri-Lanka'da emenagok olarak kullanılmaktadır (Stachelek 1998).

Hindistan'da tohumu stomaşık, antipiretik, karminatif ve anthelmentik olarak, ülser, karın ağrısı, göz hastalıkları, üriner ağrılarda, meyvası ise hemoroitte, hiperglisemide, mental hastalıklarda ve karminatif, antidizanterik, stomaşık, diüretik, laksatif, emmenagok, yara iyileştirici ve kan basıncı düzenleyicisi olarak kullanım görürken ayurvedik tıpta karın ağrısı, kolik, ülser, göz hastalıkları ve rahim ağrısında ve sindirim yardımcısı olarak dahilen, sütle karıştırılarak romatizmada haricen yararlanılmaktadır (Jana ve Shekhawat 2010; Nair ve Chanda 2007).

Iran’da dismenorede (Nasab ve Khosravi 2014), hipertansiyonda (Baharvand-Ahmadi ve ark. 2016), diyabet, sindirim bozuklukları, kısırlık tedavisinde ve ayrıca galaktogok, antihiperlipidemik, karminatif olarak (Amiri ve Joharchi 2016), çocuklarda hazımsızlık ve eklem ağrısında kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Dolatkahi ve ark. 2014).

Romanya’da mide ağrısı tedavisinde (Sõukand ve Pieroni 2016); Sırbistan’da mide bulantısında, iştah açıcı olarak ve insomniada (Janaćković ve ark. 2019); Bosna Hersek’te hemoroit, insomnia, meteorizm, spazm ve dismenorede (Sari-Kundali ve ark. 2010) Bulgaristan’da sindirim bozukluklarında (Ivancheva ve Stantcheva 2000) tercih edilmektedir.

Yurdumuzda **dereotu** yaygın olarak gaz söktürücü, hazmettirici ve sedatif olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Mide hastalıkları, gastrit, mide bağırsak gazlarının giderilmesi ve sindirimi kolaylaştırmak için (Antalya, Aksaray, Edirne, Hatay, Balıkesir, İzmir, Van, Urfa, Siirt, Kars), bağırsak iltihaplanmasında (İzmir), iştah açıcı olarak (Edirne) dahilen kullanılırken Edirne ve Urfa’da kötü ağız kokusunu gidermesi için yaprakları çiğnenmektedir. İzmir’de hipertansiyon, Hakkari’de hiperkolesterolemi tedavisinde ve topraküstü kısmi salataya karıştırılarak böbrek iltihaplanmasında, Kars ve Uşak’ta hemoroit tedavisinde kullanımı saptanmıştır. Mersin’de taze yaprakları haşlanıp lapa halinde **haricen** saç dökülmesine karşı kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Topraküstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon dahilen kadın hastalıklarında (Antalya), taze yaprakları doğrudan yenerek galaktogok olarak kullanılmaktadır. (Siirt, Urfa) (Tuzlacı 2016). Karaman’da bitkinin yaprakları kaynatılarak adet sancısına karşı ve anne sütünü arttırmak için yemeklerden önce sıcak olarak bir su bardağı içilmektedir (Bağcı ve ark. 2016).

4.4.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (karvon, limonen, α -fellandren, apiyol) (Mahran ve ark. 1992; Bouwmeester ve ark. 1998; Kurkcuoglu ve ark. 2003; Bowes ve ark. 2004; Singh ve ark. 2005; Valeria ve ark. 2010)
- Rezin
- Karotenoidler (Lisiewska ve ark. 2006)
- Tanenler

- Flavonoitler (kemferol, miristisin, visenin, kersetin) (Harborne ve Williams 1972; Mohele ve ark. 1985)
- Kumarinler (oksipösedanın, furokumarin) (Ceska ve ark. 1986)
- Yağ asitleri(oleik asit) (Khalid ve ark. 2005)
- Diğerleri (Kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor, A vitamini, B3 vitamini) (Jana ve Shekhawat 2010).

4.4.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal; uçucu yağından ileri gelmektedir) (Nair ve Chanda 2007; Akkoyun ve Dostbil 2007; Jana ve Shekhawat 2010)
- Antioksidan (fenolik bileşenlerinden ileri gelmektedir) (Singh ve ark. 2005; Bahramikia ve Yazdanparast 2008; Shyuve ark. 2009)
- Enzim inhibitör (kolinesteraz) (Orhan ve ark. 2008)
- Sitotoksik (uçucu yağından ileri gelmektedir)
- Hipolipidemik (Yazdanparast ve Alavi 2001; Hossein ve ark. 2005)
- Hipoglisemik (Madani ve ark. 2005)
- Analjezik
- Antienflamatuvar (Valadi ve ark. 2010)
- Hepatoprotektif (Shanthasheela ve ark. 2007)
- Antispazmodik (Naseri-Gharib ve Heidari 2007)
- Antiülser (Hosseinzadeh ve ark. 2002; Rifat-uz-zaman ve ark. 2006)

Anethum graveolens L. ekstresinin dişi reproduktif sistem üzerine etkisini araştırmak amacıyla dişi farelerle bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 54 fare 6 gruba bölünerek birinci gruba 10 gün boyunca kilo başına 0,045 gr, ikinci gruba 0,45 gr *A.graveolens* tohumu sulu ekstresi verilirken üçüncü gruba 0,5 gr, dördüncü gruba ise 5 gr alkol ekstresi verilmiş, 5. gruba plasebo verilirken 6. gruba hiç bir şey verilmemiştir. Günlük vajinal smear alınarak süreç değerlendirilmesi için deney başında ve sonunda serum E2 ve progesteron düzeylerine bakılmıştır. Yüksek doz ekstre alan dişi farelerde östrus siklusu ve diestrus fazında anlamlı derecede uzama gözlenmiş, serum E2 düzeyinde değişiklik görülmemekle beraber serum progesteronu kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. *Anethum* uçucu yağının luteal fazı etkileyerek korpus luteumun daha uzun süre aktif kalmasını sağlayabildiği düşünülmektedir (Monsefi ve ark. 2006).

Başka bir çalışmada 59 erişkin dişi fare kontrol, düşük doz (0,5 gr/kg) ve yüksek doz (5 gr/kg) olmak üzere 3 gruba bölünerek 2 tedavi grubuna 10 gün boyunca (2 östrus siklusu) sulu ekstre verilmiştir. Günlük vajinal smear alınarak süreç takip edilmiştir. 10 gün sonra östrus siklusu, diestrus fazında ve progesteron konsantrasyonunda yüksek doz grubunda daha belirgin olmakla beraber her 2 tedavi grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmede yüksek doz grubunda luteinize granuloza hücreleri daha büyük ve berrak sitoplazma göstermiş olup bu hücrelerin daha fazla progesteron salgıladığı belirlenmiştir (Monsefi ve ark. 2015).

Tohum ve yaprak ekstralarının üzerindeki etkinliklerinin saptanması amacıyla 21 dişi fare 1 kontrol ve 2 tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tedavi gruplarına 25 gün boyunca 0,5gr/kg olmak üzere *Anethum* tohum ve yaprakların sulu ekstresi verilmiştir. Deneyin sonunda yapılan kan hormon kontrollerinde östrojen, progesteron, LH and FSH konsantrasyonlarına bakılmıştır. Uterus ve overlerdeki histomorfometrik değişiklikler oküler mikrometreyle ölçülmüştür. Progesteron düzeyi, uterin epitel, uterin bezlerin sayısı, total çapı ve lümen çapı, myometrial kalınlık sadece tohum ekstresi verilen farelerde artmıştır. Her iki tedavi grubunda da korpus luteum granuloza hücrelerinin ve çekirdeklerinin çapında kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Granuloza hücrelerinin uzamış olması steroid hormon üretiminin arttığını göstermektedir. Tohum ekstresi alan farelerde uterusun büyümesi daha fazla olmuştur. Tohum ekstresinin dişi reproduktif sisteme yaprak ekstresine göre daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır (Abpeikar ve ark. 2015).

4.4.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E dereotu meyvasının dispeptik şikayetlerde kullanımını onaylamıştır (Blumental ve ark. 1999). Yaprakların gastrointestinal ve üriner hastalıklarda, spazmlarda ve uyku bozukluklarında yararlılığı henüz kanıtlanmamıştır.

Tohum günde 3 gr; uçucu yağ günde 0,1-0,3 gr dozunda kullanılabilir. %2-5'lik infüzyon çayı tohum veya ezilmiş meyvalardan yapılabilir (Gruenwald 2000).

4.4.5. Yan etki ve uyarılar

Uçucu yağı ve taze bitkinin suyu ciltte irritasyona neden olabilmektedir.

4.4.6. Müstahzar

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Flatulex- kimyon ve derotu yağı içeren takviye edici gıda (TEG), 30 mL şişe, TENAX PHARMA
2. Gazomiks- zencefil, dereotu, kimyon, rezene ekstraktı içeren sıvı TEG, 45 mL şişe, GÜNEY FARMA
3. Nadinight kids- rezene, kimyon, deereotu, anason, mayıs papatyası içeren sıvı TEG, 30 mL şişe, PHARMA NADIN
4. Neo baby Gripe water- dereotu ve kimyon yağı içeren sıvı TEG , 100 mL şişe , PHARMA NADIN
5. Nurse harveys- kimyon ve dereotu içeren TEG şurup,100/145 mL şişeler, HAKS
6. Plantus neo- dereotu, rezene, mayıs papatyası içeren TEG, 100 mL şişe, HAMDARD
7. Ranudix- dereotu, kimyon, rezene, zencefil yağları içeren TEG, 100 mL şişe, BEKA PHARMA
8. Vicol- papatya, melisa, dereotu ve kimyon yağı içeren bitkisel damla TEG, 50 mL şişe, VİTAMAX
9. OM bitkisel şurup- dereotu zencefil içeren 100 mL şişe, AGİÇ İLAÇ
10. OM-X damla- dereotu zencefil içeren 20 mL şişe, AGİÇ İLAÇ
11. Nurse Harvey's colex bitkisel şurup- kimyon ve dereotu yağları içeren TEG, 145/100 mL ŞİŞE, HAKS
12. Babuline bitkisel şurup- nane, kimyon, anason, dereotu yağı içeren TEG, 135mL, MEDFORS FARMA
13. Aguline bitkisel şurup- rezene, dereotu, kimyon,zencefil, anason içeerir, 100 mL şişe, MEDFORS FARMA
14. Bonnybaby damla- ayçiçek, badem, anason, rezene, susam, kimyon, papatya, melisa ve dereotu yağı içerir, 30 mL şişe, OMEGA İLAÇ
15. Avicenna Gazero damla- ayçiçek, badem, anason, rezene, susam, kimyon ve dereotu içerir, 20 mL damla, HEKİMCE FARMA

16. Herbix bitkisel şurup- nane, anason, rezene, dereotu zencefil yağı içerir, 100 mL, KOÇ İLAÇ
17. Zinco damla- kimyon, dereotu yağı ve çinko içerir, 30mL, BERKO
18. Shiffa Home Susam yağlı bitkisel karışım- ayçiçek, badem, anason, rezene, susam, kimyon ve dereotu yağı içerir, 30 mL şişe, AKSU VİTAL

4.5. *Anthemis austriaca* Jacq.



Şekil 4-5: *A.austriaca*

(Foto: <https://d2seqvvyv3b8p2.cloudfront.net/ca7cdf3841a6b2e3206d059cb8435be4.jpg>)

4.5.1. Halk arasında kullanım

Yurdumuzda babuçça olarak adlandırılmış olan bitkinin çiçeklerinin infüzyonu Balıkesir’de dahilen yumurtalık hastalıklarında ve romatizmada kullanım bulmaktadır. Çanakkale’de sedatif olarak, Kütahya’da hemoroide karşı, Kırklareli’de vücut direncini artırmak için ve ıhlamurla karıştırılarak soğuk algınlığında, Afyon’da ishale karşı, Afyon, Ankara, Bilecik, Elazığ, Kütahya ve Tunceli’de karın ağrısında ve soğukalgınlığında, haricen mantar hastalığında kullanılmaktadır. Hakkari’de ve Manisa’da topraküstü kısımlarından hazırlanan infüzyon soğukalgınlığı tedavisinde kullanılmaktadır. Öksürük

(Malatya, Balıkesir), nefes darlığında (Nevşehir ve Tunceli), karın ağrısında ve jinekolojik hastalıklarda kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Öztürk ve ark. 2013; Bulut ve Tuzlaci 2013; Tetik ve ark. 2013; Uysal ve ark. 2010; Tuzlacı 2016).

4.5.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (krizantenilasetat, β -pinen 1,8- sineol) (Pavlović ve ark. 2010)
- Seskiterpen laktonlar (kserantolit, hidroksikserantolit, kserantomolit,

guayanolitler, germakranolit, ödesmanolit);

Terpenoitler (β -amirin palmitat, tarakaasterolasetat, taraksasterol, β -Sitosterol), Terpenler (tiyofenester, dehidrooksonerolidol, asetoksioksonerolidol) (Bohlmann ve ark. 1974; Banerjee ve ark. 1985; Stanevaa ve ark. 2004; Staneva ve ark. 2008)

- Flavonoitler (kersetin, apigenin ve glukopiranozitleri)
- Steroitler (β -sitosterol) (İlhan ve ark. 2019)

4.5.3. Biyolojik aktivite

- Antibakteriyal (Akyüz 2010)
- Antifungal
- Antiviral
- Sitotoksik (Orhan ve ark. 2009)
- Antioksidan (Akyüz 2010; Çolak ve ark. 2017)
- Östrojenik

2019 da yapılan *in vivo* bir çalışmada 6 haftalık 30 adet wistar faresine letrozol verilerek PCO (polikistik over) oluşturulmuştur. Östrus siklusu günlük vajinal smearle kontrol edilmiştir. PCO'da LH artarak LH/FSH oranı yükselmekte, anovulasyon gelişmekte, E2 kan düzeyi düşebilmekte, ovulasyon oluşmadığından dolayı progesteron düşmekte ve testosteron yükselmektedir. Kan şeker düzeyi, kan lipitleri ve insulin direnci artarken histopatolojik olarak overlerde foliküler kistler, korpus luteum dejenerasyonu görülmektedir. PCO oluşturulan fareler 5 gruba bölünerek 45 gün boyunca, 3 tedavi grubuna *A.austriaca* n-hekzan, etilasetat ve metanol ekstraktları verilirken, bir gruba GnRH analogu olan buserelin ve sonuncu gruba plasebo verilmiştir. Tedaviden 24 saat sonra yapılan hormonal ve histopatolojik değerlendirmede LH, FSH, LH/FSH oranı, testosteron ve kan şekeri kontrol grubuna göre tedavi gruplarında anlamlı derecede düşerken E2 ve progesteron yükselmiştir. Bu gruplarda korpus luteum dejenerasyonu

regrese olmuştur. En güçlü etki n-hekzan ekstresi ve buserelin gruplarında gözlenmiştir. Bu etkinin ekstrelerden izole edilen β -amirinpalmitat, taraksasterolasetat ve taraksasterol gibi östrojenik aktivite gösterebilen ayrıca steroid hormon prekürsoru olan triterpenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (İlhan ve ark. 2020).

4.5.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu bulunmamaktadır.

4.5.5. Yan etki ve uyarılar

Çalışması yapılmamıştır.

4.5.6. Müstahzarlar

Bulunmamaktadır.

4.6. *Apium graveolens* L.



Şekil 4-6: *A.graveolens*

(Foto:<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/14896f0f2f91e03c36b219a5189d0e1a.jpg>)

4.6.1. Halk arasında kullanım

Brezilya'da yaralanmalar, tetanoz, enfeksiyon ve enflamasyonlarda (Bianca Tribess ve ark. 2015) kullanılmaktadır.

Ayurvedik tıpta afrodizyak, antelmintik, antispazmodik, karminatif, diüretik, üriner antiseptik, emmenagog, laksatif, sedatif, stimulan olarak geniş kullanım alanı bulmaktadır (Fazal ve Singla 2012).

Trinidad and Tobago'da kan basıncını düşürmek için, eklem problemlerinde (Lans 2006) ve galaktogok olarak kullanılırken (Fazal ve Singla 2012); Cezayir'de meteorizm, anksiyete, vertigo, tedavisinde ve cilt bakımında (Bouaslaa ve Bouasla 2017); Fas'ta renal, kardiyak ve gastrointestinal hastalıklarda yararlanılmaktadır (Jamila ve Mostafa 2014).

İspanya'da kan temizleyici olarak (Alarcón ve ark. 2015), Mayorka'da boğaz ağrısı ve öksürükte, diüretik olarak üriner retansiyonda, prostat enflamasyonunda ve afrodizyak olarak (tüm bitki) (Carrió ve Vallès 2012); İtalya'da böbrek taşı (Menale ve Muio 2014), afrodizyak olarak (Guarrera ve Savo 2013), kemik ve eklem ağrılarında (Dei Cas ve Pugni 2015); Sırbistan'da diüretik olarak kullanıldığı saptanmıştır (Savikin ve ark. 2013).

Ürdün'de diüretik, karminatif, midevi olarak (Lev ve Amar 2002), Arap ülkelerinde spazmolitik olarak mide problemlerinde; ve diüretik, laksatif ve sedatif olarak kullanıldığı ayrıca sperm profilini yükselttiği ve libidoyu arttırdığı kabul edilmektedir (Al-Asmari ve ark. 2017). İran'da cinsel gücü arttırıcı, adet söktürücü, kabızlığı giderici, spazmolitik, midevi, kurt düşürücü, uyarıcı ve tonik etkilerinden dolayı (Zargari 1990; Ramezani ve ark. 2009); Irak'ta artrit, romatizma, gut, üriner enflamasyonda, safra ve böbrek taşlarında, iştah kaybı, yorgunluk, sinirlilik hallerinde; diüretik ve bağırsak düzenleyicisi olarak kullanıldığı literatürde yazılıdır (Al-Snafi 2018b).

Yurdumuzda meyvaları dahilen %5 infüzyon halinde gaz söktürücü, idrar arttırıcı ve uyarıcı olarak, kökü ise idrar arttırıcı, iştah açıcı, uyarıcı olup eğir köküyle kaynatılarak idrar tutulması ve prostat hastalıklarında kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Tüm bitkiden hazırlanan dekoksionun dahilen karın ağrısının giderilmesinde (Balıkesir), meyvalarının dekoksionunun idrar yolu hastalıklarında, böbrek iltihaplanmasında (İzmir), toprakaltı kısmının dekoksionunun dahilen günde 1 çay bardağı içilerek böbrek taşı düşürmek için, meyvaların dahilen stimulan olarak (Muğla), tüm bitki

dekoksasyonunun prostat hastalıklarında, topraküstü kısımlarının dahilen tansiyon düşürücü olarak (Maraş) kullanıldığı bildirilmiştir (Tuzlacı 2016).

Burdur’da romatizma, diyabet, guatr ve yüksek tansiyonda, böbrek, akciğer ve karaciğer hastalıklarını önleyici olarak, iştah açıcı, mideyi, kan temizleyici, idrar söktürücü, uyarıcı ve afrodisyak olarak faydalanılmaktadır (Özçelik ve Balabanlı 2005).

4.6.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (limonen, karyofilen, β -pinen, α -selinen, β -selinen, fellandrol, epiglobulol, apiol, Ftalit: sedanolit, butilftalit, sedanonik asit, sedanolik asit) (Bjeldanes ve Kim 1977).
- Flavonoitler (apiin, malonil apiin, apigenin, luteolin, kersetin, krizeoiol) (Zhou ve ark. 2009).
- Kumarinler (apiumetin, bergapten, izopimpinellin, isorutarin, selerin, selereosit, vellein) (Garg ve ark. 1981; Ahluwalia ve ark. 1988)
- Fenolik asitler (gallik asit, palmitik asit, petroselenik asit, oleik ve dinoleik asitler, kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, klorojenik asit) (Yao ve ark. 2010 ; Ahmed ve ark. 2021)

4.6.3. Biyolojik aktivite

Bitkinin meyvaları antioksidan, analjezik ve antienflamatuvar olduğundan gut, eklem iltihapları, romatizma, astım, bronşit tedavisinde ve strese karşı kullanılmaktadır (Zho ve ark. 2009).

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal, uçucu yağından ileri gelmektedir) (Sipailiene ve ark. 2003; Baananou ve ark. 2013)
- Antioksidan (fenolik bileşenlerinden ileri gelmektedir) (Jung ve ark. 2011; Nagella ve ark. 2012)
- Antihipertansif (Ko ve ark. 1991; Branković ve ark. 2010; Moghadam ve ark. 2013)
- Hipoglisemik (Roghani ve ark. 2007; Tashakori-Sabzevar ve ark. 2016)
- Hipolipidemik (Tsi ve Tan 2000; Kooti ve ark. 2014)
- Antienflamatuvar (Lewis ve ark. 1985; Mencherini ve ark. 2007)
- Analjezik (Atta ve Alkofahi 1998; Ramezani ve ark. 2009)
- Spazmolitik (Gharib Naseri ve ark. 2007)

- Hipoürisemik (Dolati ve ark. 2018)
- Hepatoprotektif (Singh ve Handa 1995)
- Antitümör (Zidorn ve ark. 2005; Köken ve ark. 2016)
- Antiülser (Al-Howiriny ve ark. 2010)
- Nöroprotektif (Roghani ve ark. 2009)
- Anksiyolitik (Sahib ve ark. 2021)

Kereviz sulu ekstresinin erişkin dişi farelerde over çap ve foliküllerine ve uterusu etkisini araştırmak amacıyla *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. 30 erişkin dişi albino fare (2-3 aylık ve 130-170 g ağırlığında) rasgele 1 kontrol 2 tedavi olarak her grupta 10 fare olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna 28 gün boyunca her gün oral gavajla belli bir miktarda distile su verilirken 1. tedavi grubuna kilo başına 0,057 g ve 2. tedavi grubuna da kilo başına onun 2 katı 0,114 g kereviz tohumu sulu ekstresi gavajla verilmiştir. Her gruptan rasgele 5'er fare histolojik tetkik için seçilmiştir. Overleri ve uterusları tartıldıktan sonra histolojik olarak değerlendirilmiştir. Tedavi grubundaki farelerin over ve uteruslarının kontrol grubundakilere göre dozdan bağımsız olarak daha ağır olduğu, mikroskopik incelemede de myometriumun ve endometriumun kalınlaştığı, overde primer, sekonder ve Graaf folikülleri ile korpus luteumların sayısının arttığı saptanmıştır (Hussain ve ark. 2018).

- Libidostimülan – klinik

Kereviz tohumunun kadın seksüel fonksiyon bozukluğu (female sexual dysfunction, FSD) tedavisinde etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Randomize çift körlü klinik çalışmada 6 hafta boyunca FSD yakınması olan 40 kadına günde 3 kez 500 mg kereviz tohumu, kontrol grubundaki 40 kadına da plasebo verilmiş, tedaviden önce ve sonra kadın seksüel fonksiyon endeks anketi (female sexual function index FSFI) anketi yapılarak tedavi değerlendirilmiştir. Sonuçta 6 hafta sonra Apium tohumu kullanan kadınlarda FSFI skorunda plasebo grubuna göre anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Bu yükseklik istek, uyarılma ve lubrikasyon alanlarında anlamlı, vajinal ağrıda daha düşük düzeyde bulunmuş, iki grupta da önemli yan etki görülmemiştir. Sonuç olarak kereviz tohumunun kadınların seksüel fonksiyon bozukluğunda kullanabilecekleri güvenli, iyi tolere edilen efektif bir herbal olduğu sonucuna varılmıştır (Hessami ve ark. 2021).

4.6.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj

Diyabette yaprakların dekoksasyonu ya da infüzyonu haftada 2 kere 1 fincan içilmektedir. Hipertansiyon ve gut için yapraklardan hazırlanan dekoksasyon haftada 1 fincan içilmektedir.

Oral olarak kullanılan tablet ya da kapsül formu ve antiromatizmal olarak haricen kullanımı mevcuttur (Mootoosamy ve Mahomoodally 2014; Demirezer 2017).

4.6.5. Yan etki ve uyarılar

Aşırı doz ya da toksisite hakkında bir kayıt bulunmamakla birlikte kerevizin gıda allerjisi olduğu bilinmektedir. Yapısındaki allerjenler ısıtma ile bozulmayabilir (FAESTE 2010). Bileşiminde bulunan furanokumarinler ışığa hassasiyeti arttırmaktadır (Lis-Balchin 2006).

Gebelerde düşük riski yaratabileceğinden kullanılmamalıdır (Madari ve Jacobs 2004). Kereviz FSH ve LH sentezi üzerinde toksik etki göstererek doğurganlığı azaltabilmektedir (APCBEE Procedia 2012).

Böbrek hassasiyeti olan kişilerde *Apium graveolens* esansiyel yağı böbrek epitel hücrelerinde tahrişe yol açabileceğinden kullanılmamalıdır (Blaschek 2016).

4.6.6. Müstahzarları

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır. Avrupada: Flexi-muv, Mixed Vegetable, Mixer, Rheumatic Pain, Vegetex, Phytomag (Demirezer 2017).

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Maximfor kapsül- ekinezya, ginko, ardıç, çörekotu, ısırgan, enginar, polen, ginseng, günlük, karabaş, gül hatmi, devedikeni ve kereviz içermektedir. DOĞAFARMA
2. Urinag bitkisel ekstreli oral damla- 50 mL ŞİŞE, ısırgan, kereviz, karahindiba, maydanoz, huş ağacı yaprağı içermektedir, AGİÇ İLAÇ
3. Nutrigen vegy- karalahana, enginar, brokoli, ıspanak, pırasa, kereviz, havuç ekstresi içeren takviye edici sıvı gıda (TEG), VİVATİNEL
4. Plantus balanced- alıç, kereviz, kedi penesi, fesleğen kapsül, TEG, HAMDARD
5. Zadevital- kereviz tohumu yağı içeren TEG, 300 mg 30 kapsul, HELVACIZADE

4.7. *Astragalus* L. türleri



Şekil 4-7: *Astragalus*

<https://turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/fabaceae-baklagiller/astragalus-geven/astragalus-gummifer/13134-israil.html>

4.7.1. Halk arasında kullanım

Dünyada 2900 türle en geniş vasküler bitki ailesi olan *Astragalus* türleri halk ilacı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 2019 yılında yapılan 1937 ve 2018 yılları arasında kapsayan bir literatür taramasına göre Avrasya ve Amerika'daki 90 türün çeşitli hastalıklarda kullanımları belgelenmiştir. En fazla tedavisinde kullanıldığı hastalık kategorileri sırasıyla üriner sistem, solunum sistemi, metabolik sistem, sindirim sistemi, sinir sistemi, kan ve dolaşım sistemi ve cilt hastalıklarıdır. Bitkinin en fazla kullanılan kısmı zamk ve köküdür. Zamk üretiminde en çok *A. gummifer* Labill., *A. microcephalus* Willd., *A. brachycalyx* Fisch. ex Boiss., *A. myriacanthus* Boiss. (Syn. *A. echidnaeformis* Sirj.), *A. gossypinus* Fisch. ve *A. kurdicus* Boiss. türleri kullanılmaktadır. Çin, Kore, Hindistan, Pakistan ve İran'da yaygın olarak geleneksel kullanımı bulunmaktadır (Amiri ve ark. 2020).

Kuzey Amerika'da grip, baş ağrısı, mide ağrısı, engerek sokmasında ve tonik ve analjezik olarak kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Dexter ve ark. 2014). Arjantin'de *A. membranaceus* Bunge, (syn. *A. mongolicus* Bunge) seksüel disfonksiyon ve genital

hastalıklarda; yorgunluğa ve strese karşı, antiaging, nöroprotektif ve bilişsel performansı güçlendirici etkilerinden dolayı (Hurrell ve Puentes 2017) tercih edilmektedir.

Cezayir’de leişmanyaz, helmintiyaz tedavisinde (Chermat ve Gharzouli 2015), akrep ve yılan sokmasında kullanılırken (Lakhdari ve ark. 2016); Etyopya’da diş ağrısı için yaprakları çiğnenmektedir (Hishe ve Asfaw 2014).

Geleneksel Çin tıbbında *A. membranaceus* en önemli tonik etkili bitkilerdendir. Ayrıca antiperspiran, diüretik etkileri de olup nefrit ve diyabet tedavisinde yararlanılmaktadır (Yu ve ark. 2005). Kadın hastalıkları, menopo, zaafiyet, gastrointestinal rahatsızlıklar, kozmetik amaçlı kullanımı bulunmaktadır (Teng ve ark. 2011).

Hindistan’da çeşitli *astragalus* türleri dizür, idrar yolu şikayetleri, lökorede (Rana ve ark. 2014), diüretik ve kan temizleyici olarak (Kumar ve ark. 2009), gastrointestinal şikayetlerde, ödem ve eklem ağrısında (Singh 2012), kurt düşürmek için (Buth ve Navchoo 1988); Pakistan’da *A. membranaceus* adaptojenik, immunostimulan, diüretik, vasodilatör ve antiviral olarak (Ullah ve ark. 2014), analjezik olarak ve apselerde halk tarafından tercih edilmektedir (Ullah ve ark. 2013).

İran’da çeşitli *astragalus* türleri prostat hastalıkları, soğukalgınlığı, eklem ağrısı, diş ağrısı, yara- özellikle diyabet yaraları tedavisinde (Mosaddegh ve ark. 2012), antitüssif, laksatif ve anthelmintik olarak ve sarılık tedavisinde (Amiri ve ark. 2014; Mozaffarian 2013), yorgunluk, sırt ağrısı ve kemik kırıklarında kullanılmaktadır (Safave ark. 2013).

Rusya’da ödemlerde diüretik olarak, Belarus’ta kalp ve gastrointestinal hastalıklarda, Bulgaristan’da hipertansiyon tedavisinde diüretik olarak, böbrek hastalıkları, romatizma ve sinirsel hastalıklarda (Lysiuk ve Darmohray 2016) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır. İtalya’da diüretik olarak, böbrek hastalıkları, romatizma ve gut hastalığında (Guarino 2008); Montenegro’da erkek cinsel fonksiyon bozukluğunda (Menković ve ark. 2011); Yunanistan’da hipertansiyon, dispepsi ve soğuk algınlığında (Hanlidou ve ark. 2004) kullanım bulmaktadır.

Astragalus türleri yurdumuzda geven olarak adlandırılmaktadır. Tunceli’de kök dekoksionu dahilen mide sancısı ve şişkinliğinde tercih edilirken topraküstü kısımlarının dekoksionunun cinsel gücü artırıcı olarak ve kanser tedavisinde; *A.brachycalix* kökü

toz edilip balla karıştırılarak kuvvet verici olarak ve bağışıklığı arttırmak için kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2006; Tuzlacı 2016). Van'da *A. gummifer* ve *A. longifolius* kökleri diyabet tedavisinde (Mükemre ve ark. 2015), Elazığ'da *A. gummifer* boğaz hastalıklarında (Çakılcıoğlu ve Türkoğlu 2010), Bingöl'de *A. lamarckii* mide ülseri, *A. brachycalyx* diyabet tedavisinde (Polat ve ark. 2013), gene Doğu Anadolu bölgesinde *A. aureus* ve *A. brachycalyx* mide ve boğaz ağrısında (Altundağ ve Öztürk 2011) kullanılmaktadır. *Astragalus gummifer* Labill., *A. microcephalus* Willd. ve *A. kurdicus* Boiss.'in kabızlığa karşı kullanıldığı saptanmıştır (Demirezer ve ark. 2020). Kelkit'te *A. microcephalus* Willd. çayından iltihap sökücü, tansiyon düşürücü olarak, yağından ise (kitre) kanserde ve mide rahatsızlığında faydalanılmaktadır. Öksürük, bademcik, astım, bronşit, ağız yaraları için genelde ağızda emilmektedir (Korkmaz 2015).

Haricen *A. cephalotes* kökü ve reçinesi özellikle diyabete bağlı cilt yaralarında (Tetik ve ark. 2013), *A. microcephalus* Willd. reçinesi ellerdeki cilt çatlaklarında (Karakaya ve Polat 2020), *Astragalus* türleri Denizli'de kökü suda kaynatılıp ezilerek romatizmada, Artvin'de ise kan dindirici olarak tercih edilmektedir (Tuzlacı 2006). Mersin'de diş ağrısında *A. tmoles* 'un sakızı çiğnenmektedir (Sargın ve Büyükcengiz 2018).

4.7.2. Kimyasal İçerik

- Triterpenik saponinler (sikloarten ve oleanan tipi) (Yumitkan 2015; Nalbantsoy ve ark. 2012)
- Flavonoidler (kersetin, naringenin, krisin, kemferol, formononentin, kalikosin, kumatakenin) (Darendelioğlu ve ark. 2016; Wang ve ark. 2012)
- Polisakkaritler (tragakantin, bassorin, astragalin) (Gruenwald 2000)
- Fenolik asitler (Sarıkurkcu ve Zengin 2020)
- Yağ asitleri (palmitik, stearik, linoleik ve linolenik asitler) (Keskin ve Kaçar 2013)
- Diğerleri (antrakınonlar, alkaloidler, aminoasitler, β -sitosterol, daukosterol, metaller) (Tanrıöver 2019)

4.7.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar (Nalbantsoy ve ark. 2012)
- Antimikrobiyal
- Immünostimulan (Li 1991; Nalbantsoy ve ark. 2012)
- Antioksidan
- Enzim inhibitör (tirozinaz)
- Antikanser (Tin 2007)
- Hipotansif (Griga 1983)
- Hipoglisemik (Shabana ve ark. 1990)
- Hipokolesterolemik
- Kardioprotektif
- Hepatoprotektif (Zang ve ark. 1990)
- Antiviral (Yang ve ark. 1990)
- Antiageing (Li ve ark. 2014)

4.7.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

A.gummiferus kabızlığa karşı kullanılmaktadır. 1 çay kaşığı= 3 gr zambak tozunun 250-300 mL suyla alınması önerilmektedir (Demirezer ve ark. 2020). Diğer türlerin tıbbi kullanımı ve pozolojisi hakkında literatürde kayıtlı veri bulunmamaktadır.

4.7.5. Yan etki ve uyarılar

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Taşıdığı proteinler allerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bol su ile alınmalıdır, aksi halde gastrointestinal tıkanıklığa neden olabilmektedir. Belirtilen dozda yan etki görülmemiştir (Demirezer, ve ark. 2020).

4.7.6. Müstahzarlar

Bulunmamaktadır.

Piyasada bulunan çeşitli amaçlarla üretilmiş *astragalus* köklerinden hazırlanan ürünlerin *A. membranaceus* türünden hazırlandığı görülmektedir.

Eczanelerde bulunan Çin geveni preparatları:

Astradam sıvı TEG, 120 ml şişe, PHARMA NADIN, Betastra TEG, 60 kapsül, VALENTİS, Solgar çin geveni kök ekstresi TEG, 60 kapsül, SOLGAR (Üstünes 2022).

Astragalus kök sakızı gibi kitre zamkı içeren ürünlere eczane dışı satış kanallarından ulaşılabilmektedir.

4.8. *Berberis crataegina* DC



Şekil 4-8: *B.crataegina*

<http://yabanicicekler.com/upload/image/flower/67dbf3d759ecaadd04497cff94cdc19c.jpg>

4.8.1. Halk arasında kullanım

Yurdumuzda karamuk olarak adlandırılan bitkiden idrar arttırıcı ve balgam söktürücü olarak yararlanılmaktadır (Baytop 1999).

Meyveleri ve çiçekli dalları mide bağırsak hastalıklarında (Denizli Afyon, Kayseri, Kırşehir, Konya, Karaman, Malatya, Tunceli), meyveleri safra kesesi hastalıklarında (Tunceli), kökleri sarılıkta (Erzurum, Karaman, Tunceli), dallarından hazırlanan dekoksion idrar yolu hastalıklarında (Denizli) kullanılmaktadır. Solunum yolu hastalıklarında (Kastamonu, Sivas), antipiretik olarak (Antalya, Kastamonu), hemoroit tedavisinde (Karaman, Sinop) kullanımı bildirilmiştir. Hipertansiyonda (Mersin ve Sivas), diyabette (Denizli, Muğla, Sivas, Kayseri, Karaman, Erzincan, Malatya, Maraş,

Tunceli ve Iğdır) ve anemide (Sivas, Tunceli) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

Haricen taze dalları ezilerek ya da kaynatılarak yara ve kesik tedavisinde kullanım bulurken (Yozgat, Kayseri), Isparta’da köklerinden kırmızı renkli oluncaya kadar kaynatılan dekoksasyonu haricen antiseptik olarak, Konya’da gövde kabuklarından hazırlanan dekoksasyon göze damlatılarak göz ağrısının tedavisinde, Yozgat’ta taze meyveleri çiğnenerek ağız yaraları tedavisinde tercih edilmektedir (Tuzlacı 2016).

4.8.2. Kimyasal İçerik

- Alkaloidler (berberin, berbamin, magnoflorin, oksiyakantin, yatrörizin, palmatin, kolumbamin, aromolin) (Koşar 2014; Yeşilada ve Küpeli 2002)
- Fenolik bileşenler (hidroksibenzoik asit, gallik asit, kafeik asit, kateşin ve klorojenik asit)
- Flavonoidler (kersetol, rutozit, rutin, kateşin) (Gülsoy ve ark. 2011)
- Antosiyaninler (delfinidin, siyanidin, petunidin, pelargonidin, peonidin, malvidol) (Demirci ve ark. 2021)
- Tanenler
- Uçucu yağ (aldehit: heksanal, nonanal; alkol: oktanol, dekanol, oktenol; terpen: p-simen, linalool, karvon, anetol) (Sönmezdağ ve ark. 2017)
- C vitamini (Petcu 1968)
- Yağ asitleri (linoleik asit, linolenik asit ve oleik asit)
- Organik asitler (malik, tatrik, sitrik asitler) (Gülsoy ve ark. 2011)

4.8.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar, analjezik (alkaloitlerinden ileri gelmektedir) (Koşar 2014; Yeşilada ve Küpeli 2002)
- Antipiretik (Yeşilada ve Küpeli 2002)
- Antioksidan (linolenik asit, hidroksibenzoik asitten ileri gelmektedir) (Kayave ark. 2018; Charehsaz ve ark. 2015)
- Antimikrobiyal (polifenolik bileşiklerinden ileri gelmektedir) (Eroğlu ve ark.

2020)

- Hipoglisemik (berberinden ileri gelmektedir, *in vivo*)
- Hipolipidemik (berberinden ileri gelmektedir, *in vivo*) (Belwal ve ark. 2020)
- Antipruritik

4.8.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Yeterli çalışması yapılmamıştır.

4.8.5. Yan etki ve uyarılar

Yeterli çalışması yapılmamıştır.

4.8.6. Müstahzarlar

Bulunmamaktadır.

4.9. *Berberis vulgaris* L.



Şekil 4-9: *B.vulgaris*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/011924d7d65bb9d8f2351b515623a092.jpg>

4.9.1. Halk arasında kullanım

B. vulgaris antimikrobiyal, kolagog, koleretik, antiemetik ve hafif laksatif etkisi dolayısıyla halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

İtalya’da astrenjan olarak ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için meyva dekoksasyonu ve şurubu kullanılmaktadır (Vitalini ve ark. 2015). Romanya’da karaciğer ve böbrek hastalıklarına bağlı cilt şikayetlerinde dahilen, dermatit, tinea, anal fistül, stomatit ve kaşıntılarda haricen (Gilca ve ark. 2018); Bulgaristan’da kolesitit, hazımsızlık, diare, dizanteri tedavisinde (Ivancheva ve Stantcheva 2000) kullanıldığı bildirilmiştir.

Pakistan’da meyva suyu boğaz ağrısı ve gastroentestinal spazmlarda (Kayani ve ark. 2015), tüm bitkinin stomaşık, ekspektoran, diüretik olarak, diare, hemoroit, sarılık ve iç yaraların tedavisinde kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Hamayun ve ark. 2006). İran’da antipiretik, kalp ve karaciğer toniği olarak (Dolatkhahi ve ark. 2014); Azarbeycan’da koleretik, laksatif, pürgatif, diüretik olarak dahilen, yara antiseptiği olarak haricen (Miraldi ve ark. 2001) kullanılmaktadır.

Yurdumuzda kıvılcıkkaramuk olarak adlandırılan bitkiden halk arasında iştah açıcı, ateş düşürücü ve kuvvet verici olarak yararlanılmaktadır (Baytop 1999).

Meyvası Elazığ’da hazmettirici, Amasya’da diüretik, Malatya’da karaciğer koruyucu olarak ve bağırsak kurtlarına karşı kullanılmaktadır (Tetik ve ark. 2013). Kök dekoksasyonu Niğde’de iştah açıcı olarak, Iğdır’da soğuk algınlığına karşı, Maraş’ta siroz hastalığında (Tuzlacı 2016), Doğu Anadolu’da sarılığa karşı kullanım bulmuştur (Altundağa ve Öztürk 2011; Tuzlacı 2006).

4.9.2. Kimyasal İçerik

- Alkaloidler (izokinolin alkaloidleri: berberin, kolumbamin, yatrorrizin, palmatin; bisbenzilizokinolin alkaloidleri: oksiakantin, berbamin; aporfin alkaloidleri: magnoflorin) (Villinski ve ark. 2003)

- Antosiyanlar (siyanidin-, pelargonidin- ve petuninglukozitleri) (Vereskovskii, ve Shapiro 1986)

- Flavonoidler (rutin, izokersitrin, kersitrin, hiperin)
- Fenolik bileşikler (klorojenik asit)
- Kumarin (eskuletin) (Vereskovskii ve Shapiro 1987)
- C vitamini
- Organik asit (asetik ve malik asit) (Imenshahidi ve Hosseinzadeh 2019).

4.9.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antiparazitik, antifungal, antiviral,

Antileşmanyal) (Villinski ve ark. 2003; Fata ve ark. 2006; Masoudive ark. 2016)

- Antipiretik
- Antienflamatuvar (alkaloitlerinden ileri gelmektedir) (Ivanovska ve Philipov

1996; Koşar 2014; Yeşilada ve Küpeli 2002)

- Kolagok, koleretik (alkaloitlerinden ileri gelmektedir)
- Antiemetik
- Antiürolitik
- Laksatif (alkaloitlerinden ileri gelmektedir)
- Antikanser (Iizuka ve ark. 2000)
- Antiaritmik
- Kardiyotonik (Lau ve ark. 2001)
- Antiaterosklerotik (berberinden ileri gelmektedir) (Fatahian ve ark. 2020)
- Antihipertansif (alkaloitlerinden ileri gelmektedir) (Fatchi-Hassanabad ve ark. 2005)
- Enzim inhibitör (Asetilkolinesteraz)
- Antihistaminik (Shamsa ve ark. 1999)
- Uterotonik (berberinden ileri gelmektedir) (Birdsall 1997)
- Antidiyareik (berberinden ileri gelmektedir) (Rabbani ve ark. 1987)
- Antidiyabetik (Yinve ark. 2008; Melianive ark. 2011; Safari ve ark. 2020)
- Hipolipidemik (Cianci ve ark. 2012; Hadi ve ark. 2019)
- Ötiroidik (Zarei ve ark. 2015)
- Antiosteoklastik (Li ve ark. 1998; Li ve ark. 2003; Holick ve ark. 2010)
- Antidepressan
- Anksiyolitik (Peng ve ark. 2004; Pyke 2020; Latté 2007; Bone ve Mills 2015;

Imenshahidi ve Hosseinzadeh 2019).

B. vulgaris kan şekeri ve yağlarını düşürerek postmenopozal kadınlarda metabolik sendromu; E2 eksikliğine bağlı osteoporozu ve antidepressan etkisiyle duygudurum

bozukluklarını engelleyerek menopozal şikayetlerin tedavisinde faydalı olmaktadır (Caliceti ve ark. 2015; Cianci ve ark. 2012; Manzato ve Benvenuti 2014).

4.9.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Klinik araştırmalara dayalı kullanım endikasyonu akut enfeksiyöz diyare, giyardiya, diyabet, hiperkolesterolemi, deri leşmanyozu, trahomdur.

Günde 1,5-3 gr kurutulmuş kök; 1:2 sıvı ekstreden 3-6 ml ; 1:5 tentürden 7-14 ml oranlarında kullanılmaktadır; ayrıca ona eşdeğer tablet/kapsül formunda alınabilmektedir. %2'lik infüzyonundan günde 2-3 bardak içilebilmektedir (Bone ve Mills 2015; Demirezer ve ark. 2020).

4.9.5. Yan etki ve uyarılar

Belirtilen dozlarda yan etkisi yoktur. Uzun süre kullanılabilir. Tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmemekle birlikte gebelikte kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.

Doz aşımında(500mg/gün) letarji, dispne, burun kanaması, cilt ve göz iritasyonu, böbrek iritasyonu ve nefrit bildirilmiştir (Demirezer ve ark. 2020).

4.9.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Doktormito mito berberis formula-berberis vulgaris, gimneya, alfalipoik asit koenzim Q10, krom, vanadyum ve vitamin B12 içeren takviye edici gıda(TEG)
2. Doktormito mitobalance- berberis vulgaris, tarçın, krom, vanadyum ve vitamin B12 içeren TEG

4.10. *Bryonia alba* L.



Şekil 4-10: *B.alba*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/560278efb7c25b38838d7f59414a7b0f.jpg>

4.10.1. Halk arasında kullanım

Romanya’da haricen alopesi, ülser, gangren, apse, yara, uyuz tedavisinde ve yılan sokmasında (Gilca ve ark. 2018), Litvanya ve Belarus’da yara ve ülser, boğaz ağrısı ve ödem, uyuz, bereler ve kırıklarda yağla karıştırılarak haricen, göğüs ağrısında kökü bal ve brandy ile karıştırılarak dahilen, Polonya’da laksatif ve pürgatif olarak, Ukrayna’da kurt düşürücü, düşük yaptırıcı olarak kullanımı literatürde kayıtlıdır (Kujawska ve Svanberg 2019).

Yurdumuzda akhaylin adıyla anılan bitki dahilen idrar arttırıcı ve kuvvetli müshil olarak, haricen romatizma ve hemoroit tedavisinde kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Amasya’da hemoroide karşı taze kökleri rendelenerek yenerek, ya da haricen topikal olarak kullanılır, kök dekoksyonu da dahilen kullanılmaktadır.

Çankırı’da köklerinden hazırlanan dekoksasyon adet getirici ve çocuk düşürücü olarak tercih edilmektedir. Aynı amaçla meyva dekoksasyonu da kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.10.2. Kimyasal İçerik

- Kükürbitasinler (triterpenoit yapısındadırlar, bryonolik asit, bryonin, bryonidin, bryonisin) (Pohlmann 1975).
- Flavonoitler (saponarin, viteksin, izoviteksin, trihidroksiflavonglukopiranozit, lutanarin, izoorientin) (Krauze-Baranowska ve Cisowski 1992; Krauze-Baranowska ve Cisowski 1995)
- Trihidroksioktadekadienoik asitler (omega asit türevleri) (Karageuzyan v ark. 1998)
- Diğerleri (lektin, rezin, steroller) (Gogilashvili ve Kemertelidze 2000; Panosyan ve ark. 1977; Kumar ve ark. 2008; Ielciu ve ark. 2016)

4.10.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan
- Antienflamatuvar (kükürbitasinlerden ileri gelmektedir) (Bernard ve Olayinka 2010)
- Antidiyabetik (trihidroksioktadekadienoik asitten ileri gelmektedir) (Karageuzyan ve ark. 1998)
- Antiaterosklerotik (Orekhov ve Panossian 1994)
- Sitotoksik (Konopa ve ark. 1974)
- Antikanser (kükürbitasinlerden ileri gelmektedir) (Chung ve ark. 2015)
- Adaptogenik (Panossian ve ark. 1999)
- Laksatif
- Emetik (bryonisinden ileri gelmektedir)
- Pürgatif (bryonisinden ileri gelmektedir) (Ielciu ve ark. 2016)
- Anksiyolitik: Klimakteriyum ve menopozda hormonal değişikliklere bağlı olarak gelişen semptomlara karşı uygulanan homeopatik tedavi ürünleri hakkında 2017-18 yılları için yapılan bir bibliyografik reviewda *B.alba* sıcak basması, irritabilite, anksiyete, ajitasyon, baş ağrısı ve alt karın hassasiyeti gibi vazomotor ve duygudurum semptomlarına karşı efektif bir tedavi alternatifi olarak gösterilmiştir (Sánchez ve ark. 2018).

4.10.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Şiddetli pürгатif ve emetik etkisinden dolayı kullanımı önerilmemektedir.

Homeopatik kullanımı: romatizma, anksiyete, menopozal duygudurum bozuklukları, antiflojistik olarak kullanılmaktadır

0,5-1 gr drog 200 mL suda kaynatılarak dekoksasyon çayı yapılmaktadır.

Emetik ve pürгатif olarak günde 0,3-0,5 gr kullanılmaktadır (Gruenwald 2000).

4.10.5. Yan etki ve uyarılar

Taze toplandığında kükürbitasin içeriğine bağlı olarak toksisitesi çok yüksektir. Kükürbitasinler instabil olduğu için dehidrasyon ve depolama ile toksisite süratle düşmektedir. Deri ve mukozalarla temasta kızarıklık, enfeksiyon, bül oluşumu ve nekroza varan şiddetli irritasyona yol açabilmektedir.

Erişkin için 40 , çocuklar için 15 adet meyvası öldürücüdür (Gruenwald 2000).

4.10.6. Müstahzarlar

Homeopatik preparatları bulunmaktadır (Gruenwald 2000).

4.11. *Calendula officinalis* L.



Şekil 4-11: *C.officinalis*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/bdc3bdf529474405c78c253d3702242.jpg>

4.11.1. Halk arasında kullanım

Hindistan'da tomurcuklarının yara, uçuk, soğuk yanığı, cilt lezyonları ve yara izlerini iyileştirici merhemlerin yapımında, yaprak infüzyonunun haricen varikoz ven tedavisinde kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Khare 2004; Kirtikar ve Basu 1993).

Avrupa'da yaprakları terletici, çiçekleri stimulan, antispazmodik ve emmenagog olarak kullanılmaktadır. İngiltere'de taze suyu sarılık, konstipasyon ve hipermenorede kullanılırken (Muley ve ark. 2009); İtalya'da antipiretik ve antienflamatuvar olarak tercih edilmektedir. İnfüzyon çaylarından göz banyosu, gargara olarak konjonktivit, farenjit, aftöz stomatit, bebeklerde pişik gibi cilt ve mukoza enflamasyonlarında yararlanılmaktadır (Khalid ve Da Silva 2012).

Ülkemizde aynisefa olarak adlandırılmış olan bitkinin çiçekli dalları kabızlığa karşı ve yara iyileştirici olarak, tohumları idrar arttırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

İzmir'de toprak üstü kısımlarının dekoksilyonundan uyarıcı, safra söktürücü, diüretik ve tansiyon düşürücü olarak, infüzyonundan kanser tedavisinde, ezilerek haricen egzema ve yara tedavisinde; Uşak'ta ise çiçekli kısımların infüzyonundan safra kesesi hastalıklarının yanı sıra mide hastalıkları, gastrit, ülser ve karaciger hastalıklarında ve haricen de mantar ve egzemada yararlanılmaktadır. Kırklareli'nde çiçekli kısım infüzyonu grip ve soğuk algınlığında kullanılmaktadır. Çanakkale'de topraküstü kısımları hayvan yağıyla karıştırılarak haricen varis tedavisinde, Konya'da ise zeytinyağı ve vazelinle karıştırılarak mantar ve egzema tedavisinde kullanılmaktadır. Gene haricen sedef hastalığında kullanıldığı literatürde yazılıdır. (İzmir, Kırklareli, Uşak) (Tuzlacı 2016).

Adıyaman'da kadın hastalıkları ve menopozda 1.5 lt suya 100 gr *C.officinalis* çiçeği konarak aç karna kullanıldığı saptanmıştır (Akan ve Bakır Sade 2015).

4.11.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (kersetin, izoramnetin, izokersetin, kalendoflavozit, izokersitrin, rutin, kalendoflavobiozit) (Martins ve ark. 2014; Vidal-ollivier ve ark. 1989; Raal ve Kirsipuu 2011)
- Kumarinler (skopoletin, umbelliferon, eskuletin) (Olennikov ve ark. 2017; Derkach ve ark. 1987)

- Kinonlar (plastokinon, fillokinon, α -tokoferol, ubikinon) (Janiszowska ve ark. 1976)
- Uçucu Yağ (α -tujen, α -pienen, sabinen, β -pienen, limonen, 1,8-sineol, p simen, trans- β -osimene, γ -terpenen, δ -3-karen, nonanal, α -fellandren, α -terpeneol, geraniol, karvakrol, bornilasetat, sabinilasetat, α -kubeben, α -kopaen, α -burbonen) (Crabas ve ark. 2003; Okoh ve ark. 2007)
- Terpenler, oleanan tip triterpen glikozitleri (kalendulaglikozitler), seskiterpenler (karyofillen), oleanan tip saponinler (kalendulozit), sitosterol, stigmasterol, diyol diesterleri, taraksasterol ve türevleri (Neukirch ve ark. 2004; Marukami ve ark. 2001)
- Karotenoitler (likopen, karoten, neoksantin) (Bakó ve ark. 2002)
- Acı madde (kalendin, kalendulin) (Muley ve ark. 2009; Verma ve ark. 2018)

4.11.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal, antiviral) etki esansiyel yağlarından ileri gelmektedir (Carrijo ve ark. 2015; Efstratiou ve ark. 2012)
- Antioksidan (fenolik bileşenlerinden ileri gelmektedir, *in vitro*, *in vivo*, klinik)
- Anjiogenik (Patrick ve ark. 1996)
- Immünomodülatör (Varljen ve ark. 1989)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Ebrahimi ve ark. 2016; Moradkhani ve ark. 2015; Nöldner ve ark. 2013)
- Analjezik (Ahmad ve ark. 2000; Morgia ve ark. 2017; Sarrell ve ark. 2003)
- Antienflamatuvar (Preethi ve ark. 2009)
- Spazmolitik (Bashir ve ark. 2006)
- Antitümör (Matić ve ark. 2013)
- Sitotoksik
- Sitoprotektif (Özkol ve ark. 2012)
- Hepatoprotektif (Rusu ve ark. 2005)
- Renoprotektif
- Antidiyabetik (Ebrahimi ve ark. 2019; Yoshikawa ve ark. 2001)
- Antiülser (Chandra ve ark. 2015; Yadav ve ark. 2016)
- Antihiperlipidemik (Hernández-Saavedra ve ark. 2016)
- Antikandidal (vajinal kandidiyazis) (Vázquez ve ark. 2010)
- Kozmetik (Akhtar ve ark. 2011; Silva ve ark. 2021; Maity 2012)

- Yara iyileştirici (Leach 2008; Nicolaus ve ark. 2017)

Vajinal atrofi:

Ürogenital sendromu olan 186 postmenopozal kadınla yapılan bir araştırmada, kadınların yarısına günde 1 adet soya flavonu tableti verilirken diğer yarısına tabletin yanısıra vajinal *Estromineral* jel (izoflavonlar 10 mg, *Lactobacillus sporogenes* 109 CFU, *Calendula officinalis* ekstresi 125 mg ve laktik asit 20mg) eklenmiş; vajinal kuruluk, vulvovajinal eritem, kaşıntı gibi semptomların hepsinde düzelme görülmüş olup, lokal tedavi alan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Ghazanfarpour ve ark. 2015; Dizavandi ve ark. 2019).

4.11.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Dahilen peptik ve duodenal ülserler, gastrointestinal spazmlar, dismenore, dalak ve karaciğer enflamasyonlarında kullanılmaktadır. Haricen deri ve mukozaların hafif enflamasyonlarında, yüzeysel kesiklerde, bacak ülserlerinde ve rüzgar yanıklarında toz edilmiş *C. officinalis* çiçekleri dekoksiyon, infüzyon, sıvı ekstre ve tentür şeklinde topikal olarak uygulanmaktadır (European Union 2017).

1-2gr drog 150 mL kaynar suda infüzyon çayı olarak hazırlanarak günde 1 kez içilmektedir.

1: 1 oranında sıvı ekstreden günde 1-2 mL; 1:5 oranında tentürden 5-10 mL dozunda kullanılmaktadır (Singh ve ark. 2011; Demirezer 2017).

4.11.5. Yan etki ve uyarılar

Aşırı doz, toksisite veya ilaç etkileşimleri hakkında bir kayıt bulunmamaktadır. Harici kullanımda deri hassasiyetine yol açabilmektedir *Asteraceae* familyasına allerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Herhangi bir kayıt bulunmamakla beraber 2 aydan uzun süre kullanılması, ayrıca gebe ve emziren kadınlarla çocukların kullanması uygun değildir (Demirezer 2017).

4.11.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatları

Avrupa: Alkagin, Arcalen, Calendula, Calendula Complex no 89, Calendulin, Calandumed, Calendolon (Demirezer 2017; Üstünes 2022)

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır:

1. Alkagin jel(*calendula, malva sylvestris, tilia cordata*) 30 ml t p, Alkagin solüsyon 200 ml    e, Alkagin pudra 100 mg toz, BERKO

Şekil 4-12: Estromineral

<https://cdn.shop-apotheke.com/images/A34/265/50/A3426550-p10.jpg>



4.12. *Crocus sativus* L.



Şekil 4-13: *C.sativus*

(<https://d2seqvvyv3b8p2.cloudfront.net/465ef0c25e7eb30540adf911e11da9c7.jpg>)

4.12.1. Halk arasında kullanım

Brezilya’da antipiretik olarak (de Carvalho Nilo Bitu ve ark. 2015) kullanılmaktadır.

Fas’ta hazmettirici ve stimulan olarak ve anemi, astım, öksürük tedavisinde (Kharchoufa ve ark. 2021), böbrek hastalıklarında (Jouad ve ark. 2001), kalp hastalıklarında (Eddouks ve ark. 2017); Cezayir’de ürogenital enfeksiyonlar ve insomniada (Bouasla ve Bouasla 2017), göz hastalıkları, kadın hastalıkları ve mide ağrısında, immün sistem toniği ve sedatif olarak kullanım bulmaktadır (Ouelbani ve ark. 2016).

Çin’de Güney Sincan’da hazmettirici ve tonik olarak (Abdusalam ve ark. 2020), insomnia, amenore, hipertansiyon, kalp hastalığı, prolapsus uteri ve vitiligo tedavisinde (Zhao ve ark. 2017); Hindistan’da adaptöjen, sinirsel yatıştırıcı, stimulan, afrodizyak ve immüniteyi güçlendiren genel bir tonik olarak kullanıldığı kayıtlara geçmiştir (Kumar, ve ark. 2009).

İran halk tıbbında stimulan, tonik, afrodisyak, midevi, antispazmodik, emenagog, diüretik, laksatif ve galaktogog olarak; kanser, bronşit, baş ağrısı, kusma, ateş, epilepsi, enflamasyon, cilt hastalıkları, enfeksiyon tedavisinde (Mollazadeh ve ark. 2015), kardiotonik olarak (Ghasemi Pirbalouti ve ark. 2013) faydalanılmaktadır.

Ortadoğuda bedeviler tarafından antispazmodik, afrodisyak, karminatif, diüretik, sedatif, tonik, emenagog ve stimulan olarak kullanılmaktadır; kadınlara doğumda sakinleştirici olarak, postpartum dönemde de tonik olarak yarar sağlarken çeşitli adet bozukluklarında ve adet döneminden sonra kuvvet vermesi için de kullanıldığı saptanmıştır (Yaniv ve Dudai 2014).

İspanya’da hepatoprotektif, antipiretik ve haricen yumuşatıcı olarak (Gras ve ark. 2018); Yunanistan’da dispepsi, karaciğer hastalıkları, bronşit, pnömoni, dismenore, kanser tedavisinde, bebeklerin dış çıkarma şikayetlerinde, ayrıca afrodisyak ve stimulan olarak kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Hanlidou ve ark. 2004).

Yurdumuzda safran Gazipaşa’da toprakaltı gövdesi kurutulduktan sonra dövülüp haricen yara tedavisinde kullanılmaktadır (Tuzlacı 2006).

Şanlıurfa’da diyabete karşı toprakaltı yumruları soyularak doğrudan yenirken (Tuzlacı 2016); Erzincan’da öksürük, bronşit ve astımda çiçeğin dekoksasyonu içilmektedir (Korkmaz ve ark. 2016). Hatayda zayıflamak için (Altay ve ark. 2015), Bilecik’te iştah açıcı olarak yararlanılmaktadır (Güler ve ark. 2015).

4.12.2. Kimyasal İçerik

- Monoterpenler (safranal, izoforon, pikrokrosin)
- Karotenoidler (krosin, krosetin) (Carmona ve ark. 2006; Soeda ve ark. 2007)
- Flavonoidler (kersetin, kemferol, izoramnetin)
- Fenolik asitler (gallik, gentisik, msalisilik, şirinjik, kumarik, ferulik, kafeik asitler)
- Alkaloidler (Erdoğan Orhan 2021; Xing ve ark. 2021; Nyeem ve Amin 2018)

4.12.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Vahidi ve ark. 2010; Jafari ve ark. 2020; Kakouri ve ark. 2017)
- Antioksidan (Verma ve Bordia 1998; Sadoughi 2017)
- Antikanser (Hoshyar ve Mollaei 2017; Carmona ve ark. 2006; Escobedo ve ark. 1996)
- Antinosiseptif (Hosseinzadeh ve Younesi 2002; Amin ve Hosseinzadeh 2015)
- Antienflamatuvar (Yaribeygi ve ark. 2018)

- Hipolipidemik (Hatziaapiou ve Lambrou 2018)
- Hipoglisemik (Yaribeygi ve ark. 2018; Xi ve ark. 2007; Shirali ve ark. 2013)
- Hipotansif (Fatehi ve ark. 2003)
- Nöroprotektif (Wang ve ark. 2015)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Ghadroost ve ark. 2011; Abe ve Saito 2000)
- Kardiyoprotektif (Efentakis ve ark. 2017)
- Anksiyolitik, antidepresan (Lopresti ve Drummond 2014)
- Gastroprotektif
- İmmunostimulan
- Emenagog
- Menopoz
- Afrodisyak (Ranjbar ve Ashrafizaveh 2019; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)
- Östrojenik

6-8 haftalık dişi fare overlerinden toplanan kumulus oosit kompleksleri kültürüne 5-10-20- 40 µg/mL gibi çeşitli konsantrasyonlarda safran sulu ekstresi eklenerek yumurta hücrelerinin *in vitro* matürasyon, fertilizasyon ve gelişim açısından değerlendirmesi yapılmıştır. Matürasyon indeksi tüm safran konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla beraber 5 ve 10 µg/mL gibi düşük dozlarda oositlerin fertilizasyon oranı ve gelişimi daha yüksek olmuştur (Tavana ve ark. 2012).

Afrodisyak

Erektile disfonksiyon ve erkek sterilitesi konusunda çok sayıda araştırma varken kadın afrodisyaki olarak da araştırılmaya başlanmıştır.

3 körlü randomize bir klinik çalışmada 50-60 yaşları arasındaki 80 postmenopozal kadın iki gruba bölünerek bir ay boyunca tedavi grubuna günde 2 kez kombine *Tribulus terrestris*, *Zingiber officinale*, *Crocus sativus* ve *Cinnamomum verum* tableti verilirken diğer gruba aynı formda plasebo tablet kullanılmıştır. 1. ayın sonunda tedavi grubunda plasebo gruba oranla cinsel tatmin açısından anlamlı artış gözlenmiştir. Seksüel tatmin premenopozal dönemdeki tatminle karşılaştırıldığında fark belirtilmemiştir. Çalışmanın sonunda bitkisel içerikli bu tabletin kadınların seksüel tatminine yarar sağladığı ve bu tatminin premenopozal dönemdekiyle aynı olduğu gösterilmiştir. Tedavinin 1 ay boyunca yan etkisinin olmadığı kaydedilmiştir (Taavoni ve ark. 2016).

Majör depresyon tanılı, 6 haftadır günde 40 mg antidepresan (fluoxetine) ile stabilize olmuş 38 kadın üzerinde randomize çift körlü plasebo kontrollü bir çalışma uygulanmıştır. Antidepresanın etkisiyle cinsel isteksizlik hissedenden kadınların yarısına 4 hafta boyunca günde 30 mg safran stigmasının etanol ekstresi diğer yarısına plasebo verilmiş, başlangıçta, 2 hafta ve 4 hafta sonra FSFI anketiyle seksüel performansları değerlendirilmiştir. Yan etkiler sistematik olarak kaydedilmiştir. 4. haftanın sonunda plasebo grubuna oranla safran grubundaki hastaların total FSFI, uyarılma, lubrikasyon ve acı etki alanlarında anlamlı düzelme gözlenirken, arzu, tatmin ve orgazm açısından düzelme anlamlı olmamıştır. Yan etki sıklığı iki grupta da benzerlik göstermektedir (Akhondzadeh ve ark. 2013).

Standardize bir safran ekstresinin (affron®) perimenopozal kadınlarda menopozal şikayetlere etkisini araştırmak amacıyla yapılan 12 haftalık, çift körlü, randomize kontrollü çalışmada 86 perimenopozal kadın günde 2 kere plasebo ya da 14 mg safran ekstresi (affron®) kullanmışlardır. 12 hafta sonra tedavi grubunda kontrole göre duygudurum ve psikolojik (anksiyete, depresyon) semptomlarda anlamlı gelişme gözlenmiştir. Ancak vazomotor, somatik semptomlar ya da diğer hayat kalitesi skorlarındaki değişiklik anlamlı düzeyde olmamıştır. Deney boyunca ciddi yan etki kaydedilmemiştir (Lopresti ve Smith 2021).

- Östrojenik

6-8 haftalık dişi fare overlerinden toplanan cumulus oosit kompleksleri kültürüne 5-10-20- 40 µg/mL gibi çeşitli konsantrasyonlarda safran sulu ekstresi eklenerek yumurta hücrelerinin *in vitro* matürasyon, fertilizasyon ve gelişim açısından değerlendirmesi yapılmıştır. Matürasyon indeksi tüm safran konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla beraber 5 ve 10 µg/mL gibi düşük dozlarda oositlerin fertilizasyon oranı ve gelişimi daha yüksek olmuştur (Tavana ve ark. 2012; Fizuli ve ark. 2022).

4.12.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Premenstrüel sendrom, erektil disfonksiyon, Alzheimer hastalığı, depresyon tedavisinde; ayrıca iştah açıcı ve adet söktürücü olarak kullanılması kabul edilmiştir.

Dahilen kuru toz halinde alınmaktadır. 0,2-0,5 gr, günlük toplam doz 1,5 gramdır. Sedatif doz 1-1,5 gramdır (Demirezer ve ark. 2020).

4.12.5. Yan etki ve uyarılar

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Belirtilen dozlarda herhangi bir yan etkiye yol açmazken yüksek dozda kusma ve kanamaya sebep olabilmektedir.

Antihipertansif ve antikoagülanlarla etkileşime girebilmektedir (Demirezer ve ark. 2020).

4.12.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda endikasyon belirtilmeden eczanelerde satılan müstahzarları (Üstünes 2022):

1. Safranrelax- safran ve zerdeçal ekstraktı içeren takviye edici gıda, 30/60 kapsül, NEPTÜN İLAÇ
2. Macur- safran ve zerdeçal ekstraktı içeren takviye edici gıda, 30 kapsül, NEPTÜN İLAÇ
3. Retivis Saffron- balık yağı, safran ekstresi ve B2 vitamini içeren takviye edici
4. Saffnight- safran, melisa, valerian içeren takviye edici gıda, 20 kapsül, Genveon
5. Saffnight- safran, melisa, valerian içeren sıvı takviye, 180 ml şişe, Genveon

4.13. *Cucurbita pepo* L.



Şekil 4-14: *C.pepo*

https://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/0807/0339.jpeg

4.13.1. Halk arasında kullanım

Brezilya'da bağırsak kurtlarına karşı (dos Santos Silva ve ark. 2014) kullanımı bildirilmiştir.

Afrika ve Asya'da üriner hastalıklar, romatizma, ateşli hastalıklar, hemoroit, kabızlık, prostat kanseri, düşük, kabızlık, körlük, skorbüt, boğmaca öksürüğü gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Adnan ve ark. 2017). Etiyopya'da başağrısında (Yohannis ve ark. 2018), Nijerya'da idrar problemleri, enuresis noktürna, skorbüt tedavisinde, kurt ve şerit düşürücü olarak (Adebayo ve ark. 2013) ve yenidoğanın göbek bakımında (Bassey ve Effiong 2011); Kamerun'da prostat kanserinde (Emmanuel 2010); Tunus'ta tifo, malarya, tinea tedavisinde (Leporatti ve Ghedira 2009) yararlanılmaktadır.

Malezya'da bronşiyal astım, öksürük/ balgam, ödem, gece körlüğü, habitüel düşük tedavisinde (Islam ve Samsuddin 2013), Çin'de bronşiyal astımda (Jiangsu 1986; Yang ve Walters 1992) kullanıldığı bilinmektedir. Özbekistan'da sarılık ve dizürde, şerit düşürücü olarak (Sezik ve ark. 2004); Hindistan'da diare tedavisinde (Gairola ve ark. 2014); Bengladeş'te mide yanması, hazımsızlık, diş, göz, boğaz şikayetleri için ve laksatif olarak (Rahman 2013; Rahman ve ark. 2008); Pakistan'da mesane ve mide şikayetlerinde, bağırsak kurdu ve şeridi düşürmek için, enürezis, romatizma, benin prostat hiperplazisi, yanık ve yaralarda, kulak iltihabında, obezite tedavisinde, kardiyoprotektif ve antienflamatuvar olarak (Adnan ve ark. 2017); İran'da insomnia (Haghjoo ve ark. 2019) ve ağız kuruluşunda kullanımı literatürde kayıtlıdır (Heydarirad ve Choopani 2014).

Ispanya Katalonya'da akne, dermatit, ekimoz, antitoksik, kozmetik, antiseptik ve yara iyileştirici krem olarak haricen (Rigat ve ark. 2015), prostatit tedavisinde (Carrió ve Vallès 2012) dahilen kullanılmaktadır. Sırbistan'da benin prostat hiperplazisinde (Šavikin ve ark. 2013), bağırsak parazitlerinde, karın ağrısı, konstipasyon ve hazımsızlıkta yararlanılmaktadır (Matejić ve ark. 2020).

Yurdumuzda kurt ve şerit düşürücü olarak kullanılmaktadır. Toksisitesi bulunmadığından bilhassa çocuklarda rahatlıkla kullanım bulmaktadır (Baytop 1999).

Uşak'ta tohum dekoksasyonu sedatif, diüretik olarak, prostat kanseri tedavisinde ve bağırsak kurdu düşürmek için kullanılırken, Ankara, İstanbul, Muğla, Erzurum ve Erzincan'da bağırsak kurtlarına karşı tohumları aç karna yenmektedir. Kabızlığa karşı Mersin'de yemeği yapılmaktadır (Sargin ve ark. 2015). Haricen cilt iltihapları, egzema ve yaralarda (Yomra, Muğla, Kars, Nevşehir) (Tuzlacı 2006), boğaz ağrısı ve bronşitte (Rize ve Ankara), kabakulakta (Konya ve Muğla) yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Ankara'da meyvaları suda kaynatılıp hasta buharı üzerine oturtularak kısırlık ve rahim iltihaplanmasına karşı kullanıldığı saptanmıştır (Tuzlacı 2016).

4.13.2. Kimyasal İçerik

- Triterpenoitler (kükürbitasinler) (Lavie ve Glotter 1971; Kikuchi ve ark. 2013; Miró 1995; Anderson 1987; Li ve ark. 2005; Kikuchi ve ark. 2015)
- Rezin
- Kükürbitin, peponin aminoasitleri (Wang ve ark. 2007; Wang ve ark. 2008)
- Karotenoitler (karoten, likopen, ksantofil) (Arima ve Rodríguez-Amaya 1990; Azevedo-Meleiro ve Rodriguez-Amaya 2007; Matus ve ark. 1993)
- Steroller (kondrillasterol, avenasterol, sitosterol, spinasterol, stigmasterol, β sitosterol, fukosterol, kampesterol, kolesterol) (Cattel ve ark. 1979)
- Fenolik asitler (hidroksisinnamik asit türevleri)
- Flavonoitler (Itokawa ve ark. 1981)
- Yağ asitleri (oleik, linoleik, palmitik ve stearik asitler) (Younis ve ark. 2000; Murkovic ve ark. 1996; Li ve ark. 2016; Stevenson ve ark. 2007; Lim 2012; Perez Gutierrez 2016; WHO 2009)

4.13.3. Biyolojik aktivite

- Antikanser (Lan ve ark. 2013; Gao ve ark. 2014; Duncan ve ark. 1996)
- Antitümör
- Diüretik
- Hipotansif (Chelliah ve ark. 2018)
- İmmunostimulan (Winkler ve ark. 2005)

- Antienflamatuvar (Fahim ve ark. (1995)
- Hepatoprotektif (Sayar 2020)
- Antiülser (Sarkar ve Buha 2008)
- Antileprotik
- Antibakteriyal (El-kamali ve Mahioub 2009; Villasenor ve ark. 1995)
- Antioksidan (Hamissou ve ark. 2013; Attarde ve ark. 2010; Nkosi ve ark. 2006; Tarhan ve ark. 2007)
- Hipoglisemik (Asgary ve ark. 2010; Thanh ve ark. 2021; Dixit ve Kar 2010)
- Hipolipidemik (Gossell-Williams ve ark. 2008; Eneh ve ark. 2018; Silveira ve ark. 1996)
- Antelmintik (Obregón ve ark. 2004)
- Antiandrojenik
- Benin prostat hiperplazisi (Carbin ve ark. 1990; Gossell-Williams ve ark. 2006; Tsai ve ark. 2006)
- Hafif östrojenik
- Antikolinerjik (WHO 2009)

Stres İnkontinans

C. pepo L ve *Glycine max* izoflavonlarının overaktif mesane sendromu üstüne etkisi randomize çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. 120 hastaya 12 hafta boyunca kabak tohumu ve soya filizi içeren bitkisel bileşim verilmiş, 12. haftanın sonunda tedavi grubunda plaseboya oranla ürinyasyon frekansı, idrar aciliyeti, idrar kaçırma frekansı ve noktürnal urinyasyon frekansı açısından anlamlı gelişme gözlenmiştir. Yan etki kaydedilmemiştir (Shim ve ark. 2014).

Slovakya’da 2019 yılında yayınlanmış bir çalışmada *Cucurbita Pepo*, *Equisetum arvense* ve *Linum usitatissimum* tohum ekstraktlarından oluşan Flax A (CELcomplex®) preparatının kadın hastalardaki stres inkontinans üzerine etkisi ve güvenirliliği değerlendirilmiştir. 32 – 88 yaşları arasında Grade 1 ve Grade 2 stres inkontinans hastası kadın 12 hafta boyunca gündüz / gece idrar sıklığı, idrar kaçırma ve yan etkiler açısından takip edilmiştir. 12 hafta sonunda idrar kaçırma sıklığında Gr.1 stres inkontinans’da % 30; Gr.2’de %35, gündüz frekansında Gr.1 de %40, Gr.2 de %26, gece frekansında Gr. 1,

%64, Gr.2de %54 düzelme gözlenmiştir. Hastaların % 89.4'ü hiç yan etki belirtmemiştir. Belirtenlerde baş ağrısı, gaz, gastrointestinal şikayetler gibi semptomlar kaydedilmiştir. Hastaların %97'si şikayetlerinde düzelme olduğunu söylemiştir. 12 haftalık Flax A (CELcomplex®) stres inkontinansında minimum yan etkileri olan çok etkili bir tedavi olarak kabul edilmiştir (Gazová ve ark. 2019).

2020 yılında yayınlanmış randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada ise sitoplazmik polen ekstresi, kabak çekirdeği ekstresi ve E vitamininden oluşan Femaxeen® preparatının kadınlarda stres inkontinans tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Orta, ağır ve çok ağır dereceli inkontinansı olan 81 kadına (%43,4'ü inkontinans, %31,6 stres inkontinans ya da %25, 0 mikst tip) 90 gün boyunca Femaxeen ya da plasebo verilmiş; 90 günün sonunda tedavi grubunda plaseboya oranla anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür. Değerlendirmeler enternasyonal inkontinans anket formu (International Consultation on Incontinence Questionnaire–Short Form (ICIQ-SF), üriner disfonksiyon ölçüm anketi (Measurement of Urinary Handicap (MHU) questionnaire) ve Sandvik inkontinans derece indeksine (Sandvik Incontinence Severity Index) göre yapılmıştır. Yan etkiler az sayıda ve hafif derecede gözlenmiştir. Femaxeen'in üriner inkontinans tedavisi açısından etkili ve güvenilir olduğu kaydedilmiştir (Palacios ve ark. 2020).

Cucurbita maxima tohum yağının da *C. Pepo* gibi overaktif mesane sendromunda etkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (Nishimura ve ark. 2014).

Östrojenik Etki

In vivo bir çalışmada ovariyektomize farelerde *C. pepo* tohumlarında bulunan östrojenik etkili sekoizolarysinol ve larysinolün kan lipit profili, kemik yoğunluğu ve uterus ağırlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 30 gün tedaviden sonra kabak çekirdeğinin etkilerinin östradiyolünküne benzer olduğu, menopozda kan lipit profilini ve kemik dansitesini koruyucu bir ajan olabileceği sonucuna varılmıştır (Lestari ve ark. 2014).

Kabak çekirdeğindeki fitoöstrojen liganın östrojenik etkilerini araştırmak amacıyla *in vitro* ve *in vivo* aşamalı bir deney yapılmıştır. Kabak çekirdekleri kurutulup toz edildikten sonra %70'lik etanolle masere edilmiştir. *In vitro* deney CHO-K1 (çin hamster overi) hücre kültüründe uygulanmıştır. *In vivo* deneyler için 24 tane 7 haftalık dişi Sprague Dawley faresi, ovariektomize fareler, 2-µM 17β-estradiol verilen

ovariyektomize fareler, kilo başına 500 mg *C. pepo* ekstresi verilen ovariyektomize fareler, kilo başına 1000 mg *C. pepo* ekstresi verilen ovariyektomize fareler olmak üzere 4 tedavi grubuna bölünmüştür. 30 gün sonra uterus ağırlığı, meme bezleri, serum lipitleri, kemik dansitesine bakılmıştır. *In vitro* deneyde sekoizolarisiresinol ve larisiresinolün östrojen reseptörlerine moleküler olarak bağlanma skoru değerlendirilmiştir. 500 ve 1000 mg/kg alan farelerde HDL'yi yükseltip LDL'yi düşürmüştür. Osteoblastları arttırmış osteoklastları azaltarak kemik dansitesine olumlu etki göstermiştir. Sekoizolarisiresinolün ER α ve ER β ile eşleşme skoru -91,13 ve -95,87, ve larisiresinolün ise -80,91 ve -90,29 olmuştur. Sonuçlar *C. pepo* ekstresinin fare modelinde östrojenik etki yaptığını ve potansiyel olarak östrojen eksikliğine bağlı semptomlarda da etkili olabileceğini göstermiştir (Lestari ve ark. 2019).

In vivo bir çalışmada *C. maxima* tohumu hidroalkolik ekstresinin dişi farelerde oogenez yolağı, karaciğer ve böbreğe etkileri araştırılmıştır. 32 immatür ve 32 erişkin fare 8'li 4'er gruba ayrılmıştır. Bir grup kontrol grubu olarak ayrılıp diğer 3 tedavi grubuna 21 gün boyunca intraperitoneal enjeksiyonla sırasıyla 20, 50, 100 mg/kg dozunda kabak çekirdeği hidroalkolik ekstresi verilmiş; son enjeksiyondan bir gün sonra kadınlık hormonları ve böbrek ve karaciğer fonksiyonları için kan örnekleri ve histopatolojik test için farelerin yumurtalık karaciğer ve böbrekleri alınmıştır. İmmatür farelerin hepsinde vücut ağırlığında, erişkin farelerin 3. grubunda ve immatür farelerin 2 ve 3. grubunda östrojen değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. Progesteron ve kreatinin immatür 3. grupta; aspartat aminotransferaz, total protein ve renal çap immatür 1.ve 2. grupta yükselirken; FSH erişkin 3. ve immatür 1 ve 2 grupta; LH ve Graaf folikülleri erişkin 3. grupta, atretik foliküller immatür 1. ve 3. grupta artmıştır. Öte yandan alkalik fosfataz erişkin 3., total protein, renal çap ve anjina immatür 3. grupta, proximal ve distal tübülüs ve Henle kulbu çaplarında tüm immatür fare gruplarında, glomeruler çapta immatür 1 ve 2. gruplarda, renal korteks, glomerul, ve Bowman kapsülünde erişkin 2 ve 3. grupta anlamlı azalma gösterilmiştir. Erişkin fare 2. grupta, immatür farelerin 1 ve 3. grubunda sekonder foliküllerde azalma görülürken erişkin farelerde primer foliküllerde azalma kaydedilmiştir. Kabak çekirdeğinin seksüel matüritenin başlangıcında vücudun gereksinimlerini karşıladığı, vücudu seksüel matüriteye hazırladığı, ve kadınlık seks hormonlarını hepatik dokulara yan etki yapmadan düzenlediği sonucuna varılmıştır (Motamed Jahromi ve Niami Jahromi 2020).

4.13.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Alman Komisyon E Monografi'na göre; kabak çekirdeği, selim prostat hiperplazisinin 1. ve 2. evrelerinde görülen idrar zorluğunda ve irite mesane durumlarında endikedir. Yan etkisi, kontraendikasyonu olmayan ve başka ilaçlarla etkileşmeyen, güvenli bir drogdur. Günlük ortalama doz, 10 gr çekirdek ve eşdeğeri preparatlar olarak verilmiştir. Bütün veya kabaca toz edilmiş halde ya da ağızdan alınan galenik preparatlar halinde kullanılabilir (Gruenwald 2000).

%92 etanolle hazırlanmış yumuşak ekstre (DER 15-25:1), 1000 mg, günde 3-4 kez; %60 etanolle hazırlanmış kuru ekstre (15-30:1), 105 mg, günde 3 kez kullanılmaktadır. Tohum yağı halinde de kullanılabilir (WHO 2009).

4.13.5. Yan etki ve uyarılar

Emziren kadınlarda ve 12 yaş altında veri yetersizliğinden dolayı kullanılmamalıdır.

Geleneksel tıpta emmenagog olarak kullanıldığı için gebelikte kullanımı uygun değildir.

Bitkiye allerjisi olanlar tarafından kullanılmamalıdır.

Hafif gastrointestinal şikayetlere, cilt irritasyonu ve tinnitusa yol açabilmektedir (WHO 2009).

4.13.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparatı olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Zade vital- kabak çekirdeği yağı içeren takviye edici gıda, 2320 mg 30/60 kapsül, HELVACIZADE
2. Zade vital soğuk pres kabak çekirdeği yağı- %100 20/50/100/200 ml cam şişeler, HELVACIZADE
3. Zade vital Comba man- 60 kapsül, HELVACIZADE
4. Seven berry- kabak çekirdeği yağı içeren takviye edici gıda, 320 mg 60 kapsül, ESTEL PHARMA

4.14. *Cynodon dactylon* var *villosus* Regel



Şekil 4-15 : *C.dactylon*

https://storage.googleapis.com/powop-assets/PPA/2001_2025/h2008b_fullsize.jpg

4.14.1. Halk arasında kullanım

Peru’da enflamasyona karşı (Bussmann ve Glenn 2011) kullanılmaktadır.

Fas’ta mide hastalıklarında (El-Hilaly ve ark. 2003) diüretik olarak ve böbrek taşı, iltihabı ve ağrısında (Noureddine ve ark. 2022); Cezayir’de purgatif /laksatif, diüretik, antipiretik, antiviral ve antifungal olarak üriner enfeksiyon ve kalkulus, böbrek hastalıkları, safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında, cilt hastalıklarında, hemorajilerde, burun kanaması, hemoroit ve anormal uterin kanamalarda (Lakhdari ve ark. 2016); Tunus’ta böbrek hastalıkları, gut ve ateş tedavisinde (Barhoumi ve Abderraba 2019); Lesoto ve G. Afrika’da dolaşım, sindirim, reproduktif sistem hastalıklarında ve cilt lezyonlarında (Moteetee ve ark. 2019); Kamerun’da baş dönmesi, hipertansiyon, kaburga ağrısında (Jiofack ve ark. 2010); Nijerya’da hemoroit tedavisinde (Soladoye ve ark. 2010) Yemen’de yanıklarda (Al-Fatimi 2019) kullanımı kayıtlıdır.

Hindistanda anemi, burun kanaması, menoraji, dizanteri (Kala 2006), adet bozukluğu, hemoroit, astım, gonore, uyuz, kaşıntı, ağrı şikayetlerinde (Vijayakumar ve ark. 2015), gastrik problemlerde ve kan temizleyici olarak (Silambarasan ve Ayyanar 2015) hematemez, ödem, frengi, baş ağrısı, cilt hastalıkları, soğuk algınlığı, öksürük ve ateş şikayetlerinde, antienflamatuvar, diüretik ve laksatif olarak, tozu sütle karıştırılarak afrodizyak olarak, haricen kesik, yara ve siğillerde (Kumar ve ark. 2015), metroraji vajinal kanamalar (Adhikari ve ark. 2018); Pakistan'da ağrı kesici ve yara iyileştirici olarak, böbrek ve üreter taşlarında, hemoroitte, köpek ısırması, yılan sokmasında (Yaseen ve ark. 2015), burun kanamasında, yara iyileştirici ve kan temizleyici olarak (Ibrar ve ark. 2015); Bangladeş'te diyabet tedavisinde (Rahmatullah ve ark. 2009) yararlanılmaktadır.

İran Azarbeycan'da öksürük, epilepsi, hemoraji tedavisinde ve antidepressif, antiemetik, diüretik olarak (Miraldi ve ark. 2001) kullanıldığı saptanmıştır.

İtalya'da diüretik, pürgatif olarak (Cornara ve ark. 2014), böbrek taşında (Di Novella ve ark. 2013; Tuttolomondo ve ark. 2014) tercih edilmektedir.

Yurdumuzda köpekdişi adı verilen bitki %2-5 lik infüzyon halinde idrar arttırıcı ve müshil olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Karın ağrısı, böbrek kum ve taşını düşürmek için ve diüretik olarak (Çanakkale, Kırklareli, Yalova, Antalya Nevşehir, Karaman, Konya, Yozgat, Sivas, Uşak, Trabzon, Tunceli, Bitlis) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2006). Prostat hastalığında *Hordeum vulgare* ve *Eryngium campestre*yle beraber dekoksionundan (Nevşehir) faydalanılmaktadır (Tuzlacı 2016). Karın ağrısında Karaman'da bitkinin tümünden, İstanbul'da rizomlarından hazırlanan dekoksion kullanılırken, hazımsızlıkta Nevşehir'de rizomların *Tribulus terrestris* toprak üstü kısmıyla hazırlanan dekoksionu tercih edilmektedir. Romatizma ve kireçlenmede dahilen (Nevşehir, Konya ve Sivas) kullanıldığı saptanmıştır. Aterosklerozda topraküstü kısımların infüzyonu içilirken, baş ağrısına karşı rizomları çiğnenmektedir(Nevşehir). Diyabette rizomunun *Rubus*la beraber dekoksionu tercih edilmektedir (Elazığ). Nefes darlığında (Nevşehir), bronşit tedavisinde (Konya) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

Akdeniz bölgesinde dekoksionundan kısırlıkta yararlanılmaktadır (Akaydin ve ark. 2013). Isparta ve Bitlis'te rizomlarından hazırlanan dekoksionun dahilen kısırlık tedavisinde kullanıldığı saptanmıştır (Tuzlacı 2016).

4.14.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (apigenin, luteolin, orientin, viteksin) (Nair 1995; Johnson ve ark. 2002)
- Fenolik bileşikler (p-kumarik asit, trans-ferulik asit, 3,4- dihidroksibenzoik asit, 4 hidroksibenzoik asit, askorbik asit, siringik asit, vanilik asit, ortohidroksifenilasetik asit) (Chou ve Young 1975; Shabi ve ark. 2010)
- Karotenoitler (betakaroten, neoksantin, violaksantin) (Bailey ve Chen 1988; Avvarai ve ark. 2011)
- Terpenoitler (Solanki ve Nagori 2012)
- Fitosterol (Avvarai ve ark. 2011)
- Saponinler (Avvarai ve ark. 2011)
- Uçucu yağ (Chapman ve ark. 1978)
- Tanenler
- Alkaloidler (Solanki ve Nagori 2012)
- Glikozitler (Ashokkumar ve ark. 2013; Das ve ark. 2021)

4.14.3. Biyolojik aktivite

- Antipiretik
- Analjezik
- Antienflamatuvar (Dhande 2013)
- Anthelmintik (Abhishek ve Thakur 2012)
- Antilipit (Santhi ve ark. 2009; Kaup ve ark. 2011)
- MSS depresan (Sonawane ve ark. 2009)
- Sedatif
- Antikonvülsan (Pal 2008; Odenigbo ve Awachie 1993; Garg ve Paliwal 2011)
- Antidepressant (Kothari 2021)
- Antimikrobiyal (Antibakteriyal, antiviral) (Chandel ve Kumar 2015; Suresh ve ark. 2008; David ve ark. 2020)
- Antikanser (Khlifi ve ark. 2013)
- Kardiyoprotektif (Abbaszadeh ve ark. 2019)

- Antidiyareik
- Gastroprotektif/ antiülser (Pati ve ark. 2005; Solanki 2010)
- Yara iyileştirici (Thakare ve ark. 2011; Dande ve Khan 2012)
- Diüretik (Kumar 2009; Shivalinge ve ark. 2009; Aruna ve ark. 2013)
- Antiüroliyatik (Al-Snafi 2018a)
- Antidiyabetik (Singh ve ark. 2008; Jarald ve ark. 2008; Ramya ve ark. 2014; Tacharina ve ark. 2020)
- Antioksidan (Poojary ve ark. 2016; Savadi ve ark. 2020; Saradha ve ark. 2011)
- Enzim inhibitör (asetilkolinesteraz) (Nagori ve Solanki 2011)
- İmmunomodulator (Mangathayaru ve ark. 2009)
- Bronkodilatator (Patel ve ark. 2013; Ashokkumar ve ark. 2013; Das ve ark. 2021; Shendye ve Gurav 2014; Parihar ve Sharma 2021; Ashokkumar ve ark. 2013)

Cynodon dactylon bitkisinin dişi farelerin reproduktif organları ve estrus siklusuna etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan plasebo kontrollü çalışmada dişi Wistar farelerine 30 gün boyunca oral olarak 400 mg/kg *C. dactylon* bütün bitkinin sulu ekstresi verilmiştir. Deney sonucunda uterus ve over ağırlığında tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı artış, ayrıca östrus sikludunda düzensizlik ve bozulma gözlenmiştir (Nayanatara ve ark. 2012).

Cynodon dactylon bitkisinin dişi farelerin reproduktif organlar ve hormonlar üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan kontrollü çalışmada dişi Wistar farelerine 40 gün boyunca *C. dactylon* bütün bitkinin sulu ekstresi (sulu ekstrenin tanen, steroit, flavonoit ve saponin içerdiği gösterilmiştir) verilmiştir. Deneyin sonunda tedavi alan farelerin serum E2 anlamlı şekilde artarken FSH ve LH düzeylerinde anlamlı düşüş gösterilmiştir. Uterus ağırlığında anlamlı artışın yanı sıra over ağırlığında anlamlı azalma saptanmıştır (Nayanatara ve ark. 2012).

Menopozal sendrom:

Cynodon dactylon L. Pers.' un menopoza etkilerini araştırmak amacıyla yapılan *in vivo* çalışmada dişi Sprague-Dawley fareler kontrol ve tedavi gruplarına bölünmüş, tedavi grubundakiler ovariyektomize edilerek menopoza sokulmuştur. Ovariyektomize

fareler 5 gruba ayrılarak 160 gün boyunca 1.gruba günde kilo başına 0,11 mg östrojen, 2.gruba 1gr *C. dactylon*, 625 mg/mL olmak üzere tüm bitkinin sulu ekstresi, 3.gruba kilo başına 2gr ve 4.gruba kilo başına 3 gr *C. dactylon* verilmiştir. 5.grup kontrol olarak bırakılmıştır. Vajinal smear testleri menopoza göstermiştir. Fareler haftalık muayenelerle takip edilmiş, vücut ağırlığı ölçülmüş, serum kalsiyum, proenflamatuvar sitokin ve reproduktif hormon düzeyleri monitorize edilmiştir. Klinik biyokimya, vücut kompozisyonu, kemik mineral yoğunluğu, uterus anatomisi ve majör organların histopatolojisi değerlendirilmiştir. Ovariyektomize farelerin vücut ağırlığı kontrol grubuna göre %18–25 oranında artmıştır. Östrojen verilen grupta total yağ ve yağ oranı 2 ve 3 nolu gruba göre anlamlı olarak artarken *C. dactylon* gruplarında östrojen verilen gruba oranla TNF- α hafif, IL-1 β ve IL-6 seviyeleri anlamlı şekilde düşmüştür. *C. dactylon* verilen farelerde serum kalsiyum seviyesi yükselmiş, kemik yoğunluğu ve kalitesi, osteoblast/osteoklast oranı ve kollagen düzeyleri hem hem de östrojen alan gruplarda düzelme göstermiştir. Uterus gelişimi sadece östrojen alan grupta gözlenmiştir. Endometriyal hiperplazik değişim sadece östrojen verilen farelerde gözlenmiştir. *C.dactylon*'un prelinik non-östrojenik aktivitesinin olduğu, antienflamatuvar ve osteoprotektif özelliklerinden dolayı menopozda faydalı bir terapötik ajan olabileceği ancak daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Singh ve ark. 2021).

4.14.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu yoktur.

4.14.5. Yan etki ve uyarılar

Yeterli çalışması yapılmamıştır

Halk arasında infüzyon ve dekoksion çayı içilmekte veya haricen cilt lezyonlarında kullanılmaktadır. Haricen çiğ ya da haşlanmış lapası da kullanılmaktadır.

4.14.6. Müstahzarlar

Bulunmamaktadır

4.15. *Daucus carota* L.



Şekil 4-16: *D.carota*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/cc89491c6cf378a69cf55508fdab8299.jpg>

4.15.1. Halk arasında kullanım

Amerika yerlilerince dahilen diyabet (Tantaquidgeon 1972), kan hastalıkları, sivilce tedavisinde, diüretik ve pürgatif olarak (Herrick 1977) ödemlerde yıkama suyu olarak haricen (Hamel ve ark. 1975) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır. Fas'ta sindirim sistemi hastalıklarında (Jamila ve Mostafa 2014), Cezayir'de solunum yolları ve ürogenital enfeksiyonlarda (Bouasla ve Bouasla 2017), Mauritius'da yüz maskesi, saç boyası gibi kozmetik amaçlarla (Mahomoodally ve Ramjuttun 2016) ve Martinik'te diyarede kullanılmaktadır (Longuefosse ve Nossin 1996); Etyopya'da gece körlüğü ve böbrek hastalıklarında (Yohannis ve ark. 2018) kullanımı kayıtlıdır.

Ispanya Mayorka adasında görme yetisini korumak için (Carrió ve Vallès 2012); Sicilya'da diüretik olarak (Tuttolomondo ve ark. 2014; Tuttolomondo ve ark. 2013) tercih edilmektedir.

Romanya ve Doğu Avrupa ülkelerinde kırışıklıklara karşı hem dahilen hem haricen; yara, soğuk yanığı, yanık, dermatit, aftöz stomatit, ülserler, çatlaklar, meme ucu çatlağı, furonkül, abse, impetigo, tinea, enflamasyon ve senil keratozda haricen (Gilca ve

ark. 2018), hem diyare hem konstipasyonda dahilen (Söukand ve Pieroni 2016); Sırbistan'da üriner taş ve kum dökmek, immün sistemi kuvvetlendirmek için (Jari   ve ark. 2015); Kosova'da böbrek ve solunum yolları problemlerinde (Pieroni ve ark. 2017) yararlanılmaktadır.

Hindistanda dizüri, idrar retansiyonu, diğer mesane hastalıkları, çarpıntı, anemi, sarılık (Rao ve ark. 2015; Kumar ve ark. 2015), skabies (Saikia ve ark. 2006); Pakistan'da anemi ve görme bozukluğu tedavisinde (Ullah ve ark. 2014) kullanıldığı bildirilmiştir.

  ran geleneksel tıbbında karaciğer, mide, dalak hastalıklarında, laksatif ve spazmolitik olarak, solunum yolu hastalıklarında, g    s ağrısında,   rolitiaziste, diüretik olarak, kullanılmasının yanı sıra uterotonik, afrodisyak, emenagog ve fertilitiyi güçlendirici etkileri nedeniyle de tercih edilmektedir (Bahrami ve ark. 2018). Lübnan'da mide hastalıkları, kramplar, konstipasyon, ses kısılması, böbrek taşı, üriner enfeksiyon, rahim iltihapları, hepatit, soğuk algnlı  ı, dermatit, yanıklar ve hemoroit tedavisinde (Baydoun ve ark. 2015); Irak'ta konsantrasyonu arttırmak ve görmeyi iyileştirmek için (Mati ve Boer 2011) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

Yurdumuzda midevi, gaz söktürücü, idrar arttırıcı, kurt d    r  c  , adet getirici, gebeliği önleyici, cinsel kudreti arttırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

  anakkale'de diyabet ve hemoroit (Tuzlacı 2016); Manisa'da diüretik olarak (Güler ve ark. 2015) faydalanılmaktadır. Gaz söktürücü ve hazmettirici olarak ve kabızlığa kar  şı Aksaray Istanbul), bağırsak kurduna kar  şı (Aydın, Manisa, Trabzon) (Tuzlacı 2006; Tuzlacı 2016) dahilen kullanılırken, güneş yanığında (Güler ve ark. 2015) haricen kullanıldığı saptanmıştır (Bilecik).

Balıkesir'de dahilen kadın hastalıkları tedavisinde, Niğde'de galaktagok olarak, Diyarbakır'da haricen abortif olarak kullanıldığı literatürde yazılıdır (Tuzlacı 2016).

4.15.2. Kimyasal   cerik

- Flavonoitler (kemferol, kersetin, luteolin) (Kumarasamy ve ark. 2005)
- Antosiyaninler (Glabgen ve ark. 1992; Algarra ve ark. 2014)
- Fenolik bileşikler (klorojenik, kafeik ve hidroksibenzoikasit, sinnamik asit türevleri) (Zhang ve Hamauzu 2004)
- Bioaktif poliasetilenler (falkarinol, falkarindiyol) (Lund ve White 1990; Brandon,

ve Barnes 2009)

- Karotenoidler (alfa-, beta-, gamma-, zeta-karoten, likopen, luteol) (Nicolle ve ark. 2004; Baranski ve ark. 2012; Surles ve ark. 2004)
- Seskiterpenoidler (daukuzit, daukuzol) (Fu ve ark. 2010)
- Uçucu yağ (α -pinen, sabinen, limonene, mirsen) (Gonny ve ark. 2004; Staniszewska ve ark. 2005; Kilibarda ve ark. 1996)
- Kumarinler (Peroutka ve ark. 2007; Ceska ve ark. 1985)
- Diğerleri (Molibden, magnezyum, manganez (karbohidrat ve yağ metabolizmasında rol oynamaktadır) A ve C vitamini, Porfirin) (Singh ve ark. 2021; Ahmad ve ark. 2019)

4.15.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan (karotenoidlerden ileri gelmektedir) (Sun ve ark. 2009)
- Yara iyileştirici (Patil ve ark. 2012)
- Antidiyabetik (Poudyal ve ark. 2010; Chau ve ark. 2004)
- Hipolipidemik (Singh ve ark. 2010)
- Antikanser (Zaini ve ark. 2011; Sevimli-Gur ve ark. 2013)
- İmmünomodülatör
- Antibakteryal (Rossi ve ark. 2007)
- Antifungal (Jasicka-Misiak ve ark. 2004; Ewa ve Piotr 2014)
- Kardiyoprotektif (Muralidharan ve ark. 2008)
- Hepatoprotektif
- Antienflamatuvar (Vasudevan ve ark. 2006)
- Antiageing
- Antikaries
- Antialzheimer (Park ve ark. 2016; Singh ve ark. 2021; Ahmad ve ark. 2019; Akhtar ve ark. 2017).
- Afrodisyak

2018 yılında İran'da yayınlanmış randomize bir klinik çalışmada seksüel disfonksiyonu (Seksüel disfonksiyon, Akıl hastalıkları Diyagnostik ve İstatistik elkitabı'na, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) göre değerlendirilmiştir.) olan 18-35 yaşları arasında 96 kadın rastgele 3 gruba bölünmüştür.

8 hafta boyunca 1. gruba geleneksel İran tıbbına dayanan cinsel sağlık eğitimi verilirken 2. gruba günde 30 gr geleneksel havuç helvası (havuç, şam gülü ekstresi, bal, un, şam fıstığı, badem ve safranla hazırlanan geleneksel tatlı) verilmiştir. 3. gruba ise hem eğitim hem de helva verilmiştir. Başlangıçta, 4. ve 8. haftalarda yapılan 3 ölçüm sonrasında cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı açısından değerlendirme yapılmıştır. 4. haftada hiç bir grupta anlamlı bir gelişme gözlenmezken 8. haftada yapılan değerlendirme 1. grupta ağrı hariç bütün etki alanlarında gelişme, 2. ve 3. gruplarda tüm etki alanlarında iyileşme gözlenmiştir. En iyi gelişme 3. grupta olmuştur (Molkara ve ark. 2018).

Premenopozal dönemde hipoaktif cinsel fonksiyon bozukluğu (HSDD) olan kadınlarla randomize çift körlü bir çalışma yapılmıştır. 68 kadın ikiye bölünerek 12 hafta boyunca tedavi grubundakilere 500 mg toz haline getirilmiş havuç tohumu günde 3 kez verilirken kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Kadınlar başlangıçta, 6. ve 12. haftalarda FSFI anketiyle değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda plaseboya oranla total FSFI skoru, istek, uyarılma, ağrı, tatmin ve orgazm açısından anlamlı düzelme görülürken lubrikasyon değeri onlar kadar anlamlı bulunmamıştır. Yan etki kaydedilmemiştir. Hipoaktif seksüel istek bozukluğu (HSDD, Hypoactive Sexual Desire Disorder) olan kadınlar 6 haftalık tedaviden yarar sağlamışlardır (Sadeghi ve ark. 2020).

Yapılan randomize klinik bir çalışmada *Vitex agnus-castus*, *Foeniculum vulgare* ve *Daucus carota* tohumlarından hazırlanmış bitkisel bir kapsülün (Jazar, 500 mg, 3 bitkiden eşit miktarda içermektedir) postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyon, yaşam kalitesi ve vajinal atrofi üzerine yaptığı etki araştırılmıştır. 90 postmenopozal kadın rasgele 2 ye bölünerek 8 hafta boyunca tedavi grubuna günde 4 kere 500 mg'lık bitkisel kapsül verilirken kontrol grubuna günde 1 kez plasebo tablet verilmiştir. 4, 8, ve 10. haftalarda sosyodemografik anket, FSFI anketi ve menopoza spesifik yaşam kalitesi (menopause specifique quality of life, MENQOL) anketleriyle veriler toplanmıştır. Çalışmanın başında ve sonunda vajinal pH ve vajinal maturasyon indeksi ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda tedavi grubunda plasebo gruba oranla yaşam kalitesi, vaginal pH ve FSFI skorunda anlamlı düzelme gözlenmiştir (Hafizi ve ark. 2021).

4.15.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Yeterli çalışması bulunmamaktadır

4.15.5. Yan etki ve uyarılar

Yeterli çalışması bulunmamaktadır

4.15.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparatı olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır:

1. New life havuç özü- carrot oil, 300 mg 100 kapsül SİFAR
2. Nutrigen vegy- karalahana, enginar, brokoli, ıspanak, pırasa, kereviz, havuç ekstresi içeren takviye edici sıvı gıda, VİVATİNEL
3. Voonka kids- karalahana,brokoli, ıspanak, havuç ve kuşburnu ekstresi içeren sıvı gıda takviyesi, KAMPOTU (Üstünes 2022).

4.16. *Elaeagnus angustifolia* L.



Şekil 4-17: *E.angustifolia*

<https://d2seqvvvy3b8p2.cloudfront.net/ba6e564a8e89d1ce4b104419369abd15.jpg>

4.16.1. Halk arasında kullanım

Geleneksel Çin tıbbında astım, bronşit, balgamlı öksürük ve diğer solunum yolu hastalıklarında, dispepsi, enterit, diyare şikayetlerinde (Farzaei ve ark. 2015); Kazakistan'da termostatik, antienflamatuvar olarak, ateş soğuk algınlığı tedavisinde, haricen yaralar, oral hastalıklar, romatizma ve gut tedavisinde; Tacikistan'da mide hastalıkları, kolit, kızamık, diyare tedavisinde ve antipiretik olarak (Malik ve ark. 2015); Pakistan'da boğaz ağrısında (Kayani ve ark. 2014), artritte çorbası içilmek suretiyle (Sher ve ark. 2016), baş ağrısı, mide yanması, cilt hastalıklarında (Ahmad ve ark. 2014), boğaz ağrısı, ateş, dispepsi tedavisinde; kan temizleyici ve saç toniği olarak (Ali ve Qaiser 2009) yararlanılmaktadır.

İran'da romatoid artrit, ateş, sarılık, astım, tetanozda, diyare, mide ağrısı tedavisinde ve hepatoprotektif olarak (Ghasemi ve ark. 2013), soğuk algınlığı, öksürük, solunum yolları enfeksiyonu, dişeti enflamasyonu tedavisinde; astenjan ve antiemetik olarak (Mehrnia ve ark. 2021), osteoporoz ve mide ağrısında (Nasab ve Khosravi 2014), menopoza, eklem ağrısı, romatizma, diyare tedavisinde ve kadın afrodisyacı olarak (Amiri ve Joharchi 2013), varikosel, sarılık, eklem şişmesinde (Mardaninejad ve ark. 2013); Ürdün'de diyare, dizanteri tedavisinde (Lev ve Amar 2002) kullanımı kayıtlıdır.

Yurdumuzda iğdenin çiçekleri ve yaprakları infüzyon halinde idrar arttırıcı ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Kırklareli'de safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında; Konya, Isparta, Ankara, Bilecik, Iğdır, Aydın, Uşak ve Denizli'de gastrointestinal şikayetlerde; Bolu, Çanakkale, Denizli'de nefes darlığında; Çanakkale, Elazığ ve Denizli'de soğukalgınlığı, bademcik iltihabı ve hiperkolesterolemide; Aydın ve Balıkesir'de diyabette; Manisa'da dahilen, Niğde'de özsu haricen siğil tedavisinde; Kırklareli, Balıkesir, Çanakkale, İzmir, Uşak, Denizli, Isparta, Muğla, Konya, Niğde, Ordu, Elazığ'da böbrek taşı dahil böbrek hastalıklarında ve idrar arttırıcı olarak; Çanakkale'de meyva infüzyonu göz sulanmasına karşı; Kahramanmaraş, Elazığ, Niğde, Kırşehir, Balıkesir'de antipiretik olarak; Nevşehir, Aksaray, Elazığ, Balıkesir'de kuvvet verici olarak yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Yozgat'ta çiçekleri balla karıştırılıp günde 2 yemek kaşığı 1 ay boyunca tüketilmek suretiyle kısırlık tedavisinde, İstanbul'da kurutulmuş meyva tozu balla cinsel gücü arttırıcı olarak kullanım bulmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.16.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (kateşin, epikateşin, gallokateşin, epigallokateşin, kemferol, kersetin, luteolin, izoramnetin, izoramnetin-3-O-b-D-galaktopiranozit (Eleagnozit), rutozit) (Wang ve ark. 2013; Bendaikha ve ark. 2014)
- Fenolik bileşikler (hidroksibenzoik, kafeik, vanilik, sinapik asitler ve izoöjenol) (Ayaz ve Bertoft 2001; Lee ve ark. 2011; Nikolaeva ve ark. 1970)
- Terpenoitler (izokaryofilen, limonen, nerolidol, skualen, amirin, ursolik asit)
- Karotenoitler
- Sitosterol (β -sitosterol, stigmasterol)
- Karvakrol
- Tanenler (Zeng ve ark. 2009)
- Yağ asitleri (palmitik, oleik, lignoserik, laurik, tridekanoik, miristik, palmitoleik, pentadekanoik, heptadekanoik, linoleik, linolenik, stearik, ikozanoik ve dokozenoik asitler) (Yıldırım 2015)
- Karbolin alkaloitleri (eleagnin= kalligonin, harman, harmin, harmol) (Tolkachev ve ark. 2008; Nikolaeva ve ark. 1970)
- Kardiak glikozitler
- Diğerleri (vitaminler A, K, B; mineraller potasyum, sodyum, fosfor, kalsiyum) (Yıldırım 2015; Hamidpour ve ark. 2017; Farzaei ve ark. 2015)

4.16.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Khan ve ark. 2016; Okmen ve Turkcan 2014; Bucur ve ark. 2008)
- Antiartritik (Nikniaz ve ark. 2014; Mahboubi 2018; Rabiei ve ark. 2015)
- Antienflamatuvar (Ahmadiani ve ark. 2000)
- Analjezik (Ramezani ve ark. 2011)
- Myorölaksan (Hosseinzadeh ve ark. 2003)
- Kardioprotektif (Wang ve ark. 2014; Wang ve ark. 2014)
- Hipolipidemik (Shabani ve ark. 2021; Belarbi ve ark. 2011)
- Antitümör (Bucur ve ark. 2008; Wang ve ark. 2013)
- Yara iyileştirici (Natanzi ve ark. 2012)
- Nöroprotektif (Carradori ve ark. 2014)
- Antioksidan (Torbatı ve ark. 2016; Çalışkan ve ark. 2010; Yalçın 2012)

- Enzim inhibitör (α -kolinesteraz, glukozidaz) (Lee ve ark. 2011)
- Gastroprotektif (Gürbüz ve ark. 2003; Fallah Huseini ve ark. 2013)
- Spazmolitik (Mohammed ve ark. 2006)
- Afrodisyak (Hamidpour ve ark. 2017; Farzaei ve ark. 2015; Tehranizadeh ve ark. 2016).

Afrodisyak

Elaeagnus angustifolia çiçek ekstresinin dişi farelerdeki kan östrojen ve progesteron düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmış *in vivo* çalışmada 180- 200g ağırlığında 36 dişi fare 9'lu 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna hiç bir şey verilmemiştir. 14 gün boyunca 2.ve plasebo gruba distile su, 3. gruba kilo başına 50mg, 4. gruba kilo başına 100 mg *Elaeagnus angustifolia* hidroalkolik çiçek ekstresi gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyin sonunda hormon tetkiki yapılmıştır. Ekstre alan farelerin kan östrojen ve progesteron düzeyi kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yükselmiştir (Khalaj 2018).

18 - 40 yaşları arasında orgazm bozukluğu yakınması olan 125 kadın 3 gruba ayrılarak 35 gün boyunca 1. gruba günde 4,5 g çiçeği ekstresi tableti, 2. gruba ilişkiden 1 saat önce 50 m sildenafil sitrat tableti, kontrol grubuna günde 2 kez plasebo tablet verilmiştir. FSFI ve Spielberger Anksiyete Anketi ile veriler toplanmıştır. TSH ve prolaktin kan düzeylerine bakılmıştır. Hormonlar aynı düzeyde kalmıştır. Deneyden önce *angustifolia* grubunda % 41,5, sildenafil sitrat grubunda % 40,5, kontrol grubunda %57,1 olan orgazm bozukluğu sıklığı deneyin sonunda sırasıyla %29,3, %16,7 ve %50'ye gerilemiştir. En yüksek gerileme sildenafil grubunda gözlenmiştir. *E. angustifolia* ekstresinin ve sildenafilin orgazmik bozuklukta kullanılabileceği sonucuna varılmıştır *Elaeagnus angustifolia* sildenafille oranla daha az aktif olsa da orgazm bozukluğunun sıklığını azaltmıştır. Tam etki mekanizması açıklanamasa da bu etki NO yükselmesine ve onu takiben hücrelerde cGMP (siklik guanotin monofosfat) artışına bağlı olabilir. Bunun sonucunda vajinal düz kas relaksasyonu ve arteriyel dilatasyon oluşarak genital bölgede şişmeye yol açacaktır (Akbarzadeh ve ark. 2014).

18 - 40 yaşları arasında HSDD yakınması olan 125 kadın 3 gruba ayrılarak 35 gün boyunca 1. gruba günde 4,5 g *Elaeagnus angustifolia* çiçek ekstresi tableti, 2. gruba 50 mg sildenafil sitrat tableti, kontrol grubuna günde 2 kez plasebo tablet verilmiştir. FSFI ve Spielberger Anksiyete Anketi ile veriler toplanmıştır. TSH ve prolaktin kan düzeylerine bakılmıştır. *Elaeagnus angustifolia* ve sildenafil sitrat gruplarında seksüel

disfonksiyona bağı anksiyetede azalma görülmüşse de *E. angustifolia* grubundaki azalma anlamlı bulunmamıştır (Zeinalzadeh ve ark. 2016).

Aynı çalışmada istek ve uyarılma bozukluğu frekansında da deney sonrasında *E. angustifolia* ve sildenafil grubunda plaseboya göre anlamlı azalma gözlenmiştir. (Zeinalzadeh ve ark. 2019).

Randomize klinik bir çalışmada 18-40 yaşındaki 84 kadına 35 gün boyunca 12 saatte bir 2 tane olmak üzere toplam 4 kapsül *E. Angustifolia* çiçeği, kontrol grubuna plasebo verilmiştir. FSFI ve evlilik anketi uygulanarak veriler toplanmıştır. Tiroid, prolaktin ve androjen kan düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın sonunda seksüel istekte anlamlı artış gözlenirken orgazm/tatmin ve androjen düzeyinde yükselme olmamıştır (Zeinalzadeh ve ark. 2017).

Çift körlü randomize plasebo-kontrollü çalışmada menopoz dönemindeki 58 kadın rasgele iki gruba ayrılarak tedavi grubuna 15 g *E. angustifolia* meyva tozu verilirken plasebo gruba nişasta ve malt verilmiştir. Başlangıçta ve tedavinin 10. haftasında estradiol, progesteron, testosteron, FSH ve LH kan düzeylerine bakılmıştır. Sonuçta hemen anlamlı düzelme gösteren eklem ağrısı dışındaki şikayetlerde tedavi ve plasebo grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. FSH ve FSH/testosteron oranı anlamlı şekilde yükselirken progesteronda düşme saptanmıştır. Seks hormonu profilinde İran geleneksel tıbbını destekleyecek bulgulara ulaşılamamıştır (Emaminia ve ark. 2020).

Bu randomize klinik çalışma çiçek esansı inhalasyonunun üretken yaştaki kadınlarda disparoni ve seksüel tatmin üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. 99 kadın rasgele 3 gruba bölünmüştür. Bir grup kontrol grubu olarak bırakılmış; ilk tedavi grubuna 4 hafta boyunca her gün 3 kez 20 dakika esans inhalasyonu uygulanırken 2.grup günde sadece 1 kez ilişkiden önce 20 dakika esans inhale etmiştir. Seksüel fonksiyon anketi (FSFI) tedavi başlamadan önce ve 4. haftanın sonunda uygulanmıştır. Seksüel ağrı ve seksüel tatmin ortalama skorları sadece 2.tedavi grubunda anlamlı gelişme göstermiştir. *E. agnustifolia* esansının cinsel ilişkiden 20 dakika önce inhale edilmesinin cinsel ilişki esnasındaki ağrı ve rahatsızlığı azaltarak seksüel tatminde anlamlı bir artışa neden olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden minimal yan etkili bir tamamlayıcı ajan olarak kullanılabilecektir (Jafari ve ark. 2021).

Geleneksel İran tıbbına göre *E. angustifolia* meyvası kadın doğurganlığının simgesi olduğundan İran'da özellikle yaşı geçkin kadınların iğde yemesinin seksüel sağlık açısından önemli olduğu düşüncesinden yola çıkılarak *Elaeagnus angustifolia*'nın postmenopozal kadınlarda seks hormonları, lipid profili, eklem ağrısı ve kardiyovasküler sisteme etkilerini araştırmak amacıyla randomize, çift körlü, plasebo kontrollü klinik bir çalışma yapılmıştır. 58 postmenopozal kadın rasgele iki gruba bölünerek 10 hafta boyunca tedavi grubuna 15 g *E. angustifolia* tam meyva tozu verilirken kontrol grubuna 15 g izomalt ve nişastadan oluşan plasebo verilmiştir. Deneyin başında ve 10. haftanın sonunda TSH, DHEA-S, PRL ve kortizol düzeylerine bakılmıştır. TSH ve kortizol seviyesi ile kortizol/DHEA-S oranı artmış, prolaktin, DHEA-S, PRL/TSH, PRL/kortizol ve DHEA-S/TSH oranları düşmüş bulunsa da plaseboya göre anlamlı değildir. *E. angustifolia* tüketimi hormon profilini anlamlı olarak etkilememiştir. *E. angustifolia* kan basıncını etkilemeden kalp atım hızında hafif bir düşmeye yol açmıştır (Jalalvand ve ark. 2021).

4.16.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kabul edilmiş endikasyonu bulunmamaktadır.

4.16.5. Yan etki ve uyarılar

Çalışması bulunmamaktadır

4.16.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

1. Unadix 5 Şurup - Thymus vulgaris Elaeagnus angustifolia Rosmarinus officinalis Ribes nigrum Rosa canina

4.17. *Ferula* L. türleri



Şekil 4-18: *Ferula* türleri

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/ba6e564a8e89d1ce4b104419369abd15.jpg>

4.17.1. Halk arasında kullanım

Hindistan’da *F. assa-foetida* L postpartum hemoraji ve dismenorede (Pakkalave Patel 2021); Pakistan’da romatizma (Awan ve ark. 2013), *F. narthex*, *F. assa-foetida* Boiss öksürük, astım, diş ağrısı, sindirim sorunları, kabızlık (Ali ve Qaiser 2009; Kayani, ve ark. 2014) şikayetlerinde kullanılmaktadır.

İran’da yurdumuzda bulunmayan başta *F. assa-foetida* gibi çeşitli ferula türleri mide şikayetleri, hemoroit, bronşit, öksürük, tremor, epilepsi, histeri, nörolojik hastalıklar, bağırsak parazitleri, karaciğer kisti, allerji, sırt ve bel ağrısı, romatizma , gut tedavisinde; adet söktürücü olarak, iştah açıcı, karminatif, ekspektoran, yara iyileştirici

ve antiseptik olarak kullanım bulmaktadır (Amiri ve Joharchi 2016; Ghorbani 2005; Mosaddegh ve ark. 2012; Sadeghi ve ark. 2014).

Filistin’de kadın infertilitesinde (Jaradat ve Zaid 2019); Cezayir’de migren (Belgacem ve ark. 2020) şikayetlerinde kullanıldığı bildirilmiştir.

Anadolu’da 17 türü bulunan *ferula* bitkisi kısırlık tedavisinde; iştah açıcı, kuvvet verici ve cinsel gücü arttırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

F.elaeochytris mide ağrısı ve ülseri, tüm *ferula* türleri nefes darlığı (Niğde), *F.orientalis* mide şikayetleri (Tunceli, Elazığ), *F.caspica* mide ağrısı, diyabet, *F.orientalis* immunostimulan olarak, *F.rigidula* diyabet ve hiperkolesterolemi tedavisinde, (Doğu Anadolu) (Altundağ ve Öztürk 2011); *F. tingitana* L. analjezik ve anthelmentik olarak (Mersin) (Sargin ve Büyükcengiz 2019) kullanıldığı literatürde yazılıdır. Haricen yara tedavisinde, hemoroitte (Sivas, Hakkari) yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2006; Tuzlacı 2016).

Cinsel gücü arttırıcı olarak tüm *Ferula* türleri kökleri kurutulduktan sonra toz edilip balla karıştırılarak hap halinde dahilen Niğde, Karaman, Adana’da, *F.elaeochytris* Ağrı, Hatay ve Mersin’de, *F.longipedunculata* Kahramanmaraş’ta kullanılırken, aynı amaçla *F.elaeochytris* kök dekoksasyonu Niğde’de, *F.orientalis* kök kabuğu, kök suyu ya da kök dekoksasyonu Şanlıurfa’da (Ötnü ve Akan 2020), *F.trachycarpa* kök dekoksasyonu veya kabukları soyulduktan sonra çiğ olarak Karaman’da (Bağcı 2016) tercih edilmektedir.

Kadın hastalıklarında *F.caspica* topraküstü genç sürgünlerden hazırlanan dekoksasyon Iğdır’da, kısırlıkta *F.elaeochytris* kök dahilen Hatay ve Mersin’de (Sargin 2015) kullanım bulmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.17.2. Kimyasal İçerik

- Duken tipi seskiterpen alkoller (ferutanol, ferutinin, teferidin, epoksiferutanol teferin) (Appendino ve ark. 2002; Saidkhodzhaev ve Nikonov 1975; Miski ve Mabry 1985; Lhuillier ve ark. 2005; Li ve ark. 2015; Chen ve ark. 2000; Iransahi, ve ark. 2018)
- Kateşik tanen
- Saponin
- Fitosteroller
- Kumarinler (ferulenol) (Appendino ve ark. 1988; Miski ve Jakupovic 1990;

Iranshahi ve ark. 2010; Li ve ark. 2015)

- Alkaloitler
- Uçucu yağ (umbelliferon, mirsen aristolen, farnesol) (Sahebkar ve Iranshahi 2011; Manolakou ve ark. 2013)
- Diğerleri (Rezin, nişasta) (Pimenov ve ark. 1982; Baytop, 2013a; Baytop 2013b; Abourashed ve ark. 2001; Akaberi ve ark. 2015; Zhou ve ark. 2017; Demirezer, ve ark. 2017)

4.17.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Al-Yahya ve ark. 1998; Appendino ve ark. 2004)
- Antiviral (Zhou ve ark. 2000)
- Antioksidan (Kızıлтаş ve ark. 2021; Rahali ve ark. 2019; Kızıлтаş ve ark. 2021)
- Sitotoksik (Bocca ve ark. 2002)
- Antikanser (Poli ve ark. 2005; Matin ve ark. 2014; Iranshahi ve ark. 2008)
- Antispazmodik (Fatehi ve ark. 2004)
- Vazodilatatör
- Hipotansif (Gholitabar ve Roshan 2013; Hashemzaei ve ark. 2020; Foadoddini, ve ark. 2022)
- Antikonvülzan (Bagheri ve ark. 2010)
- Antienflamatuvar (Geroushi ve ark. 2011)
- Antikoagülan (Monti ve ark. 2007)
- Antidiyabetik (Latifi ve ark. 2019; Kızıлтаş ve ark. 2021)
- Östrojenik (Appendino ve ark. 2004; Rasulev ve ark. 2007; Ferretti ve ark. 2012)
- Afrodizyak (Demirezer ve ark. 2017)

F. hermonis kök ekstresininin ovariyektomize dişi farelerde seksüel reseptivite, proseptivite ve tempolu çiftleşme davranışına etkisi araştırılmıştır. Farelere estradiolbenzoat ve progesteron verildikten sonra *F. hermonis* aseton ekstresi (Milano, İtalya, İndena Spa üretimi, düşük dereceli peroksit/tween ve deiyonize suda çözölmüş aseton ekstresi) akut olarak kilo başına 30 and 60 mg; diğer gruba subkronik olarak 10 gün boyunca kilo başına 1 ve 10 mg gavaj ile verilmiştir. Akut 60 mg ve subkronik gruplarda lordozik cevaplarda anlamlı bir azalma ve proseptif cevapta da benzer azalma

saptanmıştır; tempolu çiftleşme davranışında fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar *ferula* ekstresinin seksüel davranışın reseptif ve proseptif bileşenlerini bozduğunu göstermektedir. Bu etkinin önceden hormon verilmiş hayvanlarda gelişen bir antiöstrojenik etkiye bağlı olabileceği belirtilmiştir (Zanoli ve ark. 2005).

Ferutininin iki östrojen reseptörüne ER α ve ER β karşı bağlanma afinitesi 17 β -estradiol karşı değerlendirilmiştir. Ferutinin α -reseptöre agonist, β -reseptöre agonist/antagonist etki göstermiştir. *F. hermonis* köklerinden izole edilen ferutinin agonist etkiyle sıçan hipotalamusundan alınan median emminens parçacıklarına uygulanmıştır. 17 β estradiol sıçan hipotalamusunda nitrik oksit salınmasını hızlıca stimüle edebilmektedir. Deney sonucunda ferutininin de sıçan hipotalamusunda nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırabildiğini göstermiştir (Colman-Saizarbitoria ve ark. 2006).

Başka bir çalışmada *F. assafoetida*'nın bileşenlerinin dişi fare cinsel davranışına etkileri değerlendirilmiştir. Ovariyektomize farelere 1,5 ya da 10 μ g estradiolbenzoat ve 500 μ g progesteron verilmiştir. Takiben akut olarak oral gavaj yöntemiyle kilo başına 2,5 mg ferutinin, teferin ve teferidin uygulanmıştır. Sonrasında eş seçimi, reseptivite, proseptivite ve tempolu çiftleşme davranışı kontrol edilmiştir. Eş seçim testinde dişi farelerin seksüel olarak aktif fareyi seçmeleri tedavilerin çeşidinden etkilenmemiştir. Buna benzer olarak tempolu çiftleşme davranışı da kontrol ve tedavi gruplarında fark göstermemiştir. 3 tedavi biçiminden hiç biri seksüel motivasyonu değiştirmemiştir. Diğer yandan teferin ve teferidin reseptiviteyi etkilemezken ferutinin anlamlı olarak inhibe etmiştir (Zavatti ve ark. 2006).

Önceden progesteron verilmiş ovariyektomize farelere fitoöstrojenik bileşen ferutinin tek başına ya da estradiol benzoat ile beraber verilmiş; tedavinin 2, 3 ve 4. haftalarında dişi fareler reseptif davranış (lordoz) ve proseptif davranış (zıplama ve kulak kıpırdatma) açısından değerlendirilmiştir. Ferutinin tek başına verildiğinde lordotik yanıtın yoğunluğunu belirgin şekilde arttırırken proseptiviteye etkisinin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Diğer yandan estradiolbenzoat hem reseptif hem de preseptif davranışı anlamlı şekilde arttırmıştır. Ferutinin estradiolbenzoatla birlikte verildiğinde ferutinin antiöstrojen olarak etki edip reseptif ve proseptif davranıştaki artışı azaltmıştır. Deneyin sonunda hayvanlar feda edilerek diseke hipotalamusta östrojen reseptör seviyeleri analiz edilmiştir. Ferutinin yalnız başına verildiğinde ER ekspresyonu estradiolün etkilediği gibi artmış, ancak östrojenle beraber verildiğinde azalmıştır. Bu sonuçlara göre ferutinin

hiporalamustaki ER yoluyla önceden östrojenin varlık ya da yokluğuna göre östrojenik ya da antiöstrojenik etki göstermektedir (Zanoli ve ark. 2009).

Ovariyektomize farelerde kronik ferutinine maruz bırakılmanın seksüel davranışa etkisini incelemek amacıyla *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Ovariyektomiden 3 hafta sonra başlayarak 4 hafta süresince dişi farelere kilo başına 0,2 ve 0,5 mg ferutinin verilmiştir. Ferutininin etkisi farelere haftada 2 kez subkütan olarak enjekte edilen 1,5 mg estradiyolbenzoat ile karşılaştırılmıştır. Hayvanlar 1, 2 ve 3.haftalarda seksüel motivasyon, reseptivite ve proseptivite, 4 hafta sonra ise denetimli çiftleşme davranışı (paced mating behavior) açısından değerlendirilmiştir. Her deneysel testten önce farelere 500 mg progesteron enjekte edilmiştir. Ferutinin her iki dozda da estradiyol gibi reseptif davranışı arttırmıştır, proseptif davranış da kontrol grubuna oranla artmıştır. Eş seçimi testinde seçim skorları ferutinin ve östrojen gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiş, dahası ferutinin ovariyektomiyle süprese olan denetimli çiftleşme davranışını eski haline getirmiştir. Bu sonuçlara göre ferutininin ovariyektomize farelerde östrojenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Zavatti ve ark. 2009).

4.17.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Sadece geleneksel olarak (mide bağırsak şikayetlerinde ve cinsel gücü arttırıcı olarak)kullanılışı mevcuttur (Demirezer ve ark. 2020).

4.17.5. Yan etki ve uyarılar

Yüksek dozlarda baş ağrısı, ishal, dudaklarda şişme gibi şikayetlere yol açabilmektedir. Kumarin içeriğinden dolayı kan sulandırıcı ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Gebe ve emziren kadınlar kullanmamalıdır (Demirezerve ark. 2020).

4.17.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatları olmamasına rağmen çeşitli amaçlar ile tüketimine yönelik preparatları vardır.

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları (Üstünes 2022):

1. Ferula Femin- çakşırotu ekstresi, arı sütü, miyoinositol, resveratrol içeren takviye edici gıda, 30 poşet, HEKİMCE FARMA

Şekil4-19: Ferula femin

<https://avicenna.com.tr/Panel/Sayfalar/urunler/cf372cbe6eae54c6a6dfb3ebbc34.jpg>



2. Avicenna Ferula plus- çakşırotu ekstresi, arı sütü, lepidyum, epimedyum, ginseng içeren takviye edici gıda, 30 poşet, HEKİMCE FARMA

Şekil 4-20: Ferula plus men

<https://productimages.hepsiburada.net/s/105/500/110000047948616.jpg>



Yurtdışında satılan müstahzarlarda genellikle yurdumuzda bulunmayan *F.assa-foetida* Linn türü kullanılmaktadır.

4.18. *Foeniculum vulgare* Miller



Şekil 4-21: *F.vulgare*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/f06ab213b3458d9e39456cafc05068f.jpg>

4.18.1. Halk arasında kullanım

Brezilya’da konstipasyon ve infantil kolik (Bieski ve ark. 2015), bulantı, spazmlar, sinirlilik hali (Bitu ve ark. 2015), anksiyolitik olarak (Yazbek ve ark. 2019), bursit, genel ağrılar, karaciğer hastalıkları (de Albuquerque ve ark. 2007); Bolivya’da gebelik doğum ve loğusalıkta, cilt hastalıklarında (Bussmann ve ark. 2016); Meksika’da öksürük, bronşit, mide ağrısı şikayetlerinde (del Carmen Juárez-Vázquez ve ark. 2013) kullanılmaktadır.

Etyopya’da sıtma (Mesfin ve ark. 2012); Cezayir’de analjezik ve spazmolitik olarak; romatizma, kas problemleri, laktasyonda ve kilo vermek için (Ouelbani ve ark. 2016); Fas’ta genel sağlık için, gastrointestinal, oftalmolojik, ürolojik ve endokrinolojik şikayetlerde (Teixidor-Toneu ve ark. 2016), böbrek hastalıkları, diyabette kullanımı bulunmaktadır (El-Hilaly ve ark. 2003).

Hindistan’da dispepsi, göğüs ve böbrek ağrısı şikayetlerinde ve laksatif olarak (Kumar ve ark. 2015); Pakistan’da karminatif ve galaktagog (Ullah ve ark. 2014), pürgatif, laksatif, diüretik olarak, böbrek problemleri, meteorizm, görmeyi iyileştirmek için (Mahmood ve ark. 2013), kabızlık, karın ağrısı, kulak ağrısı, göz enfeksiyonları, şişmanlığa karşı, yenidoğanın karınağrısında (Ishtiaq ve ark. 2015) yararlanılmaktadır.

İran’da diş ağrısı, dizanteri, soğuk algınlığı, böbrek iltihabı, bronşit, şişkinlik-gaz şikayetlerinde; diüretik, galaktagog, dijestif, hipnotik ve iştah açıcı olarak (Amiri ve Joharchi 2016), adet düzenleyici olarak, sinirleri kuvvetlendirmek için ve astım tedavisinde (Sadeghi ve ark. 2014); Ürdün’de antitüssif ve bronş açıcı olarak (Al-Qura’n 2009) kullanıldığı kayıtlıdır.

Katalonya’da karın ağrısında, karminatif, laksatif, diüretik olarak ve kötü ağız kokusuna karşı (Parada ve ark. 2009); İtalya’da dijestif olarak ve ağız kokusunu geçirmek için (Cornara ve ark. 2014); iştah açıcı, karminatif, laksatif, diüretik, hazmettirici, ekspektoran, galaktagog olarak; göz enfeksiyonu, konjonktivit, soğuk algınlığı, öksürük, ağız yaraları, bağırsak hastalıklarında (Tuttolomondo ve ark. 2014); Estonya’da gaz şikayetlerinde (Sõukand ve Kalle 2013); Sırbistan’da karminatif, diuretik, spazmolitik, hazmettirici, iştah açıcı olarak, kabızlıkta, dişeti hastalıklarında ve boğaz ağrısında gargara olarak (Jarić ve ark. 2007); Bosnahersek’te böbrek hastalıkları, meteorizm, konstipasyon, hazımsızlık, iştahsızlık, mide spazmı, bronşit, öksürük, jinjivit, göz enflamasyonları gibi şikayetlerde ve galaktagog olarak (Šarić-Kundalić ve ark. 2011); Yunanistan’da meteorizm, dispepsi, safra hastalıkları, obezite, soğuk algınlığı, böbrek taşı şikayetlerinde ve spazmolitik olarak (Hanlidou ve ark. 2004); Kıbrıs’ta kolik, dispepsi, meteorizm, obezite, astım, bronşit, öksürük, böbrek taşı tedavisinde, galaktagog, diüretik, ve iştah açıcı olarak (Karousou ve Deirmentzoglou 2011) tercih edilmektedir.

Yurdumuzda göz hastalıklarında (Antalya, Balıkesir); sedatif olarak ve uykusuzluğa karşı (Balıkesir, Bilecik, Çanakkale); diüretik olarak ve böbrek taşında (Muğla) yararlanılmaktadır. Soğuk algınlığı, grip, bronşit, öksürük ve balgamda ve göğüs yumuşatıcı olarak (Çanakkale, İzmir, Muğla, Antalya, Niğde) tercih edilmektedir. Gaz , kolik ağrısı, ishal gibi mide bağırsak şikayetlerinde, hazmettirici ve iştah açıcı olarak (Çanakkale, İstanbul, Yalova, Balıkesir, İzmir, Manisa, Aydın, Denizli, Bilecik, Antalya, Mersin, Niğde, Karaman,Konya, Batman, Hakkari, Şırnak) kullanımı literatürde yazılıdır.

Adet söktürücü olarak meyvaların infüzyonu (Muğla), meyvalarından hazırlanan dekoksion (Batman); galaktagog olarak toprak üstü kısımlar kurutulup toz edildikten sonra balla karıştırılarak (Denizli) kullanılmaktadır. Taze bitkinin topraküstü kısımları dahilen kadınlarda cinsel isteği arttırıcı olarak kullanılmaktadır (Denizli) (Tuzlacı 2016).

4.18.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (anetol, fenkon, östragol, ökaliptol) (Marín ve ark. 2016; Diao ve ark. 2014)
- Flavonoitler (apigenin, hesperitin, kersetin) (Nassar ve ark. 2010)
- Yağ asitleri (kaproik, kaprilik, kaprik, laurik, miristik, miristoleik, stearik, oleik, pentadekanoik, palmitik, linoleik ve α -linolenik, araşidik, ikosanoik, behenik, lignoserik asitler) (Diaaz-Maroto ve ark. 2005)
- Fenolik bileşenler (kafeik, klorojenik, neoklorojenik, gallik ve p-kumarik asitler) (Zorić ve ark. 2020)
- Kumarinler (imperatorin, skopoletin, bergapten, mekoksipsoralen) (Nassar ve ark. 2010)
- Diğerleri (alkaloitler, tanenler, saponinler, kardiyak glikozitler) (Kaur ve Arora 2009)

4.18.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral) (Kaur ve Arora 2009; Roby ve ark. 2013)
- Gastroprotektif (Birdane ve ark. 2007)
- Karminatif (Rather ve ark. 2016)
- Spazmolitik (Saini ve ark. 2014)
- Hepatoprotektif (Özbek ve ark. 2003)
- Antienflamatuvar (Choi ve Hwang 2004; Alazadeh ve ark. 2020; Özbek 2005)
- Analjezik (Elizabeth ve ark. 2014)
- Osteoprotektif (Mahmoudi ve Soleimani 2013)
- Hipotansif (Abu-Zaiton ve ark. 2015; Abdul-Ghani ve Amin 1988; Bardai ve ark.2001)
- Diüretik (Jemal 2015)
- Hipoglisemik (Dongare ve ark. 2010; Abou El-Soud ve ark. 2011; Zulifqar 2019)
- Hipolipidemik (Al-Okbi ve ark. 2018; Parsaeyan 2016; Oulmouden ve ark. 2014)

- Antitümör (Pradhan ve ark. 2008; Zaahkouk ve ark. 2015)
- Galaktagog (Rahimi ve Ardekani 2013)
- Yara iyileştirici (Keskin ve ark. 2017)
- Antioksidan (Marín ve ark. 2016; Dua ve ark. 2013; Kara ve Açıkğöz 2018)
- Enzim inhibitor (Godavari ve ark. 2018)
- Immünomodülatör (Naeini ve ark. 2009)
- Anksiyolitik antidepresan (Abbas ve ark. 2020; Abbasi-Maleki ve Maleki 2021;

Mesfin ve ark. 2014; Ghazanfarpour ve ark. 2018)

- Antikanser (Zaahkouk ve ark. 2015)
- Sedatif (Polonini ve ark. 2020; Afiat ve ark. 2018)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Koppula ve Kumar 2013; Joshi ve Parle 2006)
- Östrojenik (Mallni ve ark. 1985; Erdoğan ve ark. 2021)

Cinsel fonksiyon

2017’de yapılan 3 körlü randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada kombine bir bitkisel kapsülün postmenopozal cinsel fonksiyona etkisi araştırılmıştır. 64 kadın rasgele tedavi ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Kombine kapsül karanfil, anason, rezene, mandalina, menekşe, Terminalia chebula, yeşil üzüm, sinameki, gül kurutulmuş tozları içermektedir. Tedavi grubundaki kadınlar sabah akşam olmak üzere günde 2 tablet alırken kontrol grubundakiler de aynı miktarda plasebo tablet almışlardır. Cinsel fonksiyon verileri FSFI anketiyle deneyden önce ve 4 haftalık tedavi süresinin sonunda toplanmıştır. Tedavi sürecinin sonunda total ortalama seksüel fonksiyon skoru tedavi grubunda plasebo gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Cinsel arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı ortalama skorları da plaseboya göre anlamlı düzelme göstermiştir. Kombine herbal kapsülün postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyonu geliştirdiği sonucuna varılmıştır (Eliasvandi ve ark. 2018).

Rezenenin postmenopozal seksüel fonksiyona etkisini araştırmak amacıyla çift körlü, randomize kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Seksüel disfonksiyonu olan 60 postmenopozal kadın rasgele 2 gruba ayrılarak *Foeniculum* vajinal krem ya da plasebo krem kullandırılmıştır. Vajinal krem için tohumların alkol ekstresi bir krem bazı ile %5 oranında karıştırılmıştır. Vajinal solukluk, kuruluk, disparoni, kaşıntı ve yanma vajinal atrofiyi belirleyen semptomlardır. Vajinal pH ve vajinal sitoloji/ vajinal matürasyon

indeksi başlangıçta ve 8 hafta sonunda değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılar başlangıçta ve 8 hafta sonunda kadın seksüel fonksiyon anketi (Female Sexual Function Index (FSFI)) doldurmuştur. Uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı gibi seksüel fonksiyonlarda hem tedavi hem plasebo grubunda gelişme görülmekle beraber bunlar tedavi grubunda daha barizdir. Total FSFI skoru *foeniculum* grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Sonuçlara göre rezene kreminin postmenopozal seksüel aktiviteyi iyileştirmekte etkin olduğu, HRT'nin kullanılmadığı durumlarda *foeniculumun* efektif bir alternatif olacağı belirtilmiştir (Abedi ve ark. 2019).

F. vulgare tohum tozunun menopozal semptomlar, cinsel arzu ve serum E2 düzeyine etkisini araştırmak için randomize plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 45-60 yaşları arasında 80 postmenopozal kadın tedavi ve kontrol gruplarına bölünerek tedavi grubuna 8 hafta boyunca günde 4 kapsül (2g) rezene tohum tozu ya da plasebo nişasta kapsülü verilmiştir. Menopozal semptomlar ve cinsel arzu, menopozal Kuppermann ve Hurlbert cinsel arzu anketleriyle başlangıçta, 4 ve 8. haftalarda değerlendirilmiştir. Serum E2 başlangıçta ve 8. hafta ölçülmüştür. Tedavi grubunda menopozal semptom skoru başlangıca ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüş göstermiştir. kontrol grubunda da skorda düşüş görülmektedir. Rezene tedavi grubunda cinsel arzuda anlamlı artış olmamıştır. E2 seviyeleri iki grupta da düşmekle beraber rezene grubunda kontrol grubuna göre daha azdır. Gruplararası farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya göre 8 hafta günlük rezene kullanımı postmenopozal kadınlarda menopozal semptomlarda anlamlı dercede düzelmeye yol açmakla beraber cinsel arzu ve E2 seviyesine etkisi anlamlı bulunmamıştır (Ghaffari ve ark. 2020).

Yapılan randomize klinik bir çalışmada *Foeniculum vulgare*, *Vitex agnus-castus*, ve *Daucus carota* tohum tozlarından eşit miktarda konularak hazırlanmış bitkisel bir kapsülün postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyon, yaşam kalitesi ve vajinal atrofi üzerine yaptığı etki araştırılmıştır. 90 postmenopozal kadın rasgele 2 gruba bölünerek 8 hafta boyunca tedavi grubuna günde 4 kere 500 mg'lık bitkisel kapsül verilirken kontrol grubuna günde 1 kez plasebo tablet verilmiştir. 4, 8, ve 10. haftalarda sosyodemografik anket, FSFI anketi ve menopoza spesifik yaşam kalitesi (menopause specific quality of life, MENQOL) anketleriyle veriler toplanmıştır. Çalışmanın başında ve sonunda vajinal pH ve vajinal maturasyon indeksi ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda tedavi grubunda

plasebo gruba oranla yaşam kalitesi, vaginal pH ve FSFI skorunda anlamlı düzelme gözlenmiştir (Hafizi ve ark. 2021).

Ocak 2000 - Nisan 2020 yıllarını kapsayan bir sistematik review'da menopozal kadınların seksüel fonksiyonunu geliştirmek için herbal droglarla yapılmış klinik deneylerin bir derlemesi yapılmıştır. Bunun için 6 veri tabanında çift ve üç körlü klinik çalışmaları içeren makaleler persçe ve ingilizce dillerinde taranmıştır. 479 makale toplanmış, bunların 31'i çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada ginseng üzerine 3, rezene 4, çemenotu 2, çobançökerten otu 3, kıvıllı yonca 3, *Schisandra chinensis* 1, şerbetçiotu 2, karayılan otu 3, soya 2, *Ginkgo biloba* 2, *Nigella sativa* 1, neroli yağı 1, maca 1, hurma poleni 1, *Calycanthus aphrodite* 1 ve (sarı kantaron + hayıt) 1 olmak üzere değerlendirilen 31 makaleye göre rezene, Amerikan ginsengi, çobançökerten, kıvıllı yonca ve karayılan otu seksüel fonksiyonu en çok etkileyen droglar olarak bulunmuştur (Koliji ve ark. 2020).

Vajinal atrofi

Rezenenin postmenopozal vajinal atrofi üzerine etkisini araştırmak amacıyla çift körlü, randomize kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. 45-65 yaşları arasında 60 postmenopozal kadın rastgele iki gruba bölünerek 8 hafta boyunca tedavi grubuna vajinal 5% rezene kremi (5g/gün) kontrol grubuna plasebo krem uygulanmıştır. Krem için rezene tohumları %80 etanolle karıştırılıp 72 saat bekletilmiştir. Ekstre dondurularak kurutulduktan sonra buzdolabında karanlıkta bekletilmiş, kurutulmuş ekstre yağlı emülsiyona %5 konsantrasyonunda karıştırılarak krem hazırlanmıştır. Vajinal pH ve başlangıçta ve 8 haftanın sonunda ölçülmüştür. Vajinal atrofi semptomları başlangıçta, 2, 4 ve 8. haftalarda değerlendirilmiştir. Rezene grubunda kontrol grubuna göre süperfisyel hücreler 8. haftada anlamlı bir şekilde çoğalırken intermediate ve parabazal hücreler anlamlı bir şekilde azalmış; vajinal pH 8. haftada anlamlı bir şekilde düşmüştür. *Foeniculum* grubundaki bütün kadınların vajinal matürasyon indeksi 65–100 iken, kontrol grubunda kadınların %40.7'sinde 50–64 arasında kalmıştır. Bu sonuçlara göre *F. vulgare*'nin postmenopozal vajinal atrofi semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilse de daha geniş kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu belirtilmiştir (Yaralizadeh, ve ark. 2016).

Dahilen rezene kullanımının atrofik vajinite etkisini değerlendirmek amacıyla çift körlü randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 60 postmenopozal kadın rastgele

iki gruba bölünerek 3 aylık süre boyunca tedavi grubuna ağızdan günde 3 kez 100 mg %30 rezene (21-27mg anetole standardize) içeren yumuşak kapsül (Fennelin, Barij Essence Company, İran) verilirken kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Plasebo ve rezene kapsülleri form olarak aynı olmakla beraber plasebolar sadece ayçiçek yağı içermektedir. Kadınlar her 4 haftada bir yan etki ve genel durum açısından kontrol edilmiştir. Vajinal matürasyon indeksi ve matürasyon değerleri başlangıçta ve 3 ayın sonunda değerlendirilmiştir. 3 ay sonunda iki grupta da düzelme gözlenmiştir. Ancak parabazal hücrelerle intermediate ve superfisyel hücre yüzdelерinde anlamlı değişiklikler kaydedilmemiştir. Oral olarak kullanılan rezenenin postmenopozal vajinal atrofiye anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Daha yüksek doz rezene ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ghazanfarpour ve ark. 2017).

Postmenopozal vajinal atrofiye etkili tedavileri araştırmak amacıyla sistematik bir reviewda 2009 - 2019 arasında İran’da postmenopozal atrofi tedavisiyle ilgili yayınlanan makaleler Scopus, PubMed, Web of Science, Magiran, Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT), ve Cochrane Library veritabanlarında ingilizce ve persçe olarak taranmıştır. Vajinal atrofi ve menopozla ilgili değerlendirmeye alınma kriterlerine uyan 15 klinik çalışma makalesi bulunabilmiştir. Bunları da 12’si farmakolojik tedavilerin etkinliğini değerlendirmiş; etkinlikte üç herbal, üç vitamin ve destek gıda, iki kimyasal drog öne çıkmıştır: rezene, meyan kökü, papatya, arı sütü, E ve D vitamini, hyaluronik asit ve Vagifem (Fakari ve ark. 2020).

Gene İran’da yapılan başka bir review çalışmasında postmenopozal ürogenital semptomlara etkili fitoterapötik droglar derlenmiştir. 2000–2020 yılları arasında PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane library, Scopus ve ProQuest veritabanlarında tüm randomize klinik çalışmalar taranmış, sonuçta 33 makale değerlendirmeye alınmıştır. *F. vulgare*, *Pueraria mirifica*, *Humulus lupulus* L., *Glycine max* (L.) Merr, *Trifolium pratense*, *Panax ginseng*, *Cimicifuga racemosa*, genistein, daidzein, glisitein ve izoflavon gibi bitki ve fitoöstrojenlerinin kapsül ve tablet, gıda takviyesi, vajinal jel, krem ve süppositar gibi formlarının tedavide etkili olabileceği saptanmıştır. İyileşme oranı en yüksek olarak vajinal kullanımda gerçekleşmiştir (Abdi ve ark. 2021).

Menopoz

Rezenenin menopozal kadınların yaşam kalitesine etkisini araştırmak amacıyla randomize 3 körlü bir klinik çalışma yapılmıştır. 45-60 yaşları arasında 90 postmenopozal kadın rezene ve plasebo olarak iki gruba bölünmüştür. Tedavi grubundakiler 8 hafta boyunca günde 2 kez 100 mg oral rezene kapsülü alırken plasebo grubundakiler günde 2 kez 100 mg ayçiçek yağı almışlardır. Rezene kapsülleri 100 mg tohum esansı içinde 70-90 mg anetol içermektedir. Vazomotor, sosyopsikolojik, fiziksel ve seksüel açılardan yaşam kalitesi menopoza özgü yaşam kalitesi (Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) anketiyle sorgulanmıştır. 8 hafta sonra rezene grubunda plaseboya göre sorgulanan 4 alanda da anlamlı gelişmeler saptanmıştır. Çalışma rezenenin menopoz semptomlarını azaltabileceğini, gelişebilecek yan etkilerin ise ciddi olmadığını, dolayısıyla yaşam kalitesini yükseltebileceğini göstermiştir (Kian ve ark. 2017).

Foeniculum vulgare'nin menopozal semptomlara etkisini araştırmak üzere gene İran'da üç körlü, plasebo kontrollü klinik bir çalışma yapılmıştır. 45-60 yaş arası 90 postmenopozal kadın tedavi ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Kadınlar 8 hafta boyunca günde 2 kez 100 mg rezene ya da aynı formda olan 2X100 mg plasebo tablet almışlardır. 8 haftalık tedaviden sonra da 2 hafta daha kontrol altında tutulmuşlardır. Rezene tableti Barij Essence Pharmaceutical Company (Iran) da üretilmiş olup buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın 100 mg'lık kapsülü 70-90 mg anetol içermektedir. Menopozal semptomlar başlangıçta, 4, 8 ve 10. haftalarda menopoz değerlendirme ölçümü (The Menopause Rating Scale) anketiyle değerlendirilmiştir. Başlangıçta 2 grubun ortalama skorları birbirine benzerken tedaviden sonra 4, 8 ve 10. haftalarda *foeniculum* grubunun ortalama menopoz değerlendirme ölçüm skoru anlamlı bir düşüş göstermiştir. Plasebo grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Tedavi grubunun skoru plaseboya göre de anlamlı gelişme göstermiştir. Sonuçta rezenenin menopozal semptomların tedavisinde etkili ve güvenilir, yan etkileri az olan bir tedavi alternatifi olduğu belirtilmiştir. Daha geniş kapsamlı daha çok sayıda klinik deneyin bu sonucu konfirme etmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Rahimikian ve ark. 2017).

Oral rezenenin menopozal semptomlara etkisini araştırmak amacıyla çift körlü, randomize, plasebo kontrollü, 17 aylık klinik bir çalışmada 50 postmenopozal kadın 2 gruba bölünmüş, deneyin başında ve sonunda MENQOL anketiyle menopoza spesifik yaşam kalitesi sorgulanmıştır. Tedavi grubu günde 3 kez % 30 rezene/21-27 mg anetol

içeren Barij Essence Pharmaceutical Company rezene kapsüllerinden kullanmıştır. Deneyin sonunda hem tedavi grubunda hem de plasebo grupta sıcak basması, terleme, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, unutkanlık, eklem ve kas ağrıları, vajinal kuruluk, libido azalması, kilo alma gibi menopozal semptomlarda stres inkontinans hariç olmak üzere anlamlı düzelmeler görülmüştür. Bu sonuç aşırı plasebo yanıtına bağlanmıştır. (Ghazanfarpour ve ark. 2018).

Rezenenin klimakterik semptomlara etkisini sistematik bir şekilde araştırmak amacıyla 2017 yılında MEDLINE, Scopus ve the Cochrane Library veritabanları “fennel, *Foeniculum vulgare* ve menopause” anahtar kelimeleriyle taranmıştır. Rezene *Melisa officinalis*’le kombine edildiğinde uyku bozukluklarında Citaloprama göre daha efektif bulunmuştur. Tedavi grubu ile plasebo arasında kemik mineral yoğunluğunda anlamlı değişiklik bulunmamışsa da vazomotor semptomlarda, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserit, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, yağ dağılımı değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Seksüel aktivite standardize ortalama fark(SMD) e matürasyon değeri yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Rezenenin vazomotor semptomlar, kaşıntı, kuruluk disparoni gibi vajinal atrofi semptomları, seksüel disfonksiyon, seksüel tatmin ve uyku bozukluklarında önemli bir tedavi alternatifi olduğu belirtilmektedir (Khadivzadeh ve ark. 2018).

Foeniculum vulgare’nin postmenopozal kadınlardaki anksiyete ve depresyon semptomlarına etkisini araştırmak için çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 60 postmenopozal kadın tedavi ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Tedavi grubu günde 3 kez % 30 rezene/21-27 mg anetol içeren Barij Essence Pharmaceutical Company rezene kapsüllerinden kullanmıştır. Anksiyete ve depresyon semptomları hastane anksiyete ve depresyon ölçümüne (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) ve Zung kendi depresyonunu ölçme anketine (Zung’s Self Rating Depression Scale, SDS) göre değerlendirilmiştir. Her ne kadar 3 ay tedavi sonrasında HADS ve SDS skorlarında anlamlı düşüş görülme de hastaların muayenesinde anlamlı gelişmeler saptanmıştır. Rezenenin menopozal dönem anksiyete ve depresyonda etkili olduğu düşünülmektedir (Ghazanfarpour ve ark. 2018).

Foeniculum vulgare’nin postmenopozal kadınlardaki hipnotik sedatif etkisini araştırmak için çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 50 postmenopozal kadın tedavi ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Tedavi grubu 12 hafta boyunca günde 3

kere % 30 rezene/21-27 mg anetol içeren Barij Essence Pharmaceutical Company rezene kapsüllerinden kullanmıştır. Pittsburgh uyku kalitesi anketi (Sleep Quality Index, PSQI) ile değerlendirme yapılmıştır. Total skor ve ilgili uyku süresi, uykuya geçiş süresi, uyku ilacı kullanımı, sübjektif uyku kalitesi, uyku bozuklukları, gündüz disfonksiyonu ve habitüel uyku yeterliliği gibi 7 komponent 12 haftalık bir süreçte değerlendirilmiştir. Tedavi süresi sonunda her iki grup da önemli yan etkidenden bahsetmemiştir. Total ve detay skorlarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sadece uyku süresinde gruplar arasında anlamlıya yakın değişiklikler gözlenmiştir. 12 haftalık rezene tedavisi anlamlı olmayan küçük bir gelişme göstermiştir (Afiat ve ark. 2018).

2021 yılında menopozal semptomların tedavisinde *F. vulgare*'nin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirmek amacıyla bir sistematik review ve metaanaliz yapılmıştır. 14 veritabanı menopozal kadınlarda herhangi bir rezene tedavisiyle ilgili randomize kontrollü çalışmalar taranmıştır. 143 çalışmaya ulaşılmış ancak elemelerden sonra kriterlere uyan 7 çalışma bulunmuştur. İki rezenenin plasebo kontrollü çalışmasıdır; rezene plaseboya göre anlamlı etki göstermiştir. Diğer çalışmalarda seksüel fonksiyon, yaşam kalitesi ve psikolojik sağlık açısından rezene lehine bulgular saptanamamıştır. Çalışmalarda ciddi yan etki kaydedilmemiştir. Rezenenin menopozal semptomları tedavi edici etkisi kabul edilse de yaşam kalitesi ve psikolojik sağlığa etkileri berraklaşmamıştır (Lee ve ark. 2021).

4.18.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E tarafından kabul edilmiş endikasyonları öksürük, bronşit ve dispeptik şikayetlerdir. Dahilen uçucu yağı ve galenik preparatları kullanılmaktadır. Günlük uçucu yağ dozu 0,1– 0,6 mL'dir. En fazla 2 hafta kullanılabilir.

İnfüzyonu 1,5-2,5 g ezilmiş meyvanın üzerine 250 mL kaynar su eklenip 5-10 dakika beklenerek demlenmektedir. Günde 3 kez içilebilir (Gruenwald 2000; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Demirezer ve ark. 2020).

4.18.5. Yan etki ve uyarılar

Hafif gastrointestinal şikayetlere yol açabilmektedir. Ürtiker, halsizlik, baş ağrısı, ağız kuruluğu, taşikardi görülebilmektedir.

Anetol MSS'ni etkileyerek konvülsiyona yol açabileceğinden epileptik hastalarda yüksek dozlar sakıncalıdır. Anetole duyarlı kişilerin kullanmaması gerekmektedir. Gebe ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. 18 yaş altında kullanılmamalıdır. Oral

kontraseptif ve hormon preparatları ile dopaminerjik- antidopaminerjiklerle beraber kullanılmamalıdır. Hormona bağımlı kanser hastaları hekim bilgisi dahilinde kullanılmalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.18.6. Müstahzarlar

Eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Ameticol - badem, zencefil, rezene , kimyon yağı içeren bitkisel damla TEG, 30 mL şişe, AMETİS İLAÇ
2. Colistop - tıbbi nane, anason rezene yağı içeren sıvı TEG, 30mL şişe AKF İLAÇ
3. Dgolac - amber çiçeği rezene ve c vitamini içeren sıvı TEG, 50mL şişe , DGO İLAÇ
4. Enzitura - amilaz, proteaz, lipaz ve rezene ekstresi içeren TEG, 30 kapsül, GENVEON
5. Gazomix - zencefil, rezene, kimyon, dereotu ekstraktı içeren sıvı TEG, 45mL şişe, GÜNEY FARMA
6. Herbatinex- menengiç, rezene ve anason yağı içeren sıvı TEG, 10mL şişe AYMED
7. Hunily - zencefil, rezene, kimyon ekstraktı ve trunçgil bioflavonoidleri içeren sıvı TEG, 50mL şişe, TGUN PHARMA
8. Hyper flatuben drops - tatlı rezene , anason, frenk kimyonu meyveleri içeren damla TEG, 20mL şişe, ÖNER İLAÇ
9. Renudix - dereotu, kimyon, rezene, zencefil yağı içeren TEG, 100 mL şişe, BEKA PHARMA
10. Lactaplus - amber çiçeği, rezene içeren sıvı TEG, 100 mL şişe, BEKA PHARMA
11. Laxaquest- sinameki, rezene, embilika, halile ekstresi içeren TEG, 10/30 tablet, ALCHEM
12. Nadinight KİDS - rezene, kimyon dereotu, anason ve mayıs papatyası içeren sıvı TEG, 30mL şişe, PHARMA NADİN
13. Nutrigen - neowind rezene anason frenk kimyonu mayıs papatyası yağları ve e vitamini içeren TEG, 25mL şişe, VİVATİNEL
14. Plantus neo - dereotu, mayıs papatyası, rezene içeren TEG, 100 mL şişe, HAMDARD
15. Viostone - menengiç, tıbbi nane, biberiye, ökaliptus, gilaburu, rezene ve anason içeren 30 Kapsül, CORPUS İLAÇ
16. Zade vital - rezene yağı kapsül, 200/400 mg 25 kapsüller, HELVACIZADE
17. Zade vital - rezene yağı, cam şişe %100, 20/ 50 şişeler, HELVACIZADE

4.19. *Glycyrrhiza glabra* L.



Şekil 4-22: *G. glabra*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/b4aec62aa7d1916d554a02ea997036b6.jpg>

4.19.1. Halk arasında kullanım

İran’da gastrik ülser, hazımsızlık, duodenal ağrı, diyabet, intestinal ağrıda (Ghasemi ve ark. 2013), göğüs ağrısı, yorgunluk, kemik ağrısı (Dolatkhahi ve ark. 2014), mide ağrısı, hemoroit, karaciğer hastalıkları, kas spazmında (Ghorbani 2005), soğukalgınlığı, eklem ağrısı, kemik kırığında (Nasab ve Khosravi 2014), antienflamatuvar, antiviral, sedatif, ekspektoran ve sindirim sistemine tonik etkisinden dolayı (Mehrnia ve ark. 2021), Azarbeycan’da öksürük, bronşit, konstipasyon, gastrik ülser tedavisinde (Miraldi ve ark. 2001) kullanılmaktadır.

Fas’ta solunum ve sindirim sistemi hastalıklarında (Jamil ve Mostafa 2014); Ürdün’de mide yanması, öksürükte, ekspektoran ve kan temizleyici olarak (Lev ve Amar 2002) kullanımı kayıtlıdır.

İspanya’da antihipertansif ve mukolitik/ekspektoran olarak (Gras ve ark. 2018), konstipasyon ve soğuk algınlığına karşı (Benítez ve ark. 2010), Bosna Hersek’te konstipasyon (Šarić-Kundalić ve ark. 2010), Yunanistan’da diyabet, konstipasyon, allerji,

astım, soğuk algınlığı, pnömoni, artrit tedavisinde ve stimulan ve spazmolitik olarak (Hanlidou ve ark. 2004) kullanıldığı literatürde yazılıdır.

Meyan kökü göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, idrar arttırıcıdır. Meyan balı da göğüs yumuşatıcı etkisi yanında öksürük kesici ve yara iyileştiricidir (Baytop 1999).

Gastrointestinal sorunlarda (Burdur, Düzce, Çankırı, Sivas, Kilis, Şanlıurfa, Elazığ, Erzincan, Van ve Ağrı), bağırsak kurdu düşürmek için (Düzce) kullanıldığı bilinmektedir. Solunum sistemi hastalıkları, bronşit (Kahramanmaraş, Erzincan, Van), antitüssif ve ekspektoran olarak (Aydın, Ağrı, Çankırı, Erzincan, Van, Kilis) ve nefes darlığında (Sivas) yararlanılmaktadır. Adana'da böbrek iltihabında, Şanlıurfa'da böbrek taşı düşürmek için (var. *glabra*), kolikte ve diüretik olarak kullanımı kayıtlıdır. Bitlis'te kök dekoksasyonu diyabette şekeri düşürmek için, Elazığ'da kolesterolü düşürmek için, Şanlıurfa'da tansiyonu düşürmek için (*G. glabra* var. *glabra*) tercih edilmektedir. Iğdır'da şerbeti kanserde (var. *glabra*) ve epilepside sakinleştirici olarak tercih edilmektedir. Haricen yaprakları isilik tedavisinde ve allerjiye karşı (Batman), topraküstü kısımları *Malva neglecta* ve unla lapa yapıp yara tedavisinde (Iğdır), kök dekoksasyonu haricen ağız antiseptiği olarak (Tokat) ve hemoroitte (Aydın) faydalanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Çocuğu olmayan kadınlar yapraklarından hazırlanan dekoksasyon buharının üstüne oturtularak(Iğdır); *G. glabra* var. *glandulifera* toprakaltı kısımlardan hazırlanan dekoksasyon rahim ağzı kanserinde ve Milligan ve ark. 1999; Heyerick ve ark. 2006

4.19.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoidler (likurtin, likuritigenin, ramnolikirilin, glucolikiritin, şinpterokarpin) (Hayashi ve ark. 1998; Fukui ve ark. 1988)
- İzoflavonlar (glabridin, glabren, formonetin, daidzin, genistin, ononin, glabrizoflavon) (Rizzato ve ark. 2017; Kinoshita ve ark. 2005; Simmler ve ark. 2013)
- Triterpen saponinler (glisirizin/glisirizik asit, apioglisirizin, hidroksiglisirizin, raoglisirizin, likoris saponinler, uralsaponinler, glabosaponinler) (Yu ve ark. 2015; Rizzato ve ark. 2017; Albermann ve ark. 2010)
- Kumarinler (glisikumarin, likoarilkumarin, likopiranokumarin, glisirin, glisirol) (Wang ve ark. 2015)

- Fenolik bileşenler (isoanguston, likorifenon, kanzonol) (Ammosov ve Litvinenko 1995)
- Uçucu yağ (pentanol, tetrametilpirazin, heksanol, terpinen-4-ol, linalooloksit, geraniol, α -terpineol) (Chouitah v ark. 2011)
- Diğerleri (tanenler, fitosteroller (sitosterol and stigmasterol), vitaminler (B1, B2, B3, B5, E, and C) (Wang, ve ark. 2015; Siracusa ve ark. 2011; Hayashi ve ark. 2016; Erdoğan Orhanve Süntar 2021; Murray 2020)

4.19.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar (Akamatsu ve ark. 1991; Yu ve ark. 2015; Rackovave ark. 2007)
- Antiülser (Krausse ve ark. 2004; Bardhan ve ark. 1978; Van Marle ve ark. 1981)
- Spazmolitik (Sato ve ark. 2006)
- Antitussif (Kamei ve ark. 2003)
- Antioksidan (Hong ve ark. 2009; Vaya ve ark. 1997; Biondi ve ark. 2003)
- Pseudoaldosteron (El-Saber Batiha ve ark. 2020; Omar ve ark. 2012)
- Antibakteriyal, antiviral, antitrikomonas, antifungal (Asha ve ark. 2013; Chouitah ve ark. 2011; Gupta ve ark. 2008)
- Antimalaryal (Chen ve ark. 1994)
- Antikanser (Ali 2013; Lee ve ark. 2008; Deng ve ark. 2017)
- Hepatoprotektif (Sharma ve Agrawal 2017; Huo ve ark. 2011; Hajiaghamohammadi ve ark. 2012)
- Kardiyoprotektif (Ojha ve ark. 2013)
- Antiaterosklerotik (Fuhrman ve Aviram 2001; Grassi ve ark. 2010)
- Osteoprotektif (Choi 2011)
- Antiartritik (Choudhary ve ark. 2015)
- Antiallerjik (Kim ve ark. 2017; Shin ve ark. 2007)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Dhingra ve ark. 2004; Chakravarthi ve Avadhani 2013; Parle ve ark. 2004; Hasanein 2011)

- Antikonvulsif (Simmler ve ark. 2013)
- Sedatif (Jin ve ark. 2013; Hoffmann ve ark. 2016)
- Antidepressan (Dhingra ve Sharma 2006)
- Antidiyabetik (Takii ve ark. 2001; Wu ve ark. 2013)
- Hipolipidemik (Maurya ve ark. 2009)
- Antitrombotik (Mendes-Silva ve ark. 2003)
- İmmunomodülatör (Mitra Mazumder ve ark. 2012)
- Antinefritik (Sohn ve ark. 2003; Fukai ve ark. 2003; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Fenwick ve ark. 1990; Obolentseva ve ark. 1999; Pastorino ve ark. 2018)
- Östrojenik (Tamir ve ark. 2001; Sharma ve ark. 2012; Su Wei Poh ve ark. 2015; Somjen ve ark. 2004; Somjen ve ark. 2004; Tamir ve ark. 2001; Tamir ve ark. 2000; Tung ve ark. 2015)

2013 de yapılan *in vitro* bir çalışmada *Humulus lupulus* ve *Glycyrrhiza* türlerinin östrojenik aktivitesi östrojene yanıt veren endometrial kanser hücrelerinde, MCF-7 ve T47D hücrelerinde araştırılmış ve *G. glabra* östrojenik aktivitesi *H. Lupulusa* göre düşük bulunmuştur (Hajirahimkhan ve ark. 2013).

Menopozda kadınların yaşam kalitesini etkileyen vaginal atrofiye karşı *Glycyrrhiza glabra*'nın etkisini incelemek için randomize kontrollü bir çalışma yapılmış, 70 kadın rasgele iki grupta toplanarak 8 hafta boyunca tedavi grubuna vaginal meyan kremi uygulanırken diğer grup plasebo kullanılmıştır. Meyan kökü hidroalkol extresi %2 oranında vazelin, mineral yağı, asetilalkol, su ve benzilalkolden oluşan bir krem bazına karıştırılmıştır (Ahvaz Jundishapur Tıp Fakültesi eczanesinde). Başlangıçta vajinal matürasyon indeksi her iki grupta da normal sınırdan değilken 8 hafta sonra tedavi grubunda % 82,9' luk bir gelişme gözlenmiştir. Plasebo grubunda bu %11'de kalmıştır. Aynı zamanda vaginal mukus hücreleri de bazal hücrelerden intermediate ve süperfisyal hücrelere geçiş göstermiştir. pH seviyesi tedavi grubunda anlamlı olarak düşmüştür. Meyan vajinal kremin postmenopozal vajinal atrofide efektif olduğu sonucuna varılmıştır (Sadeghi ve ark. 2020).

Glycyrrhiza glabra 'nın sıcak basmalarına etkisini HRT ile karşılaştırmak için 1-5 yıl önce menopoza girmiş olan ve sıcak basması yakınması olan 60 kadınla bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar rasgele 2 gruba bölünerek 1. gruba günde 3 kez *Glycyrrhiza glabra*

içeren D-Reglice, 2. gruba 0,312 mg konjüge östrojen ve 2,5 mg medroksiprogesteron verilmiştir. Hastaların şikayetleri Kuppermann anketiyle tedaviden 1 hafta önce, ve sonrasında ise 1,2,3,4,6,8,10 ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. 2 grup arasında tedaviler istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir, *G.glabra* HRT kadar efektif bulunmuştur (Menati ve ark. 2010).

4.19.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Göğüs yumuşatıcı balgam söktürücü olarak öksürükte, hazımsızlık ve mide yanmasında kullanımı Komisyon E tarafından kabul edilmiştir (Blumental 1999).

Çay, yumuşak ekstre ve bal şeklinde dahilen kullanılmaktadır. İnfüzyon çayı 1,5-2 gr drog üstüne 150 mL kaynar su eklenerek 15-20 dakika demlenip süzülür. Günde 2 kez, hazımsızlıkta 4 kez içilmektedir. Dekoksiyon çayı 1,5- 2 gr drog üstüne 150 ml soğuk su eklenerek 30 dakika kaynatılır, süzülür. Günde 2 kez, hazımsızlıkta 4 kez içilmektedir. Yumuşak ekstre öksürük için 3: 1 su, tek doz 1,2-1,5 gr günde 3-4 kez; mide için 1: 0,5 su, tek doz 32 mg, günde 2-5 kez kullanılabilir. Meyan balı yapmak için kökleri suyu uçana dek kaynatılır, günde 0,5-1 gr kullanılmaktadır (Demirezer ve ark. 2020).

Günde 200-600 mg glisirizine eşdeğer 5-15 gr meyan kökü doz olarak kabul edilmiştir.

EMA'ya göre kuru köklerin 1-5 gramından hazırlanan infüzyon veya dekoksiyon halinde tüketilebilir. Dekoksiyon çayı yemekten sonra günde 1 fincan; damla günde 4 kere 25 damla alınabilir. Suyu hazırlanan yumuşak ya da kuru ekstreler halinde kullanılabilir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.19.5. Yan etki ve uyarılar

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. 4 yaş altına tavsiye edilmemektedir. Hazımsızlıkta en fazla 2, öksürükte 4 hafta kullanılmaktadır.

Hipertansiyon, ödem, hipokalemi gibi advers etkilere yol açabilmektedir. Uzun süre kullananlarda albüminüri veya hematüri görülebilmektedir. Günde 50-200gr dozda 75-540 mg gün gliseritinin aside eşdeğer doz kan basıncında anlamlı bir artışa sebep olabileceği için kalp, böbrek, diyabet ve hipertansiyon hastalarının kaçınması gerektiği önerilmektedir. Hafif östrojenik etkisinden dolayı hormon bağımlı kanser hastalarının kullanmaması önerilmektedir. Apandisit, barsak tıkanıklığı ve irrite bağırsak sendromunda kontrendikedir.

Kortikosteroidlerin atımını engellediği için beraber alınmamalıdır. Tansiyon düşürücü ilaçlar, kalp glikozitleri, laksatif, kinidin ve prokainamitle/antiaritmik beraber alınmamalıdır. Hormon preparatlarıyla etkileşime girebilmektedir. Antidiyabetik ilaçlarla etkileşime girebilmektedir. Metforminin maksimal plazma konsantrasyonuna erişmesini geciktirmektedir. İçerdiği kumarin bileşiği glisiröl, flukanozole beraber kullanıldığında sinerjik etkileşmeye yol açabilmektedir.

12 yaş altında günlük meyan kökü dozu 1,5-3 gr, meyan balı dozu 0,1-0,5 gr olmalıdır (Demirezer ve ark. 2020; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.19.6. Müstahzarlar

Eczanelerde satılan müstahzarları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Licorice meyan kökü kapsül, BİYO GIDA
2. Anzibel - meyanballı 20 pastil, NOBEL
3. Missdrops - meyanballı 12 pastil, NBT İLAÇ
4. Medipastil - zencefil, zerdeçal ve meyan kökü 24 pastil, ABAY PHARMA
5. Otacı - meyanballı bitkisel pastil, KURTSAN
6. Curena propolex - propolis, myan kökü ve C vitamini içeren sprey, 20 ml şişe, CURENA
7. Dr. Leo savevir - nar, çinko, meyankökü içeren takviye edici gıda, 20 ml şişe, CURAHEALTH
8. Fitomed Pro mun kekik ve meyan kökü ekstresi içeren takviye edici gıda, 60 kapsül, ENE FARMA
9. İmunol - zencefil, zerdeçal, meyan kökü, frenk üzümü, çinko ve vitamin içeren pastil, ORZAKS
10. Acospan - sıvı 100 ml TEG, 100 ml şişe, ACON İLAÇ
11. Aftasol - meyan kökü ekstreli sıvı karışım, 20 ml şişe, BERKO
12. Aftavit - meyan balı ekstraktı içeren sıvı takviye edici gıda, 20 ml şişe, HAVAN İLAÇ VE KİMYA
13. Tusibronx - gülhatmi, ıhlamur, meyan kökü ve sinirliot ekstraktlı bitkisel sıvı takviye edici gıda, 200ml şişe, ENSA MNS
14. Plantus menokap - keten ve meyan kökü içeren takviye edici gıda, 60 kapsül, HAMDARD

15. Plantus licorice - meyan kökü içeren takviye edici gıda 551 mg 60 kapsül, HAMDARD
16. Plantus Alpina - fesleğen, hünnap ve meyan kökü içeren takviye edici gıda, 100 ml şişe, HAMDARD
17. Plantus CLN - yulaf ve meyan kökü içeren takviye edici gıda, 60 kapsül, HAMDARD
18. Propoday - propolis ve meyan kökü içeren takviye edici gıda spre, 20 ml şişe, BEKA PHARMA

4.20. *Humulus lupulus* L.



Şekil 4-23: *H.lupulus*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/b4aec62aa7d1916d554a02ea997036b6.jpg>

4.20.1. Halk arasında kullanım

Kuzey Amerika yerlilerince sedatif, antiromatizmal, analjezik olarak ve üriner taş ve enfeksiyonlarda (Hamel ve ark.1975.), lapasını haricen pnömonide (Carr ve ark. 1945), intestinal ağrılarda (Bown ve ark. 2001)(Zanolli ve ark. 2008) yararlanılmaktadır.

Çin tıbbında insomnia, iştahsızlık ve hazımsızlıkta, şerbetçiotunun alkollü içecekleri cüzzam, verem, dizanteri, asbestozda (Blumental 1999), Hindistan da sinirsel gerginlik, baş ağrısı, hazımsızlıkta (Karnick 1994) kullanıldığı bildirilmiştir.

İtalya’da insomnia ve irritabilite (Di Novella ve ark. 2013); Estaonya’da insomnia (Söukand ve Kalle 2013); Romanya’da hipertansiyon tedavisinde (Söukand ve Pieroni 2016); Sırbistan’da sedatif olarak (Jarić ve ark. 2015); BosnaHersek’te üriner enflamasyonlar, insomnia, irritabilite (Šarić-Kundalić ve ark. 2011), kan hastalıkları (Saric-Kundalic ve ark. 2010), sinir sistemi hastalıkları tedavilerinde (Redzic 2007) kullanılmaktadır.

Yurdumuzda dahilen iştah açıcı, terletici, idrar arttırıcı (İzmir, Bilecik), sedatif, hipnotik olarak (İzmir, Balıkesir); haricen romatizma ağrısında (Sakarya) yararlanılmaktadır. İzmir’de topraküstü kısımlardan hazırlanan infüzyon dahilen cinsel istek azaltıcı ve erken boşalmayı önleme amaçlı kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.20.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu Yağ (mirsen, humulen, β -karyofillen, undekanon, asilfloroglusinollerin yıkım ürünü olan 2-metil-but-3-en-ol) (De Cooman ve ark. 1998; Roberts ve ark. 2004; Knobloch ve ark. 1982; James 2014)
- α - Asitleri (humulon, cohumulon, adhumulon)
- β - Asitleri (lupulon, kolupulon, adlupulon) (Hofte ve ark. 1998)
- Tanenler (oligomerik proantosiyanidinler) (Hayduck 1888; Verzele ve De Keukeleire 2013)
- Flavonoitler (prenilflavonoit:ksantohumol, prenilnaringenin) (De Keukeleire ve ark. 2001; Troninave ark. 2020; Kammlhuber 2006; Taylor ve ark. 2003; Li ve Deinzer 2006; Keukeleire ve ark. 2003; Milligan ve ark. 1999; Hänsel ve Schulz 1988; Tronina ve ark. 2020)

- Fenolik Asitler (ferulik, kafeik, klorojenik asitler) (Alonso-Esteban ve ark. 2019; Alonso-Esteban ve ark. 2021; Ferreira 2019; Stevens 1967; Gruenwald 2000; Langezaal 1993)

4.20.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar (Bohr ve ark. 2005)
- Antitümoral (Gerhauser ve ark. 2002)
- Antikonvülsan (Lee ve ark. 1993)
- Sedatif (Hänsel ve ark. 1980; Schiller ve ark. 2006)
- Antimikrobiyal (Langezaal ve ark. 1992)
- Stomaşik (Torosyan ve Mardzhanyan 1974)
- Antioksidan (Philips ve ark. 2017)
- Enzim inhibitör (Aydın ve ark. 2019)
- Östrojenik (Milligan ve ark. 1999; Heyerick ve ark. 2006; Overk ve ark. 2008; Chadwick ve ark. 2006; Miyamoto ve ark. 1998)

*H. lupulus*un metanol ekstresinin östrojenik etki gösterdiği her iki östrojen reseptörüne de bağlanması, Ishikawa (insan endometrial adenokarsinom epitel hücreleri) alkalinfosfataz aktivitesini indüklemesi, S30 (meme kanser hücreleri) hücrelerinde östrojen yolaklarını açmasıyla saptanmıştır (Liu ve ark. 2001). Benzer sonuçlar baska bir çalışmada da onaylanmıştır (Overk ve ark. 2005).

Yapılan klinik bir deneyde *H. lupulus* ekstresine hyaluronik asit, lipozomlar ve E vitamini karıştırılarak yapılan jelin ürogenital atrofi üzerine etkisi araştırılmış ve vajinal kurulukta anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ancak jelin diğer içeriklerinden dolayı şerbetçiotunun etkisinin ne oranda olduğunu belirlemek zor olmaktadır (Morali ve ark. 2006).

Postmenopozal kadınlarla yapılan çift körlü bir çalışmada 6 hafta boyunca standardize şerbetçiotu ekstresi olarak günlük 100 mg 8-prenilnaringenin verilen kadınlarda sıcak basması, terleme, insomnia, kalp çarpıntısı, irritabilite gibi menopozal semptomlarda azalma görülmüştür (Heyerick ve ark. 2006). Aynı araştırmacılar bu etkiyi plasebolu bir çalışmada da kaydetmişlerdir (Erkkola ve ark. 2010).

H.lupulus'un menopozal şikayetlere etkisini incelemek amacıyla 16 haftalık, randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 36 postmenopozal

kadın rasgele tedavi ve plasebo gruplarına bölünmüştür. 8 hafta boyunca bir grup *humulus* diğeri plasebo tablet kullanmış, ondan sonra gruplara tersi uygulanmıştır. Kupperman İndeksi, menopoz değerlendirme ölçeği ve multifaktöryel vizüel analog ölçeği ile veriler başlangıç aşamasında, 8 ve 16 hafta sonra değerlendirilmiştir. 8.haftanın sonunda tedavi ve plasebo gruplarında değerlendirme skorlarında başlangıca göre ve plasebo grupta hafifçe daha fazla olmak üzere düzelme saptanmıştır. 16. Haftada ise sadece plasebo sonrası aktif tedaviye geçen grupta düzelme görülmüştür (Erkkola ve ark. 2010).

H.lupulus'un seksüel davranışa etkisini incelemek amacıyla dişi farelerle *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Farelere ovariyektomiden sonra 1,5 g estradiol benzoat ve 500 g progesteron verilmiştir. Sonrasında oral gavajla kilo başına 5, 10 ve 25 mg *H.lupulus* karbondioksit ekstresi (Indena Spa, Milano İtalya) verilerek eş seçimi ve perseptivite açısından değerlendirilmiştir. En yüksek dozu alan farelerde eş seçimi stimulus ve reseptivite testinde proseptif davranışlar anlamlı olarak artmıştır. *H.lupulus*'un önceden hormon verilmiş farelerde seksüel motivasyonu arttırdığı gözlenmiştir (Di Viesti ve ark. 2011).

H.lupulus'un erken menopozal semptomlar ve sıcak basmalarına etkisini incelemek için randomize kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. 120 kadın rasgele iki gruba bölünerek 12 hafta boyunca ya *H.lupulus* ya da plasebo tablet kullandırılmıştır. *H.lupulus* tableti 100 µg aktif madde içeren 500 mg toz edilmiş çiçek salkımından oluşmaktadır. Erken menopoz semptomları Greene ölçeğiyle, sıcak basmaları tutulan günlüklerle başlangıçta, 4, 8 ve 12 hafta sonra değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda ortalama Greene skoru kontrol grubuna göre 4, 8 ve 12.haftalarda anlamlı şekilde düşük çıkmıştır; sıcak basmalarının sayısı da anlamlı düzeyde azalmıştır. *H.lupulus*'un erken menopozal semptomlar ve sıcak basmalarına etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Aghamiri ve ark. 2016).

4.20.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E tarafından kabul edilen endikasyonu sinirlilik ve insomniadır (Blumental 1999). Drog parçalanmış, toz edilmiş halde, infüzyon ya da dekoksasyon hazırlamak için kuru ekstre tozu halinde kullanılmaktadır. Dahilen ve haricen kullanım için sıvı ve katı preparatları bulunmaktadır. Genellikle başka sedatiflerle kombine preparatları vardır. Sıvı ekstre: 1:1 %45 etanol; tentür: 1:5 %60 etanolle hazırlanmaktadır.

Günlük dozu endikasyonların çoğuna göre tek seferde alınan 0.5 g 'dır. İnsomniada tek doz 1-2 g drog verilmektedir. Sıvı ekstre 0,5 - 2 ml tek doz; tentür 1 - 2 ml tek doz kullanılmaktadır. Çayı yatmadan önce 1 fincan içilmektedir.

Aynı endikasyon için homeopatik kullanımı da bulunmaktadır (Gruenwald 2000).

4.20.5. Yan etki ve uyarılar

Belirtilen terapötik dozlarda yan etkisi belirtilmemiştir. Taze bitkinin allerjik etkisi olabilmektedir, bu nadiren drogun tozuna karşı da gelişebilmektedir (Gruenwald 2000).

4.20.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Avicenna miforex; gümüş düğme, kedi otu, söğüt kabuğu, melisa, rezene, sarı kantaron, mayıs papatyası, ıhlamur, lavanta ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 kap, AKSU VİTAL
2. Avicenna rlx; melisa, sarı kantaron, mayıs papatyası, ıhlamur, lavanta ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 kap , AKSU VİTAL
3. Benosen ; valerian, l-theanine ve şerbetçiotu içeren TEG, 20 kap AKTİF FARMA MEDİKAL
4. Com vitexia; dong quai, damiana, black cohosh, vitex agnus castus, evening primrose, motherwort, siberian ginseng, epimedium sagittatum, red raspberry ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 kap, COM İLAÇ
5. Droos st.johns wort complex
6. Duofemix coated; vitamin, mineral, yonca, melisa ve şerbetçiotu içeren TEG, 56 tab, TANI MEDİKAL
7. Extrased ; passiflora, melissa, valerian, şerbetçiotu ekstreleri, B6 vit ve mg içeren TEG, 30 kap, VEFA İLAÇ
8. Menodaily ; çuha çiçeği, lepidyum, şerbetçiotu ekstreleri içeren TEG, 30 kap, OZEF PHARMA
9. Insotrench; 5 htp, passiflora, valerian, melisa, hayıt ve şerbetçiotu içeren TEG, 30 tab, PHARMARE
10. Lady ana; primroz, vitamn ve şerbetçiotu içeren TEG, 30 kap, EXELTİS
11. Melila damla; papatya, melisa, lavanta ve şerbetçiotu yağı, 20ml BERKO
12. Migral oral ; valerian, kekik, çıbanotu, melisa, sinameki, anason, ardıç, kişniş, menekşe, ve şerbetçiotu süspansiyon, 200 ml şişe, FUOMLİFE

13. Pharnax relax; B6, Mg, passiflora, melissa, valerian ve şerbetçiotu içeren TEG, 30 kap, PHARMAX İLAÇ
14. Premenol; vit, mineral, primroz, kırmızı yonca, cimicifuga, ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 tab, ORTHOGEN
15. Reminol; yulaf, ginseng, kuşkonmaz, turnera, meyan kökü, çin melek otu, aloë, havuç, keten tohumu, hayıt, kadınotu ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 kap, DK İLAÇ
16. Valerian plus; valerian, kantaron, melisa, anason, papatya, lavanta, sarımsak ve şerbetçiotu içeren TEG, 60 kap, SELMAKS
17. Valerian root with passion flower; valerian, passiflora, melisa ve şerbetçiotu, 450 mg, 100 kap, NAVİTA İLAÇ

4.21. *Hypericum perforatum* L.



Şekil 4-24: *H.perforatum*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/1ff775c9e7d1083f86bf6c6d5e7669cf.jpg>

4.21.1. Halk arasında kullanım

Hindistanda depresyon (Dutt ve ark. 2015) haricen yara yanık ve ülserde antiflojistik olarak, dahilen asteni, bronşit tedavisinde ve diuretik olarak (Kumar ve ark. 2015) kullanılmaktadır.

Akdeniz ülkelerinde Kıbrıs'ta cilt hastalıklarında, İtalya'da cilt ve solunum yolu, İspanya'da cilt, kardiyovasküler, sindirim ve lokomotor sistem hastalıklarında tercih edilmektedir (González-Tejero ve ark. 2008). Ayrıca Kıbrıs'ta dispepsi, duodenal ve gastrik ülser ve gastrit tedavisinde; sedatif olarak ve depresyon ve insomnia tedavisinde dahilen; hemostatik ve iyileştirici olarak haricen (Karousou ve Deirmentzoglou 2011); İtalya'da yağı ağrıya karşı, yaralarda, böcek sokmasında haricen, kan temizleyici olarak dekoksiyonu dahilen (Cornara ve ark. 2014); Sicilya'da yara, yanık, bere, kontüzyon tedavisinde (Tuttolomondo ve ark. 2014); Katalonya'da antiekimotik, antitoksik, antipiretik, yara iyileştirici olarak ve iritasyona karşı (Rigat ve ark. 2015); Sırbistan'da dahilen immün sistem güçlendiricisi ve stimulan olarak, peptik ülser tedavisinde, haricen enfekte yaraların tedavisinde, yara iyileştiricisi olarak (Zlatković ve ark. 2014); yara, yanık ve cilt problemlerinde (Šavikin ve ark. 2013); BosnaHersek'te: depresyon; gastrointestinal şikayetler; solunum enfeksiyonları; cilt şikayetlerinde, yara yanık tedavisinde ve hemoroitte (Savić ve ark. 2019); servikal yaralanmalar, boğaz enfeksiyonu, enuresis, böbrek taşı, yumurtalık iltihabı, serviks yarası, yaralar, artrit, romatizma, sırt ağrısı, bacak ödemi, vuruks, bere, osteoporoz, göz yaralanması, boğaz enflamasyonunda (Šarić-Kundalić ve ark. 2011) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır. Yunanistan'da diyare, dispepsi, mide ülseri tedavisinde ve spazmolitik olarak sindirim sistemi; depresyon, menopozal duygudurum şikayetleri, nevralsi tedavisinde ve sedatif olarak psikolojik şikayetler; bronşit, soğuk algınlığı gibi solunum yolu şikayetleri; yanıklar, cilt tümörleri tedavisinde ve antiseptik ve yara iyileştirici olarak cilt hastalıklarında olmak üzere geniş bir kullanım alanı bulmaktadır (Hanlidou ve ark. 2004).

Yurdumuzda kantaron dahilen sancı giderici, yatıştırıcı, kabız, kurt düşürücü, haricen antiseptik ve yara iyileştirici olarak, özellikle yanıklarda kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Ağrı, iştahsızlık, hazımsızlık, ülser, ishal, kabızlık gibi mide-bağırsak şikayetlerinde (Afyon, Ağrı, Amasya, Antalya, Balıkesir, Bilecik, Bingöl, Bursa, Çanakkale, Denizli, Erzincan, Iğdır, İstanbul, İzmir, Giresun, Kırklareli, Kahramanmaraş, Karaman, Kars, Kastamonu, Kırşehir, Kocaeli, Manisa, Mersin, Muğla, Nevşehir, Niğde, Sakarya, Siirt, Sivas, Tekirdağ, Tunceli, Uşak, Yalova); karaciğer hastalıkları ve sarılık tedavisinde (Iğdır, Siirt, Uşak) kullanımı bildirilmiştir. Öksürük/balgam, soğuk algınlığı, grip, farenjit, bronşit gibi solunum yolları hastalıklarında (Aydın, Balıkesir, Çanakkale,

Çankırı, Erzincan, Giresun, İstanbul, Kastamonu, Kırklareli, Mersin) ; nefes darlığında (Tekirdağ, Karaman, Trabzon) yararlanılmaktadır. Kalp-damar hastalıklarında, damar sertliğinde (Kırklareli, İzmir, Giresun, Nevşehir, Tunceli); şeker hastalığında (Balıkesir, İstanbul, Yalova, Manisa, Denizli, Muğla, Mersin, Giresun, Tunceli); hipertansiyon (Kırklareli, Balıkesir, Manisa, Mersin); haricen ve dahilen kanamaya karşı (Kırklareli); hemoroitte (İstanbul, Balıkesir, Manisa, Niğde, Mersin, Yozgat, Iğdır) kullanıldığı literatürde yazılıdır. Böbrek ve idrar yolu hastalıklarında ve enüreziste (Antalya, Çanakkale, Edirne, Giresun, Iğdır, Isparta, İstanbul, Kırklareli, Kocaeli, Mersin, Uşak); prostat hastalıklarında (Kırklareli, Denizli, Mersin) kullanıldığı saptanmıştır. Depresyon, uykusuzluk tedavisinde ve sakinleştirici olarak (Amasya, Balıkesir, Bursa, Edirne, Elazığ, Giresun, İzmir, Kahramanmaraş, Kırşehir, Manisa, Muğla, Rize, Uşak) kullanılmaktadır. Akciğer kanserinde (Kırklareli), boğaz kanserinde (İstanbul, Kocaeli, Yalova, Balıkesir); kuvvet verici olarak (Trabzon); ateş düşürücü olarak (İzmir); allerjide haricen (Yozgat) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

Yara /çatlak, kesik, yanıklarda, egzema ve mantar gibi cilt hastalıklarında (Afyon, Aydın, Balıkesir, Çanakkale, Denizli, Edirne, Elazığ, Giresun, İstanbul, İzmir, Kastamonu, Kahramanmaraş, Kırklareli, Kocaeli, Konya, Manisa, Mersin, Muğla, Nevşehir, Ordu, Rize, Sakarya, Trabzon, Tunceli, Uşak, Yalova) tercih edilmektedir. Kas ve eklem ağrısı ve romatizmada (Kırklareli, İstanbul, Çanakkale, Balıkesir, Muğla, Mersin); kulak ve boğaz ağrısı (Tekirdağ, Giresun); ağızyarası ve diş ağrısında haricen (Kırklareli, Tekirdağ), dişeti iltihabında dahilen (Giresun) kullanımı kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

Dismenore'de Çanakkale'de çiçekli dalların infüzyonu, Karaman'da topraküstü kısımların dekoksasyonu, kadın hastalıklarında Çanakkale'de yapraklarından hazırlanan dekoksasyonu sabahları aç karnına 1 çay bardağı içilmektedir (Tuzlacı 2016).

4.21.2. Kimyasal İçerik

- Naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin, izohiperisin, protohiperisin) (Kusari ve ark. 2015; Karioti ve Bilal 2010)
- Floroglusinoller (hiperforin, adhiperforin) (Bystrov ve ark. 1975; Maisenbacher, ve Kovar 1992; Beerhues 2006; Adam ve ark. 2002)
- Flavonoidler (kemferol, luteolin, kersetin, hiperozit, kersitrin, izokersitrin, rutin,

biapigenin, amentoflavon) (Stojanovic ve ark. 2013; Smelcerovic ve ark. 2006)

- Fenolik asitler (kafeik, klorojenik, p-kumarik, ferulik, vanilik asitler, p-hidroksibenzolen) (Tusevski ve ark. 2018)
- Uçucu yağ (α -pinen, β - pinen, α - tepineol, geraniol, mirsen, limonen, karyofillen, humulen) (Ghasemi Pirbalouti ve ark. 2014; Đorđević ve ark. 2015)
- Tanenler (Germ ve ark. 2010; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

4.21.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral) (Ghasemi Pirbalouti ve ark. 2014; Okmen ve Balpınar 2016; Lyles ve ark. 2017)
- Antifungal (Tocci ve ark. 2013; Maskovic ve ark. 2011)
- Antimalarial (Verotta ve ark. 2007)
- Antienflamatuvar (Bonaterra ve ark. 2018)
- Antinosiseptif (Galeotti ve ark. 2010; Galeotti ve ark. 2014)
- Antiülser (Sofi ve ark. 2020; Avcıoğlu 2019)
- Antitümöral (Kim ve ark. 2018; Valletta ve ark. 2018)
- Yara iyileştirici (Suntar ve ark. 2011; Süntar ve ark. 2010; Wolfle ve ark. 2014)
- Antioksidan (Menichini ve ark. 2013; Napolive ark. 2018; Maskovic ve ark. 2011; Sa´nchez-Reus ve ark. 2007)
- Enzim inhibitör (Keskin ve ark. 2017; Ozkan ve ark. 2018)
- Anksiyolitik (Kumar ve Singh 2007)
- Antidepresan (Chatterjee ve ark. 1998; Apaydin ve ark. 2016)
- Nöroprotektif (Oliveira ve ark. 2016)
- Bilişsel performansı artırıcı (Klusa ve ark. 2001)
- Antiparkinson (Kiasalari ve ark. 2016)
- Sedatif (Gîrzu ve ark. 1997; Rezaei ve ark. 2014)
- Antikonvülzan (Etemad ve ark. 2011)
- Antihiperglisemik (Arokiyaraj ve ark. 2011; Can ve ark. 2011)
- Hepatoprotektif (Bayramoglu ve ark. 2014; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

Bu çift körlü randomize klinik çalışmanın amacı meme kanseri geçirmiş olan hastalarda *H. perforatum* ekstresinin perimenopozal semptomlara ve hayat kalitesine

etkisini plaseboyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. 40- 65 yaşları arasında günde en az 3 sıcak basması atağı geçiren 74 kadın kadın iki gruba bölünerek 12 hafta boyunca tedavi grubuna günde 900 mg *H. perforatum* alkol ekstresi, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Kadınlar günlük tutarak semptomları ve deneyimlerini kaydetmişlerdir. MENQOL anketiyle yaşam kalitesi verileri alınmıştır. 12 hafta sonra tedavi grubundaki kadınların yaşam kalitesi anket skorunda plasebo gruba göre anlamlı düzelme, uyku problemlerinde anlamlı azalma, ancak sıcak basma skorunda anlamlı olmayan bir düzelme saptanmıştır (Al-Akoum ve ark. 2009).

Hypericum perforatum'un *Vitex agnus-castus*'la kombinasyonunun perimenopozal dönemde premenstrüel sendrom(PMS) benzeri şikayetlere etkisinin araştırıldığı çift körlü, randomize, plasebo kontrollü 16 hafta süreli klinik bir çalışma yapılmıştır. Perimenopozal dönemde görülen PMS benzeri semptomların verileri 4 haftalık intervallerle anketler yardımıyla anksiyete, depresyon, hidrasyon ve yeme isteği olarak 4 alt grupta toplanmıştır. *H. perforatum* 5400 mg kurutulmuş çiçek tozundan oluşan tableti standardize olarak 990 mg hiperisin, 9 mg hiperforin ve 18 mg flavonoit glikozitleri içermektedir. Günde 3 kez alınmaktadır. *V. agnus-castus* tableti 1000 mg kuru meyva tozu içermektedir. Veriler yeterli olmadığından standardize değildir. Günlük dozu 3 tablet halinde alınmaktadır. (MediHerb Australia'da üretilmiştir.) Tedavi grubuna günde 2 kez olmak üzere bitkisel ekstre verilirken kontrol grubuna plasebo verilmiştir. 16 haftanın sonunda tedavi grubu semptomlar açısından kontrol grubuna oranla anlamlı düzelme göstermiştir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da bu bitkisel kombinasyonun perimenopozal PMS tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (van Die ve ark. 2009).

H. perforatum'un menopozal sıcak basmalarına etkisini araştırmak amacıyla plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 100 kadın 8 hafta süresince *H. perforatum* ya da plasebo ile tedavi edilmiş, klimakterik şikayetler Blatt-Kupperman anketiyle 2 kere değerlendirilmiştir. 8 hafta sonunda hem tedavi grubunda hem de plasebo grupta şikayetlerde düzelmeler gözlenmişse de sıcak basması şiddeti, süresi ve frekansındaki düzelme tedavi grubunda 8.haftada özellikle plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı hale gelmektedir. *H. perforatum* menopozal vazomotor semptomlarda efektif bir tedavi alternatifi olabilecektir (Abdali ve ark. 2010).

H.perforatum ve *Passiflora* türlerinin menopozal semptomlara etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için klinik bir çalışma yapılmıştır. 59 menopozal kadının 30'u *H. Perforatum*, 29'u *Passiflora* grubuna ayrılmıştır: *H. perforatum* tableti 160 mg efervesan tablet (Goldaroo Company tarafından üretilmiştir) günde 3 kez, *Passiflora* ise sıvı halde 30 mg damla, (Iran Daroo Company tarafından üretilmiştir) günde 3 kez 10 damla+ yatmadan önce 30 damla alınmaktadır. İstenilen bilgiler mülakat, kişisel özellikler anketi ve menopoz için Cooperman's anketiyle başlangıçta, 3. ve 6.haftada derlenmiştir. 6. haftanın sonunda her iki tedavi grubunda da menopoz semptomlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Buna ek olarak iki grup menopoz semptom skorları arasında anlamlı fark görülmemiş olup her iki bitki de menopozal semptomları eşit düzeyde etkilemiştir. Bu sonuçlara göre *H.perforatum* ve *Passiflora* türlerinin vazomotor semptomlar, insomnia, depresyon, baş ağrısı gibi erken menopoz semptomlarını tedavi etmek için alternatif olabilecekleri belirtilmiştir (Fahami ve ark. 2010).

Hypericum perforatum, *Cimicifuga racemosa*, *Vitex agnus- castus* bitkilerinin monoterapi ya da kombinasyon olarak uygulanmasının menopozal vazomotor, genital ve psikolojik semptomlara etkileri sistematik bir review'da araştırılmıştır. EMBASE, OVID ve PubMed veritabanlarında “vasomotor symptoms, hot flashes, vaginal atrophy, psychological problems, endometrium, sleep, concentration, cognition, black cohosh, *Cimicifuga*, *Agnus castus*, chasteberry, chaste tree, monk's pepper ve menopause” anahtar kelimeleri ile randomize kontrollü çalışmalar taranmıştır. *C. racemosa* vs. plasebo kontrollü çalışmaların çoğu *C. racemosa*'nın klimakterik semptomlara anlamlı etki yaptığını belgeleyememiştir. *H. perforatum* ve *C. racemosa* kombinasyonlarıyla yapılan çalışmalarda klimakterik şikayetlerde plaseboya göre bazı gelişmeler gösterilmiştir. Bazı çalışmalar ise *C. racemosa* ve HRT arasında anlamlı fark olduğunu gösterememektedir. *H. perforatum* ve *V.agnus- castus* kombinasyonunun klimakterik şikayetlerin tedavisinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Sonuçta *C. racemosa*, *H. perforatum* ve *Vitex agnus- castus* monoterapileri plasebodan daha etkin bulunmamıştır. *H. perforatum* / *C. racemosa* kombinasyonunun klimakterik şikayetlere pozitif etkisi gösterilmiştir (Laakmann ve ark. 2012).

Hypericum perforatum L.'in ya da kombinasyonlarının ve plasebonun menopozal kadınlardaki etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırmak amacıyla bir metaanaliz

yapılmıştır. Pubmed, Cochrane Library, Embase ve Web of Science veritabanları kullanılmıştır. *Hypericum perforatum* ekstreleri ve başka bitkilerle kombinasyonlarının menopoz tedavisinde plaseboya oranla anlamlı şekilde daha etkili oldukları sonucuna varılmıştır. Yan etkilere *H.perforatum* tedavilerinde %17, 4, plasebo gruplarında ise % 15,4 oranında rastlanmıştır (Liu ve ark. 2014).

Hypericum perforatum ve *Linum usitatissimum*'un menopozal kadınlarda sıcak basmaları, vajinal atrofi ve östrojene bağımlı kanserler üzerine etkisini araştırmak üzere bir metaanaliz yapılmıştır. MEDLINE, Scopus ve the Cochrane Central Register veritabanlarında “menopause, *H. perforatum* ve *L. usitasissimum*, flaxseed” anahtar kelimeleriyle sadece randomize kontrollü çalışmalar taranmıştır. Kriterlere uyan 9 çalışma bulunmuştur. Bu verilere dayanarak keten tohumunun sıcak basmaları şiddet ve frekansına faydalı etkilerinin olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Keten tohumunun östrojenik etki göstermekle beraber bu etkinin kansere karşı koruyucu ya da kanseri tetikleyici olduğu berraklaşmamıştır. Keten tohumunun vajinal atrofiyi hafiflettiği savı değişken verilerden dolayı kesin değildir. Bir çalışmada *Vitex agnus-castus* ve *H. perforatum* sıcak basması sıklığı benzer şekilde azalma göstermiştir. Yapılan sistematik review'a göre *H.perforatum* ve *L.usitatissimum*'un vazomotor semptomlara olumlu etkisi ancak beraber kullanıldıklarında görülmektedir (Ghazanfarpour ve ark. 2016).

8 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada *Hypericum perforatum* ve *Foeniculum vulgare*'nin klimakterik semptomlara ve menopozal seksüel fonksiyona etkisi araştırılmıştır. İki bitki de plaseboya göre menopozal semptomları anlamlı şekilde azaltmıştır (Abdali ve ark. 2016).

Hypericum perforatum'un postmenopozal kadınlarda sıcak basması, menopozal semptomlar ve depresyon üzerine etkisini araştırmak için yapılan randomize kontrollü çalışmada 45–60 yaş arasında 80 menopozal kadın rasgele iki gruba bölünmüş, 2 ay boyunca tedavi grubuna günde 3 kez 0.990 mg *H. perforatum* ekstresi içeren 270–330 µg *H. perforatum* tableti (Gole Darou Company, Isfahan, İran da üretilmiştir), kontrol grubuna ise plasebo tablet verilmiştir. Veriler sosyodemografik bir anket ve modifiye Kupperman indeksi ile deney başlamadan önce ve 2, 4, 6 ve 8. haftalarda toplanmıştır. Hamilton depresyon değerlendirme skoru deney öncesinde ve 8.haftada kullanılmıştır. Her gruptan 5er kişi deneyi çeşitli nedenlerle terketmiştir. *H.perforatum* grubunda kontrol

grubuna göre sıcak basmalarının frekans ve şiddeti ile Kupperman değerlendirme skorunda anlamlı düşüş kaydedilmiş, buna ek olarak depresyon yoğunluğunda da anlamlı azalma görülmüştür. Tedavi grubunda kadınların %80'i depresyonundan kurtulmuşken bu oran kontrol grubunda sadece % 5,7 de kalmıştır (Eatmadnia ve ark. 2019).

4.21.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E tarafından kabul edilmiş endikasyonları anksiyete, depresyon, cilt enflamasyonları, künt yaralanmalar, yaralar ve yanıklardır (Blumenthal 1999) EMA'ye göre toz drogdan hazırlanan çay ve drogun farklı oranlarda alkol ve sabit yağ ile hazırlanan kuru, sıvı ekstraktları, tentürleri ve maseratlarının antidepresan, antiülserojenik ve yara iyileştirici amaçlı kullanımı bulunmaktadır.

Antidepresan aktivite için % 0,3 hiperisin üzerinden standardize edilmiş 300 mg ekstre günde 3 kez, 4-6 hafta boyunca kullanılmalıdır. 6 haftadan fazla kullanılması önerilmemektedir. 1:1 oranında hazırlanmış %25 etanollü sıvı ekstresi ve %45 etanollü tentürü 2-4 mL olmak üzere günde 3 kez kullanılmalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Gruenwald 2000).

4.21.5. Yan etki ve uyarılar

Bitkinin tanen içeriği kabızlık, şişkinlik gibi hafif gastrointestinal yakınmalara yol açabilmektedir. Fotosensibilite riski nedeniyle hassas ciltlerde preparatı aldıktan sonra doğrudan güneş ışığına maruz kalınmamalıdır. İlaç metabolizmasından sorumlu karaciğer enzimlerini etkilediği için siklosporin, digoksin, teofilin, varfarin, fenpropion, oral kontraseptifler, antineoplastikler, antikolinesterazlar ve betablokerlerin konsantrasyonunu düşürebilmekte, MAOI antidepresanların etkisini potansiyalize edebilmektedir. Gebe ve emziren kadınlar, 12 yaş altı çocuklar tedbir olarak kullanmamalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Gruenwald 2000).

4.21.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparatı olmamasına rağmen eczanelerde çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır (Üstünes 2022):

1. Avicenna - sarı kantaron ekstresi içeren TEG, 60 kapsül, HEKİMCE PHARMA
2. NONDO - sarı kantaron, çarkıfelek ve kedioyu içeren TEG, 60 kapsül, NONDO
3. içeren TEG, 60 kapsül, HAMDARD

4. Silver shell femira - sarı kantaron ekstresi, lepidyum, kırmızı yonca,soya izoflavonları ve simisifuga içeren TEG, 30 kapsül, SILVER SHELL
5. Solgar standardize - sarı kantaron topraküstü ekstresi içeren TEG, 175 mg 60 kapsül, SOLGAR
6. Ulcon - sarı kantaron ve kudret narı yağı içeren sıvı TEG, 100 mL şişe, VALENTİS
7. Zade vital sarı kantaron yağı , 400 mg 25 kapsül, HELVACIZADE
8. Zade vital sarı kantaron yağı %100, 50/100/ 200 mL şişeler, HELVACIZADE
9. New life- sarı kantaron, 300 mg 40 kapsül, SİFAR

4.22. *Lepidium sativum* L.



Şekil 4-25: *L.sativum*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/22c676b70c83b375c477bd1ff150e8cf.jpg>

4.22.1. Halk arasında kullanım

Mauritius'ta hıçkırık, diyare, antepartum bel ağrısı, abdominal ödem (Suroowan, ve ark. 2019); Libya'da öksürük solunum yolu hastalıkları ekspektoran olarak, anemi,

böbrek taşı (El-Mokasabi ve ark. 2018); Fas'ta antipiretik, analjezik ve antienflamatuvar olarak (Teixidor-Toneu ve ark. 2016); Cezayir'de solunum yolu hastalıklarında (Benarba ve ark. 2015); Hindistan'da doğum sancısında (Silambarasan ve Ayyanar 2015). İran'da iştah açıcı, laksatif ve anthelmentik olarak ve boğaz ağrısında (Amiri ve Joharchi 2013); ekspektoran, emmenagog, galaktagog, diüretik olarak ve böbrek taşı (Mehrnia ve ark. 2021); afrodizyak, abortif ve adet düzenleyici olarak (Sadeghi ve Mahmood 2014); Pakistan'da bağırsak hastalıklarında (Ali ve Qaiser 2009).

Yurdumuzda Aydın Koçarlı'da karaciğer, safra hastalıkları ve kansızlığa karşı, sarılıkta ve kansızlıkta ve diüretik olarak İzmir'de, iştah açıcı ve hazmettirici olarak (İzmir, Uşak, Afyon, İstanbul, Gaziantep ve Kilis'te) kullanılmaktadır. Soğuk algınlığı, grip, nezle farenjit gibi şikayetlerde (İzmir); böbrek taşı ve idrar yolu hastalıklarında (İzmir ve İç Anadolu); baş ağrısında (İç Anadolu); kuvvet verici olarak (Uşak) ve guatr tedavisinde (Çanakkale, Muğla, Iğdır) yararlanılmaktadır. Haricen yara, çıban (Bingöl, Erzurum, Van), cilt hastalıkları (Uşak) ve saç dökülmesinde (Muğla) kullanımı saptanmıştır (Tuzlacı 2016).

Uşak'ta taze yaprakların çiğ veya salata halinde yenerek cinsel gücü arttırıcı olarak kullanıldığı kayıtlıdır (Deniz ve ark. 2010).

4.22.2. Kimyasal İçerik

- Glukozinolatlar (glukotropaeolin, benzilizotiosiyanat, benzilsiyanit, 3-fenilpropionitril, benzaldehit) (Radwan ve ark. 2007)
- Askorbik asit
- Karoten
- α - tokoferoller (Zia-Ul-Haq ve ark. 2012)
- Kükürbitasinler (Mashela 2020)
- Kardiyak steroidler (kardenolit)
- Alkaloidler (dimerik imidazol alkaloidleri: lepidinler, monomerik alkaloidler: semilepidinoidler) (Shukla ve ark. 2011; Maier ve ark. 1998)
- Fitosteroller (sitosterol, kampesterol, avenasterol, kolesterol, stigmatsterol dihidrolanosterol, β -amirin) (Nathawat ve ark. 2015)
- Flavonoidler (dihidroksitetrametoksiflavon, kersetin, kemferol ve glukozitleri, apigenin) (Agarwal ve Verma 2011; Sakran ve ark. 2014; Kassem ve ark. 2020)
- Fenolik asitler (sinapik, ürik asitler) (Zia-Ul-Haq ve ark. 2012)

- Yağ asitleri (a-linolenik asit , oleik ve linoleik, gondoik, palmitik asitler) d- tocopherol (Kumar ve ark. 2020; Zia-Ul-Haq ve ark. 2012)
- Uçucu yağ (neral, sitral, linalool, karvon, linalilasetat, geraniol, terpinilformat, eugenol, geranilasetat, metilöjenol,azulen, karyofillen, benzenedicarboksilikasit) (Shah ve ark. 2021)
- Kardiyotonik glikozitler
-
- Saponinler (Painuli ve ark. 2022)
- Diğerleri (karbohidrat, protein, aminoasitler, musilaJ, resinler, mineral, vitamin) (Golkar ve ark. 2019; Zia-Ul-Haq ve ark. 2012; Ait-Yahia ve ark. 2018; Al-Snafi 2019; Westphal 2017)

4.22.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal Antibakteriyal (Adam ve ark. 2011; El-Haggar ve ark. 2021; Gruenwald 2000)
- Antidiyabetik (Attia ve ark. 2019; Eddouks ve ark. 2005)
- Antioksidan (Agarwal ve Verma 2011; Sat ve ark. 2013; Malar ve ark. 2014)
- Antikanser (Mahassni ve Al-Reemi 2013; Selek ve ark. 2018)
- Antienflamatuvar (Alqahtani ve ark. 2019)
- Analjezik (Shukla ve ark. 2011; Özdemir ve ark. 2015)
- Antipiretik (Al-Yahya ve ark. 1994)
- Kardiyoprotektif (Mohamed ve Safwat 2016)
- Hipolipidemik (Shukla ve ark. 2015)
- MSS depresan (Shukla ve ark. 2011)
- Galaktagok (Kumar ve ark. 2011)
- Abortif (Nath ve ark. 1992)
- Sperm sayısını arttırıcı ve afrodizyak (Naji ve Abood 2013a; Naji ve Abood 2013b; Mali ve ark. 2007)
- Fertiliteyi arttırıcı (Abdella ve Khalifah 2021; Kamani ve ark. 2017; Victoria ve ark. 2020)
- Laksatif (Najeeb ve ark. 2011)
- Antihipertansif (Maghrani ve ark. 2005)

- Diüretik (Patel ve ark. 2009)
- Nefroprotektif (Yadav ve ark. 2009)
- Osteoprotektif (Abdallah ve ark. 2020; El-Haroun ve ark. 2020; Abdul-Jabbar ve Mohammed 2021)
- Bronkodilatatif (Mali ve ark. 2008; Paranjape ve Mehta 2006)
- Antidiyareik (Rehman ve ark. 2012; Manohar ve ark. 2009)
- Antispazmodik (Gilani ve ark. 2013; Al-Snafi 2019; Hekmatshoar ve ark. 2021)

Genitoüriner sendrom

Lepidium sativum'un postmenopozal genitoüriner atrofiye (mesane yapısı özelinde) etkisini araştırmak amacıyla albino farelerle bir çalışma yapılmıştır. 30 fare 3 gruba ayrılmış ilk gruba her hangi bir tedavi ya da girişim uygulanmamıştır. 20 fare ovariyektomize edilmiş 10 tanesine tedavi uygulanmamış, 3.grup 10 fareye ise kilo başına 20 mg *Lepidium sativum* sulu ekstresi 3 hafta boyunca gastrik gavajla verilmiştir. Histolojik, morfometrik ve immunohistokimyasal tetkikler yapılmıştır. 2. Grup farenin hematoksilin-eozinle boyanan mesane preparatlarında ürotelyumda ayrılma ve kopmalar, apoptoz belirtileri ve interselüler aralıkta genişleme saptanmıştır. Kas lifleri soluk boyanmış, desmin liflerin oranında anlamlı azalma, kollajen liflerde anlamlı artış, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür. Ama 3. grupta 2 gruba göre ürotelyum daha iyi korunmuş, kollajen lifler daha az, desmin daha fazla olarak gözlenmiştir. *Lepidium sativum* ovariyektomize farelerin mesane mukoza ve düz kasında olumlu etki göstermiştir (Ramadan ve Al-Hekry 2013).

Hipofiz hormonları

32 dişi Sprague-Dawley faresi ovariyektomize edildikten 10 gün sonra tüm farelere 3 gün boyunca 10 µg/0.2 mL 17β –estradiol enjekte edilmiştir. 4. gün saat 08.00da 16 fareye intraperitoneal olarak kilo başına 40 mg *L. sativum* tohumlarının sulu ekstresi enjekte edilirken diğer 16 tanesine aynı miktarda tuzlu su verilmiştir. Saat 10.00da iki gruptan da 8'er fareye subkutan olarak 0.2 mL mısır yağı verilmiştir. Geriye kalan 16 fareye subkutan olarak 2.5 mg/0.2 mL progesteron enjekte edilmiştir. Saat 13.00 de fareler feda edilerek hipotalamus ve hipofiz bezlerinde GnRH, LH ve FSH konsantrasyonlarına bakılmış gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. *L.sativum* ve progesteron alan farelerde önceden önemli olmayan bir GnRH yükselmesi

gözlenmiştir. Progesteron LH ortalama sekresyonunu azaltmıştır. GnRH' nın LH ya da FSH üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir. GnRH, LH ve FSH total salgılanmasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Westphal 2017).

Lepidium sativum tohum tozunun tavşanların diyetine eklenmesinin büyüme performansı ve gonadotropin salgılanmasına etkisini araştırmak amacıyla ovariyektomize ve E2 implante edilmiş çinçilla tavşanlarıyla bir deney yapılmıştır. Tavşanlar biri kontrol olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunun diyetine hiç toz eklenmemiştir. Tedavi gruplarına 3 hafta boyunca %5 düşük doz, % 7 orta doz ve % 10 yüksek doz oranında *L.sativum* katılmıştır. Tavşanların her hafta kiloları ve aldıkları yem miktarı kaydedilmiştir. 3 hafta sonra 2.5 µg GnRH enjeksiyonunu takiben kan FSH ve LH düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubuna göre tedavi gruplarındaki tavşanların yem alma miktarı anlamlı düzeyde artmış olsa da kilolarındaki artış anlamlı düzeyde değildir. Kan LH düzeyi düşük ve orta dozlarda artmış, yüksek dozda azalmıştır. FSH düzeyleri dozdan bağımsız olarak yükselmiştir. *Lepidium sativum* gonadotropik hormonları yükseltmiştir. Bu etkinin *L. sativum* tohum fitosterollerinin östrojen reseptörlerinde agonistik etki yapması sonucu olduğu düşünülmektedir (Imade ve ark. 2018).

4.22.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu yoktur.

Geleneksel kullanımı için taze bitkiden galenik preparatlar hazırlanmaktadır (Gruenwald 2000).

4.22.5. Yan etki ve uyarılar

Terapötik dozlarda yan etki bildirilmemiştir. İçeriğindeki hardal yağı yüksek dozda ciltte büller ve nekrotik lezyonlara yol açabilmektedir (Gruenwald 2000).

4.22.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatı yoktur.

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları *Lepidium meyenii*(maça) türüne aittir:

Antulus tb, Brugge Inofertil poşet, DR. Henri Optifert poşet, DR.Leo Man kapsül, Eurho vital macavit kapseln, Forthe Mens kap, İnventa Fert women/men kapsül, Menodaily tablet, Natrol Macarol kapsül, Nondo tablet, Opstravent kapsül, Prolevit kapsül, Sanfra macador kapsül, Synfix maca max tablet, Tribac kapsül, Valency Up poşet, Voonka kollajen active men tb. (Üstünes 2022).

4.23. *Medicago sativa* L.



Şekil 4-26: *M.sativa*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/7c43b1cb2fabae10bd0976091886549c.jpg>

4.23.1. Halk arasında kullanımı

Zengin vitamin ve mineral içeriğinden dolayı ayurvedik ve homeopatik tıpta MSS hastalıklarında kullanılmaktadır (WHO 1999) Çin tıbbında 6.yüzyıldan beri böbrek taşı, ateş, dizüri, ödem, sindirim sistemi hastalıkları tedavisinde, ayurvedik tıpta mide ülseri, artrit ve sıvı retansiyonunda kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

Meksika’da hafızaya iyi geldiği, kas ağrısı, böbrek ağrısı, cilt döküntüleri ve enflamasyonda kullanıldığı (Michael ve ark. 2007; DerMarderosian ve ark. 2005) ve Bolivya’da diüretik, böbrek mesane hastalıkları, akciğer hastalıkları tedavisinde (Macía 2005); Güney Afrika’da diyabette kullanıldığı saptanmıştır (Gray ve Flatt 1997).

Irak’ta artrit tedavisinde yararlanılmaktadır (Inamul 2004; Michael ve ark. 2007).

Fitoöstrojen içeriğinden dolayı adet düzensizlikleri, menopozal semptomlar ve anne sütünü arttırmak için (İspanya, İtalya ve Bolivya’da) kullanılmaktadır (Mielmann 2013); İspanya’da hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipertansiyon, karaciğer ve böbrek hastalığı (Benítez ve ark. 2010), İtalya’da galaktagok olarak (Guarrera ve ark. 2005) yararlanılmaktadır.

Ülkemizde karayonca olarak adlandırılan bitki geleneksel olarak cilt hastalıklarında tercih edilmektedir. Taze bitki ezilip lapa halinde haricen apse tedavisinde ve kan dindirici olarak (Hakkari, Iğdır) uygulanmaktadır (Kaval ve ark. 2014; Bati 2018; Altundağa ve Öztürk 2011; Tuzlacı 2016).

Hiperkolesterolemi, menopoz sıkıntısında, artrit ve skorbütte, diüretik ve kardiyotonik olarak da kullanımı bildirilmiştir (Demirezer ve ark. 2020).

4.23.2. Kimyasal İçerik

- Triterpen saponinler (soyasapogenoller ve türevleri, hederagenin ve türevleri, medikagenik asit ve türevleri) (Li ve ark. 2020; Massiot ve ark. 1991)
- Pterokarpanlar (medikarpin, millepurpan)
- Uçucu yağ (limonen, linalol, transosimen, furanoitler, benzaldehit, butanol, heksanol, oktanol, heksanal)
- Flavonoitler (likuritigenin, daidzein, genistein, formononetin, biyokanın, irilon, kumestrol, kaşikosin, pratesein, alfalon, irsolidon, afrormosin, naringenin, vestiton, kemferol, kersetin, mirsetin, larisitrin, apigenin, luteolin, krizoeriyol, vestitol, sativan, auron, hispidon) (Rafińska ve ark. 2017; Stochmal ve ark. 2001; Stochmal ve ark. 2001; Rodrigues ve ark. 2014; Stochmal ve ark. 2001)
- Kumestrol (lusernol, sativoltrifoliol, mediakarpin) (Bickoff ve ark. 1960)
- Kumarinler (mirselinol, skopoletin, eskuletin, psöralidin)
- Fenolik asitler (malik, maleik, malonik, laurik, miristik, okzalik, palmitik, kinik asitler) (Orr ve ark. 1993; Dutu ve ark. 2002)
- Steroller (kampesterol, sikloartenol, beta sitosterol, stigmasterol, spinasterol)
- Alkaloidler (kanavanin, stakidrin, trigonellin, asparajin)
- Tanenler

- Polisakkaritler (Liu ve ark. 2020)
- Diğerleri: (Vitaminler (A, B, C, E, K) (Gupta ve ark. 1981); Mineraller (kalsiyum, fosfor, demir, manganez ve potasyum); Aminoasitler (medikanin, lizin, arginin, histidin, tirozin, fenilalanin, metiyonin, aspartik asit, glutamik asit, asparagin, serin, alanin, treonin), (Fushiya ve ark. 1984) doymuş yağ, enzimler (izoflavon reduktaz, vestiton reduktaz, iminopeptidaz, aminopeptidaz) (Demirezer ve ark. 2017; Bora ve Sharma 2011; Aldo ve Luciano 1997)

4.23.3. Biyolojik Aktivite

- Hipoglisemik (Gray ve Flatt 1997)
- Hipokolesterolemik (Seida ve ark. 2015; Malinow ve ark. 1977)
- Antiaterosklerotik (Seida ve ark. 2015; Malinow ve ark. 1978; Cookson ve Fedoroff 1968)
- Antimikrobiyal (medikagenik asitten ileri gelir, *in vitro*) (Doss ve ark. 2011)
- Antifungal (Jurzysta ve Waller 1996)
- İmmunostimulan
- Antimitotik
- Antioksidan (Bora ve Sharma 2011)
- Enzim inhibitor (Liu ve ark. 2020)
- Hepatoprotektif (Kolivand ve ark. 2020)
- Serebroprotektif (Bora ve Sharma 2011)
- Antienflamatuvar (Chen ve ark. 2015)
- Anksiyolitik (Bora ve Sharma 2012)
- Östrojenik etki (Seguin ve ark. 2004)

In vitro çalışmalarda metanol ekstresi anlamlı östrojenik etki göstermiştir. *M.sativa* sürgünlerinden hazırlanan metanollü ekstrenin östrojenik etkisi değişik konsantrasyonlarda MCF-7 hücre dizileri (östrojene bağımlı meme kanseri hücreleri) üstünde araştırılmıştır. Ekstrenin α - östrojen reseptörlerine (ER α) bağlanmadığı, Er β 'ya bağlanması için de 1c50 değerinin 198 mikrogram/ mL olduğu saptanmıştır. Drog hücrelerin büyümesine ve proliferasyonuna yol açarak östrojenik etki göstermiştir. Bu etki 100 mikrog/mL konsantrasyonda %100 olarak bulunmuştur (Boué ve Wiese 2003).

In vivo çalışmalarda *M.sativa* sürgünlerinden hazırlanan ekstrenin dişi sıçanlarda vücut ve organ ağırlığı, serum östrojen, progesteron ve total kolesterol düzeyi ile karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara 22 gün boyunca 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozunda bitkinin metanol ekstresi oral olarak verilmiştir. Düşük doz alan sıçanlarda vücut ağırlığı kontrol grubuna göre düşük, yüksek doz alanlarda ise yüksek bulunmuştur. Hem düşük hem de yüksek doz alan sıçanların yumurtalık ağırlığının arttığı, rahim ağırlığının yüksek doz alan sıçanlarda arttığı, serum progesteron düzeyinin yükseldiği; serum toplam protein miktarının artıp serum kolesterol seviyesinin düştüğü; ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (Ahmad ve Rahman 2013).

Klinik çalışmalar *M.sativa* yaprak ekstresinin nörovegetatif menopoz semptomların tedavisinde kullanılabileceği göstermiştir. *M.sativa* ve *Salvia officinalis* bitkilerinin yaprak ekstresi verilen 30 kadının 20'sinde sıcak basması ve gece terlemelerinin tamamen geçtiği gözlenmiştir. 4 kadında anlamlı düzelme gözlenirken 6'sında semptomlarda azalma olmuştur. Prolaktin ve TSH kan düzeyinde anlamlı bir yükselme gözlenirken östradiyol, LH, FSH, TSH ve prolaktin bazal seviyeleri değişmemiştir. Bu olgunun *M.sativa*'nın hafif santral antidopaminerjik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Minerva 1998).

4.23.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu yoktur. Geleneksel kullanımı için çeşitli preparat ve çay şeklinde kullanımı mevcuttur. Alkol ekstresi: %25 alkol içinde 1:1 oranda hazırlanan sıvı ekstre günde 3 defa 5-10 mL kullanılmaktadır. Çay: topraküstü kısımlarından infüzyonla çayı yapılır; 5-10 gr kurutulmuş drog 250 cc kaynar su eklenerek 15-20 dakika demlenmektedir. Taze hazırlanan çay günde 3 kez içilmektedir (Demirezer ve ark. 2020; Dingermann 2007).

4.23.5. Yan etki ve uyarılar

Terapötik dozlarda her hangi bir yan etki bildirilmemiştir. 2 aydan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (Gruenwald 2000).

Gebelikte kullanımı stakidrinin uterotonik etkisinden dolayı sakıncalıdır. Emzirenlerde güvenirliliği yeteri düzeyde araştırılmamıştır.

Kanavanin içeriğinden dolayı sistemik lupus eritematozus hastalığını ağırlaştırabilmektedir. Ksenobiyotiklerin karaciğerde metabolizasyonunu

hızlandırdığından hepatik oksidaz reaksiyonlarını arttırmaktadır (Dingermann 2007). Yüksek miktarda K vitamini içerdiği için warfarin gibi antikoagülanların etkisini azaltabileceğinden beraber kullanılmamalıdır (Chevalier 2016; Brinker 1998).

Plazma kolesterol seviyesini düşürmek için günde 80-160 mg öğütülmüş *M.sativa* tohumu alan kişilerde pansitopeni gözlenmiştir. Tohumda bulunan kanavanin maddesi arginin aminosidin analogu olduğu için tüm hayvanlarda toksiktir. Tohumlara topraküstü kısımlar eklendiği zaman hem plazma lipitinin düştüğü hem de toksik etkinin görülmediği gözlenmiştir (Dingermann 2007).

4.23.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatı yoktur. Ancak çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları mevcuttur.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Alfalfa tablet - 500 mg, NEFA
2. Optivita VM Complex – multivit, mineral, kuşburnu, portakal, ekinezya, yulaf, maydanoz, su teresi, yonca içeren TEG, 60 tb, MİCROBİOME
3. Plantus focus – ginkgo, keten, zerdeçal, adaçayı, rezene, yonca TEG, 60 kap, HAMDARD
4. Plantus LVR – devedikeni, civanperöemi, pelinotu, hindiba, sinameki, levistikum, zencefil, şizandra, yonca içeren TEG, 60 cap, HAMDARD
5. Tums Meno Formula – simsifuga, dong quai, soya flavonoidi, primroz, hayıt, ginseng, mayıs papatyası, adaçayı, alfalfa tab, FATİH KOZMETİK

4.24. *Mentha longifolia* L.



Şekil 4-27: *M.longifolia*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/1c7bc95884c927862109c6ec9ca46b83.jpg>

4.24.1. Halk arasında kullanım

Yunanistanda antiemetik, afrodizyak, kan temizleyici, dijestif, sedative, spazmolitik, tonik olarak, kolesterol, diyare, hipertansiyon, baş ağrısı, böbrek taşı, gaz şikayetlerinde kullanılmaktadır.

Yurdumuzda kuvvet verici, hazmettirici, balgam ve safra söktürücü ve adet getirici olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Mide ve bağırsak şikayetlerinde (Ağrı, Amasya, Balıkesir, Bolu, Burdur, Denizli, Erzincan, Erzurum, Hatay, Kahramanmaraş), kurt düşürücü olarak (Mersin, Uşak); soğuk algınlığı, nezle, grip, öksürük/ balgam ve bronşitte (Ankara, Burdur, Kars, Uşak, Van) yararlanılmaktadır. Hipertansiyon (Sivas), kalp çarpıntısı (Van), hemoroit (Balıkesir, Erzurum, Kars) şikayetlerinde, böbrek taşında, idrar arttırıcı olarak (Bartın); *M.pulegium* sinirsel yatıştırıcı olarak (Mersin, Muğla) kuvvet verici olarak (Uşak); haricen saç dökülmesinde (Burdur), romatizmada (Şırnak), burun tıkanıklığında (İstanbul, *M.pulegium*), ağız yaraları, diş ağrısında (Eskişehir, Iğdır), bebeklerin karın ağrısında (Manisa, İstanbul), güneş çarpmasında (Erzurum) tercih edilmektedir. Baş ağrısında

buharı inhale edilmektedir (Kars), *M.pulegium* uçucu yağı (Muğla) ağrı giderici olarak, baş ağrısında (Kırklareli, Muğla), haricen yılan sokmasında (Antalya), allerjide dahilen kullanım bulmaktadır (Tuzlacı 2016).

M.longifolia topraküstü kısmından hazırlanan infüzyon dahilen dismenorede (Ağrı), *M.pulegium* yapraklarından hazırlanan infüzyon dahilen adet söktürücü olarak (İzmir) kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.24.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (mentol, piperiton, β - karyofilen, germakren D, 1,8-sineol, limonene, D-karvon, piperiton, izomenton, mentofuran, menton, piperitol, linalool, kamfen, pinen, mirsen, pulegon, simen, piperiten, sitral, linalool, terpineol, linalil, isomenton, karvakrol, timol, fenol) (Bozari ve ark. 2021; Wu ve ark. 2019)
- Flavonoitler (diosmin, hesperidin, kersitrin, timonin, apigenin, kersetin, metosit gesperidin, pipertosidit, luteolin, akasetin, longitin) (Barış ve ark. 2011; Orhan ve ark. 2012)
- Steroller (Ali ve ark. 2002)
- Fenolik bileşenler (rozmarinik, kafeik, klorojenik asitle) (Pereira Olivia ve Cardoso Susana 2013)
- Triterpenoitler (ursolik ve oleanoli asitler, uviol, eritrodiol) (Amabeoku ve ark. 2009)
- Yağ asitleri (oleik, stearik, linoleik, linolenik, palmitick asitler)
- Kumarinler
- Tanenler (Jasim ve Hadi 2019)
- Diğerleri (C, E, K, vitaminleri, karoten, kardenolitler, steroidler) (Bussmann 2020; Farzaei ve ark. 2017)

4.24.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal, antiviral) (Güllüce ve ark. 2007; Amzazi ve ark. 2003)
- Antihelminetik (Kozan ve ark. 2006; Gruenwald 2000)
- Antikanser (Elansary ve ark. 2020; Yassin ve ark. 2020)

- Antiobezite (Ali-Shtayeh ve ark. 2019)
- Antienflamatuvar (Karimian ve ark. 2013)
- Antispazmodik (Mohammadian ve Birgani 2008)
- Analjezik (Amabeoku ve ark. 2009)
- Antidiyabetik (Asghari ve ark. 2018; Gülçin ve ark. 2020)
- Hepatoprotektif (Mimica-Dukic ve ark. 1999)
- Kardioprotektif
- Antioksidan (Güllüce ve ark. 2007; Jain ve ark. 2012; Sarikurkcu ve ark. 2012;

Benedec ve ark. 2013)

- Antialzheimer (Hanafy 2018)
- İnsektisit (Khani ve Asghari 2012; Tafrihi ve ark. 2021)

Mentha longifolia L. İran geleneksel tıbbında sekonder amenore ve oligomenoreye karşı kullanılmaktadır. *Mentha*’nın etkisini değerlendirmek amacıyla sekonder amenoreli 18- 35 yaşları arasında 120 kadın ile çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Tedavi grubuna 2 hafta boyunca günde 3 kez 15, toplam 45 mL *M.longifolia* etanol ekstresinden hazırlanan oral şurup (300mg/5 mL) verilmiştir. Kadınlar 2 hafta içinde adet görmezlerse 2 hafta daha beklenmiştir. Eğer ilacı alırken herhangi bir zamanda adet görürlerse ilaç kesilip adet bitiminde 1 hafta sonra tekrar başlanmıştır. Eğer hastalar 4 hafta boyunca adet görmezlerse yeniden 2 hafta ilaç + 2 hafta bekleme aşamaları yinelenmektedir. Drog ve plasebolar 3 siklus tekrar edilmektedir. Hastaların ne zaman adet gördükleri ve takip eden 3 siklusda düzenli adet görüp görmedikleri kontrol edilmiştir. Tedavi grubunda ilk siklusta adet gören kadınların sayısı plaseboya oranla anlamlı olarak daha yüksek, takip eden sikluslarda düzenli olarak adet gören kadınların sayısı da gene plaseboya oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. *Mentha* grubunda ciddi yan etkiye ya da komplikasyona rastlanmamıştır. Bu sonuçlara göre *M. longifolia* sekonder amenore ve oligomenorede güvenli, etkili ve iyi tolere edilen bir seçenek olarak kabul edilmiştir (Mokaberinejad ve ark. 2012).

Prematür menopozda *Mentha longifolia*’nın etkisini değerlendirmek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır. Amenoresi ve yüksek kan FSH düzeyi olan 30-40 yaş arasındaki 27 kadına 3 adet siklusu boyunca 2 haftalık sikluslarda günde 3 kez % 8 g/L’lik 250 mL *M.longifolia* infüzyon çayı verilmiştir. Hastalar adet gördüğünde hemen FSH

düzeyleri ölçülmüştür. Adet görmezlerse 1 ay sonra FSH ölçümü yapılmıştır. Tedaviden önce 79.13 ± 19.17 mLU/mL olan ortalama FSH değeri 3 siklusa 2 şer hafta tedaviden sonra 27.83 ± 16.14 mLU/mL a düşmüştür. Tedaviye yanıt vermeyen 4 hastada (%14.81) FSH değerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Yanıt veren hastalar ortalama 19 gün sonra adet görmüşlerdir (Mokaberinejad ve ark. 2014).

M. spicata'nın uterus dokusu üzerine biyokimyasal ve histolojik etkilerini araştırmak amacıyla 160 +/-10 g ağırlığında 20 diş Wistar albino rat kullanılmıştır. Ratlar 10 adet olmak üzere iki gruba ayrılmış ; 30 gün boyunca kontrol grubuna ticari içme suyu, tedavi grubuna 20 g/L *M. spicata* çay verilmiştir. Plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüş ve buna ek olarak uterus dokuları histopatolojik incelemeye sunulmuştur. Kontrol grubuna göre MDA düzeyi tedavi grubunda artmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rahim içindeki zararın ve lipid peroksidasyonunun *M.spicata* uygulamasından sonra ortaya çıktığı görülmüştür (Güney ve ark. 2006).

4.24.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

M.longifolia öğütülmüş drog infüzyon çayı olarak kullanılmaktadır. Haricen banyo suyuna katılabilmektedir. *M.pulegium* dahilen öğütülmüş drog, ekstre ve çay olarak; yağı haricen kullanılmaktadır. Kurutulmuş drogun günlük oral dozu 1-4 g'dır. İnfüzyon çayı olarak hazırlanmaktadır. Ekstresi 1- 4 ml, günde 3 kez lullanılmaktadır (Gruenwald 2000).

4.24.5. Yan etki ve uyarılar

M.longifolia tedavi dozunda yan etkiye yol açmamaktadır. *M.pulegium*'un hepatotoksik etkisi vardır. Terapötik dozlarda akut zehirlenmeye yol açmasa da hepatotoksitesinden dolayı kullanımı önerilmemektedir. Yüksek dozlarda düşüğe yol açabileceğinden gebelikte kullanılmaması önerilmektedir. 5 g uçucu yağı kusma, hipertansiyon, paralizisi ve respiratuar yetersizliğe bağlı ölüm gibi ağır zehirlenmelere yol açabilmektedir (Gruenwald 2000).

4.24.6. Müstahzarlar

Eczanelerde bulunan preparatlar tıbbi nane adı altında *Mentha piperita* türü içermektedir. Ex-Nic tablet, Bonane tb, Bovelax cap, Colistop şişe, Forthe proforce şişe, Heksoral pastil, Laryn pastil, Life-time cap, Mebucaïn pastil, Medipastil pastil, Narur&more şişe, Nicotelle sakız vb.

4.25. *Morus nigra* L.



Şekil 4-28: *M.nigra*

https://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/0407/3250.jpeg

4.25.1. Halk arasında kullanım

Hindistan’da laksatif ve kan kesici olarak yara ve kesiklerde, antiflojistik olarak (Kumar ve ark. 2015); Pakistan’da boğaz ağrısında (Afzal ve ark. 2009); mide ağrısı ve cilt hastalıklarında (Ibrar ve ark. 2015); öksürük, bağırsak kurdu tedavisinde ve karminatif olarak (Mahmood ve ark. 2013); laksatif ve pürgatif olarak (Khan ve Ahmad 2015); analjezik olarak (Adnan ve ark. 2014); unani kanser (Ahmad ve ark. 1985); İran’da düşük soğuk algınlığında yumuşatıcı olarak ve hazmettirici olarak (Dolatkhahi ve ark. 2014); laksatif olarak hipertansiyon ve üriner taşlarda (Mehrnia ve ark. 2021); Azarbeycan karaciğer, safra ve kalp enfeksiyonlarında (Alakbarov ve Aliyev 2000); İtalya’da boğaz ağrısında (Pieroni ve ark. 2004); Bosna Hersek’te sindirim düzenleyicisi olarak, kan şekerini düşürmek için, boğaz ağrısı, tonsillit, ateş ve fertilitate prolemlerinde (Şarić-Kundalić ve ark. 2011); kurt düşürücü olarak (Şarić-Kundalić ve ark. 2010); Yunanistan’da gut tedavisinde yararlanılmaktadır.

Yurdumuzda karadut meyvalarından hazırlanan şurup gargara halinde ağız ve boğaz hastalıklarında, bebeklerde pamukçukta kullanılmaktadır. Yaprakları diyabete karşı, kökü veya kök kabuğu müshil ve tenya düşürücüdür (Baytop 1999).

Şeker hastalığında (Aydın, Burdur, Çanakkale, Çankırı, Elazığ, Isparta, İstanbul, Kahramanmaraş, Karaman, Kırklareli, Nevşehir, Niğde, Rize, Tunceli, Yozgat), kansızlığa karşı (Aydın, Kocaeli, Mersin), kolesterolü düşürmek için (Balıkesir, Nevşehir); hemoroit (İstanbul), idrar yolu ve böbrek hastalıkları tedavisinde (Çanakkale, Denizli, Muğla) kullanıldığı kayıtlıdır. Tenya düşürücü olarak (Muğla, Gaziantep, Kilis); karaciğer hastalıkları ve sarılıkta (Bingöl, Nevşehir, Balıkesir, Uşak); mide ağrısında (Eskişehir), bağırsak yarasında (Muğla); boğaz ağrısı, bademcik iltihabında (Amasya, Muğla, Gaziantep, Kilis); ve nefes darlığında (Kırklareli, Karaman, Kahramanmaraş) yararlanılmaktadır. Kanseri ve profilaksisinde (Muğla, Rize); kuvvet verici olarak (Mersin); ateş düşürücü olarak (Kahramanmaraş, Şırnak) kullanımı bildirilmiştir. Ağız yaraları ve hastalıklarında haricen (Amasya, Ankara, Antalya, Aydın, Denizli, Elazığ, Gaziantep, İzmir, Isparta, Kayseri, Kilis, Kocaeli, Konya, Manisa, Nevşehir, Niğde, Uşak); saç dökülmesinde haricen (Amasya), egzemada haricen ve dahilen (Bingöl), cilt hastalıkları ve yara tedavisinde dahilen (Çanakkale, Sakarya) tercih edilmektedir (Tuzlacı 2016).

Kökünden hazırlanan dekoksasyon dahilen çocuk düşürücü olarak (Ankara), gövde ve dal kabuklarından hazırlanan dekoksasyon serin bir yerde 1 gece bekletildikten sonra dahilen adet söktürücü olarak (Kocaeli) kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.25.2. Kimyasal İçerik

Meyva ve yaprakları drog olarak kullanılmaktadır.

- Meyva asitleri (malik, sitrik asitler) (Eyduvan ve ark. 2015)
- Sakkaroz
- Pektinler
- Vitamin (askorbik asit) ve mineraller (Khalid ve ark. 2011)
- Flavonoidler (rutin izokersetin, kemferitrin)
- Antosiyaninler (Koca ve ark. 2008; Özgen ve ark. 2009; Okatan 2018)
- Alkaloidler (Eyduvan ve ark. 2015; Deshpande 1976; Gruenwald 2000; Ahlawat ve ark. 2016)

4.25.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan (Hong ve ark. 2004; Arfan ve ark. 2012; Chen ve ark. 2016; Kamiloglu ve ark. 2013)
- Enzim inhibitor (α -amilaz, α -glukozidaz) (Shukla ve ark. 2014)
- Antienflamatuvar (Park ve ark. 2013; Song ve ark. 2009)
- Antikolesterol (Zeni ve ark. 2017)
- Antiobezite (Lim ve ark. 2013; Peng ve ark. 2011)
- Antikanser (Huang ve ark. 2011)
- Antitprotozoal (Montenote ve ark. 2017)
- Osteoprotektif (Costa ve ark. 2019)
- Antidepressan (Dalmagro ve ark. 2020)
- Hepatoprotektif (Hogade ve ark. 2010)
- Nefroprotektif (Lee ve ark. 2018)
- Antiallerjik
- Antitrombotik (Fakhree ve Nazemiyeh 2011)
- Hipotansif (Fakhree ve Nazemiyeh 2011)
- Antiviral (Lee ve ark. 2014; Ahlawat ve ark. 2016)
- Antidiabetik (Wie ve ark. 2018; Rodrigues ve ark. 2019; Jeszka-Skowron ve ark. 2014)
- Hafif östrojenik

Östrojenik

M. nigra yaprağı hidroalkolik ekstresinin ovariye tomize dişi farelerdeki fitoöstrojenik etkilerini değerlendirmek amacıyla bu tezde *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Kuru dut yaprakları toz haline getirilerek % 70 etanolle 1:3 oranında karıştırılmıştır. Ekstrenin antioksidan etkisi ve akut toksisitesine de bakılmıştır. Ekstrenin östrojenik etkisini değerlendirmek amacıyla fareler 2 gruba bölünerek bir grup boş opere edilmiş diğer grubun yumurtalıkları alınmıştır. Ovariye tomize farelerin kontrol grubuna 0.1 mL/100 g tuzlu su verilmiştir. Tedavi grupları da 2 gruba ayrılmış 14 hafta boyunca bir gruba kilo başına 50 g estroprogesteron diğer gruba kilo başına 500 mg *M. nigra* hidroetanol ekstresi verilmiştir. Tedavi süresi boyunca estrus siklusu, yem alımı ve vücut ağırlığı takip edilmiştir. Tedavi sonunda biyokimyasal parametreler ve hormonlar, uterus, vagina ve memelerin histomorfometrisi değerlendirilmiştir. Ayrıca *M. nigra* ekstresinin meme tümörü MCF-7 hücrelerinin proliferasyon etkisine de bakılmıştır. Hidroalkolik ekstre

standart kersetine göre yüksek antioksidan etki göstermiştir. Literatür karşılaştırması yapıldığında da ekstrenin kemferol ve kersetin gibi flavonoitler ve kinik asit türevlerine göre de etkisi daha yüksek bulunmuştur. Preestrus ve estrus fazlarında artış olmuştur. Ovariyektomi vücut kitlesinde artışa yol açsa da bu hidroalkolik ve östrojenle önlenebilmektedir. Abdominal yağ dokusu da tedavi gruplarında kontrole göre anlamlı şekilde azdır. Ovariyektomi uterus atrofisine yol açsa da östrojen verilen farelerde bu atrofi daha azdır; ekstresi verilen farelerde atrofi östrojen grubuna göre daha fazla kontrol grubuna göre daha azdır. Vajinanın histolojik incelemesinde östrojen grubunda yassı epitel dokusunun kalınlığı ve yapısı sham grubunkine benzer bulunmuştur. *M.nigra* grubunda ise 14 hafta sonra vajinal atrofide kısmi düzelme gözlenmiştir. Ancak meme dokusuna etki etmemiştir. *M.nigra* meme dokusunu östrojen gibi değiştirmemiştir. Östrojen ve *M.nigra* kan trigliseritlerini kontrole göre % 27,5 ve % 23,8 oranında azaltmıştır. *In vitro* testlerde *M.nigra* zayıf fitoöstrojenik etki göstermiştir ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu engellemektedir. Akut toksisite testinde davranış bozukluğu ya da ölüme yol açmamıştır. Bu verilere göre *M.nigra* hidroalkolik ekstrenin farelerin indüklenmiş menopozunda meme dokusunu etkilemeden uterin ve vajinal atrofiyi azaltan, kan trigliseritlerine olumlu etkisi olan güvenli ve etkili antioksidan aktiviteye sahip bir drog olduğu belirtilmiştir. Bu etkilerin flavonoit bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Silva 2012).

Menopoz

Morus nigra'nın klimakterik semptomlara etkisini HRT ile karşılaştırmak amacıyla randomize, çift körlü, plasebo kontrollü klinik bir deney yapılmıştır. 62 klimakterik kadın rasgele 3 gruba bölünmüştür. 60 gün boyunca *Morus nigra* grubuna 250 mg *M. nigra* tozu; HRT grubuna 1 mg estradiol ya da 1 mg estradiol + 0,5 mg noretisterone asetat; Plasebo grubuna ise plasebo tablet verilmiştir. Sonuçlar Blatt-Kupfermann Index(BKI), hayat kalitesi anketi/Quality of life (QoL), SF-36 anketi, vajinal smear, kolposkopi ve biyokimyasal (AKŞ, HDL, LDL, trigliseritler, total kolesterol, AST, ALT, üre, kreatinin, ürik asit, alkalik fosfataz) ve hormon analizleriyle (E2, FSH, TSH ve serbest T4) değerlendirilmiştir. *Morus* grubunda Blatt-Kupfermann Index skorunda anlamlı düşüş saptanmıştır. Vajinal smear ve kolposkopi açısından 3 grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir. AKŞ her 3 grupta da yükselmiştir. *Morus*

grubunda serbest T4 ve E2 yükselmiş, hepatik ve renal fonksiyonlarda değişiklik olmamıştır. *Morus* grubunda yan etki saptanmamıştır (Costa 2018).

Morus nigra'nın menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda klimakterik semptomlara ve yaşam kalitesine etkisini araştırmak için 45- 60 yaşları arasındaki 20 kadınla klinik bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar 60 gün boyunca *M.nigra* yaprak çayı içmişler ve 20 günde bir kısa sağlık formu (Short Form Health Survey), Blatt-Kupperman menopoz anketi (Blatt-Kupperman Menopausal Index) ve kadın sağlığı anketini (Questionnaire Women's Health) doldurmuşlardır. Blatt-Kupperman Menopoz anketi skorlarının toplamı semptomların düzeldiğini ve 60. günde şiddetli semptom kalmadığını göstermektedir. Kadın sağlığı anket skoru da vazomotor semptomlarda anlamı olmak üzere somatik, uyku ve hafıza problemleri, cinsel istek bozukluğu gibi klimakterik şikayetlerde düzelmeler olduğunu desteklemiştir. Kısa sağlık formuna göre fonksiyonel kapasite anlamı olmak üzere ruh sağlığı, canlılık ve ağrıda da anlamlı kısa sürede düzelmeler saptanmıştır. *Morus nigra* yaprak çayının klimakterik semptomların tedavisinde ve yaşam kalitesini yükseltmek için alternatif olabileceği düşünülmüştür (da Silva Miranda ve ark. 2020).

4.25.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu bulunmamaktadır.

Geleneksel olarak (laksatif, solunum yolları müköz membran iltihaplarına karşı) kullanımı için parçalanmış drog, meyve suyu veya şurup olarak kullanılmaktadır. Günlük ortalama şurup dozu 2 - 4 mL'dir (Gruenwald 2000).

4.25.5. Yan etki ve uyarılar

Tedavi dozunda yan etkisi bildirilmemiştir (Gruenwald 2000).

4.25.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Candi-pak oral sprey - propolis, kekik ekstresi ve karadut içeren TEG, 20 mL şişe, VALENS
2. Nutral Therapy Pastoral - karadut, propolis içeren su bazlı TEG, 20mL şişe, NUTRAL TERAPİ

3. Nutriovit my Sorend - mayıs papatyası, karadut, çinko içeren TEG, 36 poşet, NUTRİOVİT
4. Mature Future - karadut adaçaylı yumuşak pastil, TEG, SAFTSAĞLIK
5. Ressdrops - karadut pastil, ŞİFA KİMYA
6. Septisil - pastil, KURTSAN
7. Missdrops - karadut böğürtlen pastil, NBT İLAÇ

4.26. *Nigella sativa* L.



Şekil 4-29 : *N.sativa*

(Foto: Ceren Arslan Taşkın)

4.26.1. Halk arasında kullanım

Afganistanda seksüel tonik ve galaktagog olarak (Aziz ve ark. 2018); Pakistan’da enfeksiyonlara karşı, yara iyileştirici, tansiyon ve şeker düşürücü, ölümden başka her derde deva olarak tanımlanmaktadır (Ishtiaq ve ark. 2015); İran’da böbrek taşı, hazımsızlık, kolik tedavisinde, karminatif, galaktogog, anthelmintik, antitüssif olarak (Amiri ve Joharchi 2013), astım, diyare, hipertansiyon, diyabet, kulak ağrısı tedavisinde (Sadeghi ve ark. 2014), romatizma (Mehrnia ve ark. 2021) afrodizyak ve adet düzenleyici

olarak, gebelik diyabeti ve hipertansiyonunda, düşükte, doğum sancısında (Sadeghi ve Mahmood 2014), İsrail’de afrodizyak olarak, tansiyon ve kalp hastalıklarında (Said ve ark. 2002), Fas’ta genel sağlık için, gastrointestinal, jinekolojik, KBB ve solunum yolları, ürolojik ve nefrolojik hastalıklarda (Teixidor-Toneu ve ark. 2016), böbrek ağrısı ve taşı, (Noureddine ve ark. 2022), soğuk algınlığı, diyabet, hazımsızlık, kas ağrısında (Kharchoufa ve ark. 2021); Cezayir’de anemi, solunum yolu enfeksiyonları, gaz şikayetleri, anksiyete, allerji tedavisinde ve cilt bakımında tercih edilmektedir (Bouasla, ve Bouasla 2017).

İtalya’da emenagog ve galaktagog, diüretik, karminatif olarak, Bulgaristan’da karminatif, askaritik ve laksatif olarak yararlanılmaktadır (Leporatti ve Ivancheva 2003).

Yurdumuzda çörekotu idrar ve süt arttırıcı, iştah açıcı, adet söktürücü etkilere sahiptir. Çörekotu yağı saç dökülmesi ve kepeğe karşı başa sürülmektedir (Baytop 1999).

Mide ağrısı, ülseri, gaz, kabızlık gibi gastrointestinal şikayetlerde (Denizli, Sivas, Şanlıurfa, Güneydoğu Anadolu) (Öztürk ve ark. 2017), nefes darlığında (Adana, Diyarbakır, Sivas, Niğde) (Paksoy ve ark. 2016), soğuk algınlığında haricen (Balıkesir) ve buharı solunarak (Denizli), böbrek taşı düşürmek için (Trabzon, Muğla) ve diüretik olarak (Gaziantep, Kilis), romatizma tedavisinde (Sivas) Adıyaman (Akan 2015; Furkan 2016) ve Şanlıurfa’da balla beraber kuvvet verici olarak, bağışıklık sistemini güçlendirmek için, yağı saç dökülmesi ve kepeğe karşı, cilt güzelliği, kabızlık, mide ağrıları, bağırsak kurtları, kas ağrıları, baş ağrıları gibi dayanılmaz ağrıları masaj yaparak gidermekte tercih edilmektedir (Ötnü ve Akan 2020). İç Anadoluda tohumları gülsüyuyla karıştırılarak baş ağrısında haricen kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Ankara’da tohumlarından hazırlanan dekoksiyonun dahilen çocuk düşürücü olarak kullanıldığı kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

4.26.2. Kimyasal İçerik

- Sabit yağ ve yağ asitleri (linoleik, oleik, miristik asitler) (Nergiz ve Ötleş 1993)
- Uçucu yağ (β-elemen, limonen, timokinon, timohidrokinon, timol, izobütanoik asit, p-simen, astoin, öjenol, gayakol, nigellenon) (Aboutabl ve ark. 1986; Nickavar ve ark. 2003)
- Fenolik glikozitler (dekanilnigelloikasitdiglukozit, nigellabnoiltriglukozit) (Meziti ve ark. 2012)

- Flavonoitler (kemferol, kersetin ve glukozitleri) (Merfort ve ark. 1997; Parveenve ark. 2020)
- Fenolik asitler (sinapik asit, vanilik asit)
- Fitosterol (avenasterol, kampesterol, kolesterol, sitrostadienol, sikloökalenol, gramisterol, stigmasterol, stigmastanol, tarakserol, tirukallol)
- Triterpen saponinler(hederin) (Kumara ve Huat 2001; Adamska ve ark. 2019)
- Alkaloitler (nigellisimin, nigellidin, nigellisin) (Malik ve ark. 1985; Malik ve ark. 1995)
- Diğerleri (polisakkaritler, protein) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Areefa ve ark. 2020; Hossain ve ark. 2021)

4.26.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antiviral, antifungal) (Khan ve ark. 2003; Arıcı ve ark. 2005; Singh ve ark. 2014)
- Antispazmodik (Boskabadi ve Shirmohammadi 2002; Samadipour ve ark. 2021)
- Antidiyabetik (Hamdan ve ark. 2019; Mohebbati ve Abbasnezhad 2020; Veeramani ve ark. 2022)
- Antihiperlipidemik (Ibrahim ve ark. 2014; Shari ve ark. 2020; Shirazi ve ark. 2020)
- Antiaterojenik (Al-Naqeeb ve ark. 2011; Majdalawieh ve ark. 2021)
- Antiobezite (Namazi ve ark. 2018)
- Antihipertensif (Enayatfard ve ark. 2019; Areefa ve ark. 2020)
- Antioksidan (Ardiana ve ark. 2020; Tiji ve ark. 2021; Sana ve ark. 2019)
- Antienflamatuvar (Burits ve Bucar 2000; Bordoni ve ark. 2019; Chehl ve ark. 2009; Setiawatie ve ark. 2022)
- Analjezik (Nasuti ve ark. 2019)
- Antipiretik (Al-Ghamdi 2001)
- İmmünomodülatör (Gholamnezhad ve ark. 2015; Majdalawieh ve Fayyad 2015)
- Antifibrotik (Poursalehi ve ark. 2018)

- Kardiyoпротектив (Gonca ve Kurt 2015; Ali ve ark. 2022)
- Renoprotектив (Shaterzadeh-Yazdi ve ark. 2018; Ansari ve ark. 2019)
- Hepatoprotектив (Kanter ve ark. 2005)
- Antihistamik (Gilani ve ark. 2001; Boskabady ve Sheiravi 2002; Çevikbaş ve ark. 2010; Hayat ve ark. 2011; Hwang ve ark. 2021)
- Yara iyileştirici (Sallehuddin ve ark. 2020)
- Antikanser (Manjunath ve ark. 2020)
- Karminatif (Abdel-Sater 2009)
- Nöропротектив (Sayeed ve ark. 2013; Samarghandian ve ark. 2018; Sreedhar ark. 2022)
- Anksiyolitik (Babar ve ark. 2021)
- Antiosteoporotik (Wirries ve ark. 2013; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)
- Östrojenik

N. sativa 'nın ovariyektomize farelerde menopozal semptomlara etkisini incelemek için bir dizi deney yapılmıştır. İlk deneyde *N. sativa* nın çeşitli dozları, ikinci deneyde çeşitli ekstraktları ve 3. deneyde bazı bileşiklerinin etkileri değerlendirilmiştir. 3X 40 OVX faresi 8'erli 5 gruba ayrılmıştır. 1. deneyde 21 gün boyunca 1. gruba (pozitif kontrol grubu) konjüge ekin östrojen intragastrik gavajla, 2. gruba (negatif kontrol grubu) distile su ve zeytinyağı intra gastrik gavajla 3. tedavi grubuna da sırasıyla kilo başına 300, 600 ve 1200 mg *N. sativa* tohum tozu yemlerine eklenmek suretiyle oral olarak; 2.deneyde metanol, hegzan ve SFE sulu ekstraktları ve 3. deneyde de kilo başına 50 mg linoleik asit, 10 mg gamma linolenik asit ve 15 mg timokinon intragastrik gavajla verilmiştir. Sonuçta *N. sativa* 'nın uterotrofik değerlendirme, vajinal hücre kornifikasyonu ve kan östrojen düzeyleri açısından östrojenik etki gösterdiği saptanmıştır. Birinci deneyde uterus ağırlığı ve vajinal hücre matürasyonu östrojen ve nigella gruplarında kontrole göre artmıştır. Buna ek olarak düşük doz *N. sativa*, metanol ekstresi ve linoleik asit kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde östrojenik etki göstermiştir. 2.deneyde tüm ekstraktlar pozitif etki göstermekle beraber en yüksek etki metanol ekstresinde saptanmıştır. 3.deneyde sadece linolenik asit östrojenik etki göstermiştir. Bu sonuçlar *N. sativa* 'nın HRT'ye alternatif olabileceğini göstermektedir (Parhizkar ve ark. 2016).

30 postmenopozal kadınla yapılan bir çalışmada kadınlara 8 hafta boyunca sabahları kahvaltıdan sonra 1 gr *N. sativa* tohum tozu verilmiştir. Menopoz semptomlarını değerlendirme ölçeğiyle (menopause rating scale, MRS) veriler deneyden önce ve sonra değerlendirilmiştir. Kan östrojen düzeylerine de deney öncesi ve sonrası bakılmıştır. Tedavi sonrası MRS skoru somatik, psikolojik ve ürogenital alanların hepsinde düzelme göstermiştir. Ortalama skordaki düşüş anlamlı bulunmuştur. Kan östradiyolünde anlamlı düzeyde, testosteronunda da hafif bir yükselme saptanmıştır (Sana ve ark. 2021).

4.26.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kesin kabul edilmiş endikasyonu olmamasına rağmen geleneksel kullanımı için çeşitli doz ve farmasötik formda preparatları mevcuttur.

Soğuk sıkım olarak elde edilen yağı doğrudan ya da tohum yağı içeren kapsül formunda kullanılabilir. Tohum ekstresi içeren preparatları da vardır. Çörekotu tohumu da kullanılmaktadır. Günlük miktar 25 g'ı aşmamalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.26.5. Yan etki ve uyarılar

Dahilen alındığında mide bulantısı, iştah artışı; haricen kullanımında allerjik dermatite (p-simen ve timokinona bağlı olarak) yol açabilmektedir.

Gebe ve emziren kadınların kullanması sakıncalı olabilmektedir.

Amoksisilinin etkisini arttırabilmektedir. Fenobarbitonla etkileşime girebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Ali ve ark. 2018). Montelukastla beraber kullanıldığında sinerjik etkiyle güçlü gastroprotektif etki göstermektedir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.26.6. Müstahzarları

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Dynamis - nigella sativa with safflower&flaxseed içeren TEG, 60 kap, B.E.K SAĞLIK ÜRÜNLERİ
2. Voonka - nigella sativa, 1000 mg, 62 kap, KAMPOTU
3. Avicenna - çörekotu yağı içeren teg, 1000 mg. 90 kap, HEKİMCE FARMA
4. Bork - çörekotu ve zerdeçel yağı içeren çiğnenebilir form TEG, 30 adet, BORK HEALTH
5. Forthe - çörekotu yağı yumuşak kapsül TEG, 1000 mg 30 kap, ARI MÜHENDİSLİK
6. Forthe promagic - çörekotu yağı ve propolis içeren TEG, 30 yumuşak kapsül, ARI MÜHENDİSLİK

7. Hud multiva denka – biberiye, ginko, kişniş, üzüm çekirdeği ve çörekotu içeren TEG, 250 mL şişe, CASEL
8. Natur&more kekik nane. çörekotu yağı içeren TEG, 20 mL şişe, FARMA NATUR
9. Naturmax nigelloil - çörekotu yağı içeren TEG, 900 mg, 30/60 kap, FARMAX
10. Nondo – zencefil, betaglukan, c vit, çörekotu yağı içeren TEG , 60 kap, NONDO
11. Procap allerday – zerdeçal, fesleğen, çörekotu yağı içeren TEG , 60 kap, ORION SAĞLIK GRUP
12. Proherb the natural life çörekotu yağı içeren TEG , 60 kap, BARAKAH MULTI SOLUTION
13. Seven berry - çörekotu yağı içeren TEG , 900 mg 60 kap, ESTEL PHARMA
14. Venatura - - çörekotu yağı TEG, 1000 mg 60 kap, VENATURA SAĞLIK
15. Zadevital miniza – omega3 ve çörekotu içeren TEG , 150 mL şişe, HELVACIZADE
16. Zadevital combo – venüs, ruşeym, nar çekirdeği, ısırgan ve çörekotu yağı içeren TEG, 60 yumuşak kap, HELVACIZADE

4.27. *Olea europaea* L.



Şekil 4-30: *O.europaea*

https://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/0907/0459.jpeg

4.27.1. Halk arasında kullanım

Arjantin’de hipokolesterolemik, antiaterosklerotik olarak (Hurrell ve ark. 2015); Brezilya’da hiperkolesterolemide (do Nascimento Magalhães ve ark. 2019) kullanılmaktadır.

Cezayir’de hipoglisemik, antihipertansif, dijestif olarak, egzema tedavisinde (Ouelbani ve ark. 2016; Boudjelal ve ark. 2013); Fas’ta sinirlilik, diyabet, göz enfeksiyonu, öksürük grip, tedavisinde, anthelmintik olarak (El-Hilaly ve ark. 2003) kullanıldığı saptanmıştır.

İspanya’da egzema, impetigo, yılan sokması, cisim batması, cilt lezyonları, cilt lekeleri tedavisinde, antipiretik, antiseptik, antibakteriyal, antifungal ve yara iyileştirici olarak (Rigat ve ark. 2015), antihipertansif, antienflamatuvar, analjezik, antidiyareik, midevi, antihelmintik, karaciğer koruyucusu ve doğum sonrası destekleyici olarak, diş ağrısı, felç tedavisinde (Gras ve ark. 2018); İtalya’da kan basıncını düzenlemek için (Motti 2021) hipertansiyon, karaciğeri temizlemek için, otit, apandisit, kırık, yara, çocuklarda cilt kızarıklığında (Cornara ve ark. 2014) ateş, kulak ağrısı, kabakulak, boğaz ağrısı, bacaklarda deri döküntüsü, berkilme, böbrek ve safra taşında (Guarrera ve ark. 2005), mide ağrısı, mide asidi, kardiyovasküler hastalıklarda, karaciğeri korumak için, sikatrizan olarak, kozmetik sebeplerle (Leporatti ve Corradi 2001); Bosnahersek’te böbrek kum ve taşında, enürezis noktürnada dahilen, haricen ise romatizma, yanık, cilt döküntüleri, varis, bacak ağrısı, kırık, baş ağrısı, migren, vertigo, depresyon, sindirim şikayetleri, gaz, mide spazmı, hemoroit, cilt yaralanmaları, göz yaralanması tedavisinde (Šarić-Kundalić ve ark. 2010); Yunanistan’da hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, artrit, romatizma tedavisinde, kan temizleyici ve diüretik olarak (Hanlidou ve ark. 2004) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

İran’da hemoroit, hiperkolesterolemi, allerji tedavisinde, hipoglisemik, laksatif (Amiri ve Joharchi 2013) ve yumuşatıcı olarak (Dolatkahi ve ark. 2014), böbrek taşı ve hastalıklarında, diüretik olarak (Ghorbani 2005), diyabet, hiperürisemi, hipertansiyon, enfeksiyon tedavisinde, astrenjan, antipiretik ve hafıza güçlendirici olarak (Mehrnia ve ark. 2021) tercih edilmektedir.

Yurdumuzda yapraklar ve gövde kabuğu iştah açıcı, idrar arttırıcı, kabız, ateş düşürücü etkilere sahiptir. Şeker hastalığında kullanılmaktadır. Haricen cerahatlı

yaraların temizlenmesinde yararlanılmaktadır. Zeytinyağı ise müşil ve safra söktürücü, haricen yumuşatıcı ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Mide ağrısı, bulantı, kabızlık gibi gastrointestinal şikayetlerde (Balıkesir, Manisa, Muğla, Antalya, Gaziantep, Kahramanmaraş); safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında (Antalya, Muğla); Boğaz ağrısı, bademcik iltihabı, bronşit, boğmaca tedavisinde kullanım bulmaktadır. (Kırklareli, Çanakkale, Muğla, Mersin, Bartın); nefes darlığında Çanakkale, Muğla). Şeker hastalığında (Adana, Antalya, Aydın, Balıkesir, Çanakkale, Gaziantep, Hatay, İstanbul, Kastamonu, Manisa, Muğla, Sakarya, Uşak, Yalova); tansiyonu düşürmek için (Adana, Antalya, Çanakkale, Gaziantep, Kastamonu, Manisa, Mersin, Muğla, Sakarya, Uşak); kolesterolü düşürmek için (Antalya, Elazığ, İstanbul, İzmir, Gaziantep, Muğla) tercih edilmektedir. Hemoroit tedavisinde (Artvin, Muğla) kan dindirici olarak (Muğla), böbrek taşı ve koliğinde (Balıkesir, Muğla); mide bağırsak kanserinde (Sakarya), keten tohumuyla beraber kanser tedavisinde (Muğla) kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

Yara, bere, yanık, kesik, pişik, çıban, temre ve egzema gibi cilt lezyonlarında, batan diken cisim çıkarılmasında (Aydın, Balıkesir, Bolu, Çanakkale, Denizli, Hatay, Kırklareli, Manisa, Muğla, Niğde, Sakarya, Zonguldak); eklem incinmesi, burkulma, romatizma, kas ağrısında haricen kullanılmaktadır; (Antalya, Balıkesir, Bartın, Erzurum, Kırklareli, Muğla, Trabzon, Sakarya); Göz hastalıklarında ve göze çöp kaçmasında haricen göze (Manisa, Muğla, Antalya); kulak ağrısında kulağa damlatılmaktadır (Manisa, Kırklareli). Dişeti rahatsızlıklarında dekoksasyonu içilmekte (Şanlıurfa), ağız yaralarında yaprakları çiğnenmektedir (Mersin). Bebeklerde haricen ates düşürücü (Çanakkale) ve spazmolitik olarak (Manisa) yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.27.2. Kimyasal İçerik

Yaprak ve yağı drog olarak kullanılmaktadır.

- İridoitler (oleuropein, ligustrozit, oleurozit, kornozit) (Castejón ve ark. 2020)
- Triterpenler (oleanolik, ursolik, betulnik, maslinik asitler ve eritrodiol, uvaol)
- Flavonoitler (apigenin, luteolin, krizoeriyol)
- Kalkonlar (olivin)
- Feniletanoitler (oleokantal) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)
- Yağ asitleri (oleik, palmitik, linoleik asitler)
- Steroitler (β -sitosterol, stigmasterol, avenasterol, kampesterol, tocopherols)

(Hashmi ve ark. 2015)

4.27.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antiviral, antiprotozoal) (Sifaoui ve ark. 2014; Lee-Huang ve ark. 2003)
- Diüretik (Ribeiro ve ark. 1988; Al Okbi ve ark. 2011)
- Antidiyabetik (Cumaoğlu ve ark. 2011; Wainstein ve ark. 2012)
- Antihiperkolesterolemik (Acar-Tek ve Ağagündüz 2020)
- Antihipertansif (Cherif ve ark. 1996; Susalit ve ark. 2011)
- Antiaterosklerotik (Somova ve ark. 2003)
- Vazorölaksan (Zarzuelo ve ark. 1991)
- Kardiyoprotektif (Omar 2010; Somova ve ark. 2004)
- Antitümöral (Anter ve ark. 2011)
- Gastroprotektif (Dekanski ve ark. 2009)
- Hepatoprotektif (Kim ve ark. 2010)
- Antioksidan (Çoban ve ark. 2014; García-Villalba ve ark. 2014; Lee ve Lee 2010)
- Antiplatelet (Singh ve ark. 2008)
- Yara iyileştirici (Mehraein ve ark. 2014; Koca ve ark. 2011)
- Immünomodülatör
- Antienflamatuvar (Süntar ve ark. 2010)
- Nöroprotektif (Rabiei ve ark. 2013; Qian ve ark. 2011)
- Antinosiseptif (Esmaeili-Mahani ve ark. 2010)
- Spazmolitik
- Osteoprotektif (Idrus ve Saim 2019; Puel ve ark. 2006; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

Vajinal atrofi

Meme kanseri geçiren hastaların vajinal atrofiye bağlı kronik seksüel problemlerine zeytinyağı, vajinal egzersiz ve nemlendirici tedavisinin etkilerini disparoni, seksüel fonksiyon, yaşam kalitesi, stres ve pelvis tabanı kasları açısından değerlendirmek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır. Disparonisi olan 25 kadın günde 2 kez pelvis tabanı kasları relaksasyon egzersizi yapmış, haftada 3 kez polikarbofil bazlı bir vajinal nemlendirici kullanmış ve cinsel ilişki esnasında lubrikan olarak zeytinyağı kullanmıştır. Süreç boyunca kadınların günlük tutmaları istenmiştir. Pelvis tabanı kasları

egzersizleri başlangıçta, 4, 12 ve 26. haftalarda fizyoterapist tarafından değerlendirilmiştir. Aynı haftalarda hastalar öznel değerlendirme raporu anketi doldurmuşlardır. Tedavi sonucunda dispareni, seksüel fonksiyon ve yaşam kalitesi alanlarında anlamlı düzeyde, pelvis tabanı kasları relaksasyonunda efektif iyileşme bildirilmiştir. Maksimum fayda 12. haftada gözlenmiş, kadınların % 92'si pelvis tabanı kasları relaksasyon egezersizlerini, %88'i vajinal nemlendiriciyi ve % 73'ü zeytinyağını faydalı bulmuşlardır. Araştırma bu tedavinin bir alternatif olabileceği sonucuna varmıştır (Juraskova ve ark. 2013).

Menopoz

O.europaea kan şekeri ve yağlarını düşürerek postmenopozal kadınlarda metabolik sendromu (disglisemi, dislipidemi, artmış kan basıncı, santral viseral obezite) ve E2 eksikliğine bağlı osteoporozu engelleyerek menopozal şikayetlerin tedavisinde faydalı olmaktadır.

4.27.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kabul edilmiş endikasyonu bulunmamaktadır.

Günlük toplam doz 200-400 mg toz drog günde 3 doza bölünerek alınmalıdır.

İnfüzyon 6-10 gr parçalanmış drogun 150mL kaynar suda 15-20 dakika bekletilerek hazırlanmakta, günde 3 kez içilebilmektedir. Dekoksiyon 10 gr taze/ 5 gr kurutulmuş yaprağın 150 mL suda su 100 mL olana dek kaynatılması suretiyle hazırlanmaktadır, günde 2 kez içilmektedir (Gruenwald 2000; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.27.5. Yan etki ve uyarılar

Gebe ve emzirenlerde tedbiren kullanılmamalıdır. 18 yaş altında kullanılmamalıdır. Kan basıncını düşüren ilaçlar ve antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlarla etkileşebilmektedir. Diyabet hastaları olası hipoglisemik etkisi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Safra taşı olan hastalarda safra sekresyonunu arttırmak suretiyle safra koliğine neden olabilmektedir. Böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı olanlar hekime danışarak kullanılmalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.27.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır. Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları şunlardır (Üstünes 2022):

1. DÜAG - zeytin yaprağı özütü, 100 mL şişe
2. DÜAG - zeytin yaprağı özütü, 60 Kapsül
3. Delta betamax - beta glukon, zeytin yaprağı ekstresi ve sahil çamı kabuğu içeren TEG, 30 tablet, DELTA NATUREL
4. Diapin - zeytin yaprağı ve tarçın kabuğu ekstresi içeren TEG, 60 kapsül, NATİVİTAL
5. Dı umay dolev men - l- arjinin, demir dikenı, epımedyum, zeytin yaprağı ekstresi içeren TEG, 30 kapsül, ELAA PHARM
6. Nutral therapy - propolis zeytinyağı özütü içeren sıvı TEG, %25 20/50 mL şişeler, NUTRAL TERAPİ
7. Nutral therapy propolive - zeytinyağı ve propolis içeren TEG, 60 kapsül, NUTRAL TERAPİ
8. Otikon zeytinyağı bazlı kulak damlası - 7mL şişe NEOVİTAL
9. Zade vital zeytin yaprağı ekstresi içeren TEG, 60 kapsül, HELVACIZADE
10. Zade vital zeytinyağı kudret narı içeren TEG, %100 8X 20 mL kavanoz, HELVACIZADE
11. Zade vital zeytinyaprağı ve ginseng ekstresi,multivitamin, multimineral, koenzimQ,L-karnitin içeren TEG, 30 kapsül, HELVACIZADE
12. Zade vital soğuk pres natürel sızma zeytin yağı, cam şişe, %100, 20/50/100/200 mL şişeler, HELVACIZADE
13. Baby goat, zeytinyağı bebek sütü, 350 g toz, KEÇİCİK

Yurtdışında:

- Vmagic Vulva Cream vaginal moisturizer (Ekstra virjin zeytinyağı, Ekstra virjin avocado yağı, *Hippophae Rhamnoides* yağı, Cera Alba, propolis ve bal)

Vulvacare – vaginal moisturizer intimate skin cream

4.28. *Opopanax hispidus* Griseb.



Şekil 4-31 : *O.hispidus*

<https://turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/apiaceae-maydanozgiller/opopanax-kaymac%C4%B1k/opopanax-hispidus/1355-.html>

4.28.1. Halk arasında kullanım

İran’da antiseptik olarak (Amiri ve Joharchi 2016) kullanılmaktadır.

Hemoroitlere karşı Isparta’da yaprakları kurutulup toz haline getirildikten sonra sabahları 1-2 çay kaşığı, Kazdağı köylerinde toz balla karıştırılarak dahilen kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016; Sacli ve Akalin 2001).

Yurdumuzda kadın kısırlığında meyvaları taze olarak yenmektedir (Özgen ve ark. 2012).

4.28.2. Kimyasal İçerik

- Kumarinler(dihidrofuranokumarinler: asetilizobutirilhidroksimarmesin, offisinalin, hidroksipramsingin, smirniorin, oreoselon) (Ghasemi ve Habibi 2014)
- Flavonoitler

- Uçucu yağ (torulosol, geranilgeraniolasetat, insensolasetat, germakren D)
(Matejic ve ark. 2018)
- Diterpenler
- Ftalitler
- Basit fenolik bileşikler
- Mineraller (Targan ve ark. 2018; Önder ve ark. 2020)

4.28.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan
- Enzim inhibitör (Sarikurkcu ve ark. 2017)
- Antimikrobiyal (Matejić ve ark. 2015)
- Nöroprotektif (Moussaieff ve ark. 2012; Ariei ve ark. 2008; Önder ve ark. 2020)

Opopanax hispidus gövde metanol ekstresinin farelerin over dokusu üzerinde oluşturduğu histolojik değişiklikleri incelemek amacıyla randomize kontrollü *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. 12 adet erişkin, dişi Swiss-Albino fare randomize olarak 2 gruba ayrılmış; kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Tedavi grubuna *Opopanax hispidus* metanol ekstresi (200 mg/kg/gün) 5 gün oral gavajla uygulanmıştır. Deneyin sonunda, sağ over dokusu eksize edilerek rutin histolojik inceleme için takip metodları uygulanmıştır. Stereolojik ölçümde Cavalieri prensibinin modifiye metodu kullanılmış, total doku volüm oranları Shtereom 1.5 version paket programında verilmiş noktalı alan cetveliyle ölçülmüştür. Over dokusu antral follikül sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiki olarak kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arasında over volümü değerlendirildiğinde *Opopanax hispidus* grubunda kontrol grubuna göre azalma olduğu ve istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. Bu artışın muhtemelen bitkinin antioksidan etkisinden kaynaklandığını düşünülmektedir (Çölçimen ve ark. 2020).

4.28.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Yeterli çalışması yapılmamıştır.

4.28.5. Yan etki ve uyarılar

Yeterli çalışması yapılmamıştır.

4.28.6. Müstahzarlar

Bulunmamaktadır.

4.29. *Origanum majorana* L.



Şekil 4-32: *O.majorana*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/20e53ffe0eced4b2b60e2e30dbc8f534.jpg>

4.29.1. Halk arasında kullanım

Halk ilacı olarak sindirim sistemi şikayetleri, gastrit, hipertansiyon, bronşit, öksürük ve uykusuzluğa karşı kullanılmaktadır. Uçucu yağı sedatif ve antiseptik etkilidir (Blumental 1999).

Hindistan'da diş ağrısı, eklem ve kas ağrısında kullanılmaktadır (Always Ayurveda 2016); İran'da kolik, bağırsak tıkanması dahil gastrointestinal hastalıklarda,

nezle, üşütme-baş ağrısı, migren, otitis /kulak ağrısı, katarakt, unilateral yüz felci, depresyon, epilepsi, dispne, kalp ağrısı, aritmi, ödem, sırt ağrısı, sidik zoru, yorgunluk, çil tedavisinde, iyi görmek için ve antimikrobiyal, antiseptik, antidot, karminatif, spazmolitik ve emenagok olarak geniş bir kullanım alanı bulmaktadır (Aghili ve ark. 2009); Azarbeycan'da gaz giderici, diüretik, sedatif olarak kullanımı literatürde kayıtlıdır (Alakbarov 2003).

Fas'ta antihipertansif olarak (Tahraoui ve ark. 2007) yararlanılmaktadır. Avrupa'da beyin ve hafızayı kuvvetlendirmek için (Adams ve ark. 2007), İngiltere'de soğuk algınlığı, astım, bronşiyal öksürük tedavilerinde (Charles 2013); İspanya Mayorka adasında antispazmodik ve antipiretik olarak (Carrió ve Vallès 2012), akciğer hastalıklarında dahilen ve haricen lapası göğüse konarak (Iglésias ve Garnatje 2013); İtalya Sardunya adasında yaprakların infüzyonunun sinir ve mide ağrılarına karşı ve sedatif olarak (Loi ve ark. 2005); Avusturya'da gastrointestinal sistem hastalıkları ve enfeksiyonların tedavisinde (Vogl ve ark. 2013); Yunanistan'ın kuzeyinde topraküstü kısımların infüzyon ve dekoksiyonunun şişkinlik, boğmaca öksürüğü, soğuk algınlığı, astım, bas dönmesi, baş ağrısı, migren, amenore tedavisinde ve gaz söktürücü, spazmolitik, antiemetik ve antipiretik olarak kullanıldığı (Hanlidou ve ark. 2004) literatürde kayıtlıdır.

Yurdumuzda mercanköşk adıyla tanınmaktadır. Yatıştırıcı, mideyi, terletici, gaz söktürücü ve kabız yapıcı etkisi vardır (Baytop 1999).

Mide-bağırsak şikayetlerinde (Ezine, Sarayköy, Bodrum, Anamur, Antalya, Denizli, Aydın, Balıkesir, Hakkari, Siirt, Karaman) idrar söktürücü olarak (Ezine), soğuk algınlığı, grip, öksürük- solunum yolları şikayetlerinde (Datça, Bodrum, İçel, Anamur, Sarıgöl) (Sargin ve ark. 2015) kullanımı kayıtlıdır. Ezine'de yatıştırıcı olarak da kullanımı saptanmıştır (Tuzlacı 2006; Tuzlacı 2016).

Mersin'de hipotansiyonda (Sargin ve ark. 2015), Anamur'da diyabet tedavisinde yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2016). Adana'da bunlara ek olarak romatizmada ve adet söktürücü olarak yararlanılmaktadır (Everest ve Oztur 2005).

4.29.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (karvakrol, sabinen, limonen, terpinoller) (Vera ve Chane-Ming 1999; Tabanca ve ark. 2004)

- Flavonoitler (diosmetin, apigenin, viteksin, orientin, timonin)
- Fenolik asitler (rozmarinik asit, klorojenik asit) (Vagi ve ark. 2005; Taamalli ve ark. 2015)
- Hidrokinon glikozitleri (arbutin) (Lukas ve ark. 2010)
- Triterpenler (ursolik asit, oleanolik asit)

4.29.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (uçucu yağından ileri gelmektedir (Kozłowska ve ark. 2010; Stefanakis ve ark. 2013; della Pepa ve ark. 2019)
- Antioksidan (Vagi ve ark. 2005; Erenler ve ark. 2016)
- Enzim inhibitör α ve β -kolinesteraz ve α -glukozidaz (etken madde ursolik asitten ileri gelmektedir) (Mossa ve Nawwar 2011; Chung ve ark. 2001)
- Antiagregan, antiplatelet (arbutinden ileri gelmektedir) (Yazdanparas ve Shahriary 2008)
- Sitotoksik (Makrane ve ark. 2018)
- Antiülser (Al-Howiriny ve ark. 2009)
- Hepatoprotektif (Mossa ve ark. 2013)
- Nefroprotektif (Soliman ve ark. 2016)
- Kardiyoprotektif (Ramadan ve ark. 2013)
- Antitümöral (hesperetin ve hidrokinondan ileri gelmektedir) (Abdel-Massih ve ark. 2010; Rao ve ark. 2014)
- Antienflamatuvar (sabinenhidrat, öjenol ve terpineolden ileri gelmektedir)
- Antinosiseptif (Arranz ve ark. 2015)
- Antipiretik (Seoudi ve ark. 2009)
- Anti gut (Vasudeva ve ark. 2014)
- Miyorölaksan (Makrane ve ark. 2019)

Origanum majorana yağının uterus ağırlığı ve vajinal epitel kornifikasyonuna etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan *in vivo* deneyde immatür ve ovariyektomize edilmiş farelere 5 gün boyunca ağızdan 1.tedavi grubunda fare başına 1ml, 2.tedavi grubunda 2ml olmak üzere *O.majorana* yağı, pozitif kontrol grubuna günde 1gr/ 0,1mL olmak üzere

östradiyol verilmiştir. sonra Oregano grubundaki artış östrojen grubundaki kadar olmasa da hem östrojen hem de oregano grubunda kontrol grubuna göre uterus ağırlığında ve vajinal kornifikasyonda anlamlı artış gözlenmiştir (Arbid ve El Lithey 2004).

Klinik çalışma: plasebo kontrollü çalışmada 25 PCO'lu hasta 14 kişilik tedavi ve 11 kontrol olmak üzere ikiye bölünmüştür. 1 ay boyunca tedavi grubuna günde 2 kez *majoran* çayı, kontrol grubuna ise plasebo verilmiş, deneyin başında ve sonunda kan östrojen, progesteron, FSH, LH, insülin düzeylerine bakılmıştır. Deney sonunda DHEA-S ve insulin seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu insülin sensitivitesini arttırmak ve adrenal androjenleri düşürmek açısından önemli olsa da daha fazla araştırmaya gerek olduğu belirtilmiştir (Haj-Husein ve ark. 2016; Demirezer ve ark. 2017).

4.29.4. Tıbbi Kullanım ve dozaj

Dahilen yatıştırıcı, mideyi, idrar arttırıcı, gaz söktürücü, terletici ve kabız yaptırıcı olarak; akut bronşiyal hastalıklarda ve fonksiyonel dispepside kullanılmaktadır. Uçucu yağı şeker üzerine damlatılarak alınmaktadır. Dahilen topraküstü kısımların tozundan yapılan %5 lik infüzyonundan günde 1-2 fincan içilmektedir.

Haricen lokal olarak nazal konjesyon gibi soğukalgınlığı semptomlarının tedavisinde, ağız suyu olarak %5 oranında kullanılmaktadır. Uçucu yağı merhemlerde de kullanılmaktadır (Baytop 1999).

4.29.5. Yan etki ve uyarılar

Bileşiminde bulunan hidrokinon yapısındaki arbutinden dolayı uzun süreli kullanılmamalıdır.

Gebelikte kullanılması uygun değildir. Ekstresini içeren merhemler yenidoğan ve küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (Demirezer ve ark. 2017).

4.29.6. Müstahzarları

Endikasyon belirtilerek satılan preparatları : İtalya'da Malacalm

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan preparatı yoktur (Demirezer 2017).

4.30. *Origanum onites* L.



Şekil 4-33: *O.onites*

<https://turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/lamiaceae-ball%C4%B1babagiller/origanum-mercanko%C5%9Fk/origanum-onites/17521-izmir.html>

4.30.1. Halk arasında kullanım

Yurdumuzda bilyeli kekik olarak adlandırılmış olan bitki mide ve bağırsak hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Denizli, Aydın, Çanakkale, Manisa, Muğla, Antalya’da mide üşütmesi ve ağrısı, bulantı, gaz gibi mide rahatsızlıklarında ve karın ağrısında, bu şehirler ve ek olarak Burdur’da da sindirimi kolaylaştırıcı olarak; Isparta’da arpayla lapa yapılarak, Muğla’da dekoksasyonunun zeytinyağıyla karıştırılarak haricen karın ağrısında kullanıldığı literatürde yazılıdır. Soğukalgınlığı, grip ve öksürük tedavisinde (Aydın, Antalya, Balıkesir, Burdur, Çanakkale, Muğla, İzmir, Denizli), bronşit ve nefes darlığında, ekspektoran olarak (Antalya, Manisa, Muğla) kullanıldığı bildirilmiştir (Tuzlacı 2006).

Diyabet (Balıkesir, Antalya, Muğla, Aydın, Çanakkale), hiperkolesterolemi (Muğla, Çanakkale, Burdur), hipertansiyon (Aydın, Antalya, Muğla, Isparta, Manisa), damar sertliği (Burdur, Muğla), kalp damar hastalıklarında (Muğla, Çanakkale) ve taşikardide (Manisa) yararlanılmaktadır (Sargın ve ark. 2013; Bulut ve Tuzlacı 2013).

Muğla'da uçucu yağı haricen romatizma tedavisinde, sırt ağrısında, karın ağrısında, kırık çıkık ağrısında, diş ve baş ağrısında, yanık tedavisinde, infüzyonu haricen egzema tedavisinde, dahilen romatizmada, tansiyona bağlı göz kararmasında ve immün sistemi güçlendirmek için halk arasında tercih edilmektedir. Antalya'da *Olea europea* ve *Laurus nobilis* uçucu yağıyla karıştırılarak romatizmada, Isparta'da yaprakları burkulma ve kırık çıkık tedavisinde kullanım bulmaktadır (Tuzlacı 2016).

Balıkesir'de yaprakları ve/ya infüzyonu haricen ve dahilen diş eti rahatsızlıkları, diş ve baş ağrısında, topraküstü kısımların dekoksasyonu kaşıntıya karşı, Balıkesir'de ve Muğla'da infüzyonunun üzüm sirkesiyle karıştırılarak lösemide kullanıldığı bildirilmiştir (Polat ve Satıl (2012); Tuzlacı (2016);

4.30.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (karvakrol, terpinen, terpinol, sabinen, simen, linalool, timol, borneol) (Stefanaki ve ark. 2016; Economou ve ark. 2011)
- Fenolik asitler (kafeik asit, rozmarinik asit, dihidroksfenillaktik asit, ferulik asit, gallik asit, o-kumarik asit, p-hidroksibenzoik asit, vanilik asit) (Ozkan ve ark. 2010; Askun ve ark. 2009)
- Flavonoitler (akasetin, apigenin, luteolin, eriodiktiyol, naringenin, hesperidin, naringin, kemferol, kersetin, rutin, taksifolin)
- Yağ asitleri (linolenik asit, linoleik asit, oktadesenoik asit, palmitik asit, stearik asit) (Azcan ve ark. 2004)
- Terpenoitler (Agiomyrgianaki ve Dais 2012)
- Hidrokinon (arbutin) (Lukas ve ark. 2010)
- Diğerleri (steroller, tokoferol) (Lagouri ve Boskou 1996; Vokou ve ark. 1988; Tepe ve ark. 2016)

4.30.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (fenolik bileşenlerinden ileri gelmektedir, (Stefanakis ve ark. 2013)
- Antiviral (uçucu yağından ileri gelmektedir) (Orhan ve ark. 2012)
- Antioksidan (Özdemir ve ark. 2008)

- Hipolipidemik (Özdemir ve ark. 2008)
- İnsektisit, larvisit, akarisit (Sevki ve ark. 2008)
- Antikanser (uçucu yağından ileri gelmektedir) (Spyridopoulou ve ark. 2019)
- Hepatoprotektif (uçucu yağından ileri gelmektedir, *in vivo*)
- Genotoksik (İpek ve ark. 2005)
- Antidiyabetik (Lermioglu ve ark. 1997)
- Kolinesteraz inhibitör (uçucu yağından- pinen ve piperitonoksit ileri gelmektedir)
- Antienflamatuvar (uçucu yağından ileri gelmektedir)
- Analjezik (linalool ve karvakrolden ileri gelmektedir) (Demirci ve ark. 2004)
- Antispazmodik (Aydın ve Seker 2005; Tepe ve ark. 2016)
- Östrojene benzer (flavonoitlerinden ileri gelmektedir)

Meme dokusundan alınan östrojene spesifik RGA hücrelerinden *in vitro* kültür hazırlanmıştır. Hücreler *Origanum* ekstrelerine kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yanıt vermiştir. En yüksek reaksiyon *O. onites* ekstresinde gözlenmiştir. Bu etkinin en aktif olan 3 bileşenden (luteolinglukozit, luteolinglukronit ve apigeninglukronit) kaynaklandığı bildirilmiştir (Wielogorskaa ve ark. 2019).

4.30.4. Tıbbi kullanım

Yeterli çalışması yapılmamıştır

4.30.5. Yan etki ve uyarılar

Çalışması yapılmamıştır

4.30.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Şekil 4-34: Kekik yağı

<https://tazedukkan.com.tr/include/resize.php?path=images/urunler/Kekik-Yagi-10-ml>



4.31. *Origanum vulgare* L.



Şekil 4-35: *O.vulgare*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/6b78d4e79f1fd8305ea7e71092925574.jpg>

4.31.1. Halk arasında kullanım

Pakistan’da sindirim, solunum ve üriner sistem hastalıklarında, diyare, adet bozuklukları, rahim hastalıkları, kas ağrısı ve cilt hastalıklarında (Kayani ve ark. 2015; Shah ve ark. 2006) kullanıldığı saptanmıştır.

Cezayir’de sindirim ve solunum sistemi hastalıklarında, kardiyovasküler hastalıklarda ve diüretik, analjezik, antibiotik etkisinden dolayı (Ouelbani ve ark. 2016); Fas’ta, gastrointestinal şikayetlerde ve ayrıca diyabet, böbrek hastalıkları, solunum yolları ve kalp problemlerinde, anemi, seksüel ve jinekolojik hastalıklar, sinirsel hastalıklar, cilt hastalıkları, saç dökülmesi, saç kepeği, grip, tonsillit, jinjivit, ateş ve intestinal parazitlerde (Eddouks ve ark. 2017; Tahraoui ve ark. 2007) yararlanılmaktadır.

İtalya’da soğukalgınlığında dekoksasyonu dahilen, astımda gargara olarak (Cornara ve ark. 2014); İspanya’da yara iyileştirici olarak (Rigat ve ark. 2015), soğukalgınlığı, boğaz ağrısı ve pulmoner konjesyona karşı kullanılmaktadır (Rigat ve ark. 2013).

Sırbistan’da soğukalgınlığı ve bronşite ek olarak mide- bağırsak hastalıkları, uykusuzluk, baş ağrısı tedavisinde (Jari ve ark. 2007), akciğer hastalıkları, böbrek ve idrar yolu iltihapları tedavisinde ayrıca iştah açıcı, sedatif ve tonik olarak, (Jarić ve ark. 2015); Romanya’da kadın hastalıkları, mide ağrısı, diyare ve soğuk algınlığında (Söukand ve Pieroni 2016); Arnavutluk’ta ve Bosna-Hersek’te grip, öksürük, boğaz ağrısında (Pieroni 2017; Savića ve ark. 2019), diüretik ve dijestif olarak (Pieronia ve ark. 2005); Bulgaristan’da öksürük kesici, balgam arttırıcı, safra temizleyici ve arttırıcı, yatıştırıcı olarak (Ivancheva ve Stantcheva 2000) kullanımı bulunmaktadır.

Ülkemizde **karakınık** olarak adlandırılmıştır, terletici, diüretik, gaz söktürücü ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Gastrointestinal şikayetler ve karın ağrısında (Balıkesir, Manisa, İzmir, Acıpayam, Çanakkale, Mersin, Isparta, Trakya bölgesi ve Doğu Anadolu) (Bulut ve ark. 2017); sarılıkta (Balıkesir); diyabette (Balıkesir, Niğde) (Özdemir ve Alpınar 2015); hipertansiyon ve hiperkolesterolemide (Elazığ, Giresun) (Hayta ve ark. 2014; Polat ve ark. 2015); taşikardide (Manisa), üriner enfeksiyonda (Elazığ) (Cakilcioglu ve ark. 2011); epilepside (Tunceli) (Tuzlacı ve Doğan 2010) ve soğuk algınlığında (Balıkesir, Bingöl, Elazığ, Giresun, Rize) (Tuzlacı 2016) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır. **Haricen** dış

ağrısında, saç dökülmesi ve akne tedavisinde (Balıkesir, Manisa) (Sargin ve ark. 2015) ve yara tedavisinde (Tabata ve ark. 1988) kullanımı bildirilmiştir.

4.31.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (karvakrol, terpinen, p-simen, timol, α -pinen, mirsen, linalol, karyofilen, germakren-D) (Al-Kalaldeh ve ark. 2010)
- Flavonoidler (kersetin, diosmetin, apigenin, viteksin, luteolin, rutin, naringin, daidzein, biyokaninA, naringenin, hiperozit, astragalin, eriyodiktiyol, galangin) (Hawas ve ark. 2008; Gutiérrez-Grijalva ve ark. 2017)
- Polifenoller (salvianolik asit A, C, litospermik asit)
- Fenolik asitler (rozmarinik asit, kafeik asit, sinnamik asit, vanilik asit) (Gutiérrez-Grijalva ve ark. 2017)
- Benzolignanoitler (dihidrobenezodiyoksan türevleri) (Lin ve ark. 2003; Demirezer ve ark. 2017; Oniga ve ark. 2018)

4.31.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (uçucu yağından ileri gelmektedir; antibakteriyal, antiprotozoal, antiviral, antifungal, antiparaziter) (Stefanakis ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2014; Jnaid ve ark. 2016; Bora ve ark. 2022)
- Antioksidan (rozmarinik asitten ileri gelmektedir) (Cervato ve ark. 2000; Koldas ve ark. 2015)
- Sitotoksik (Elshafie ve ark. 2017; Coccimiglio ve ark. 2016)
- Spazmolitik (timolden ileri gelmektedir) (De Falco ve ark. 2013)
- Antitrombosit (kafeik asit, salvigenin, umbelliferondan ileri gelmektedir) (Bojić ve ark. 2019)
- Antihiperglisemik (Lemhadri ve ark. 2004; Vujicic ve ark. 2015; Yu ve ark. 2021)
- Radyoprotektif (Adamczak ve Ożarowski 2022)
- Antiürolityatik (Khan ve ark. 2011; ElSawy ve Mosa 2021)
- Katarakt önleyici (Dailami ve ark. 2010)
- Antienflamatuvar (Ocana-Fuentes ve ark. 2010)
- Nöroprotektif (Gîrd ve ark. 2016)

- Hepatoprotektif (Elkhalal ve ark. 2020)
- Yara iyileştirici (Ragi ve ark. 2011; Demirezer ve ark. 2017)
- Östrojene benzer (flavonoitlerden ileri gelmektedir)

In vitro bir araştırmada *O.vulgare* etanol ekstresinin östrojene yanıt veren MCV-7 kanser hücreleri üstünde östrojenik aktivite gösterdiği gözlenmiş, araştırmada toplam 10 drog kullanılmış, *O. vulgare* en potent olarak bulunmuştur (Saeed ve ark. 2013).

Balıklarla yapılan bir çalışmada *Trichogaster trichopterus* balıkları 4 tedavi grubuna bölünerek her bir gruba sırasıyla E2, *O.vulgare*, GnRH analogu verilmiş, kontrol grubuna bir şey verilmemiştir. Deneyin sonunda ilk 3 grupta over boyutunu gösteren gonadosomatik index (GSI) ve oosit çaplarında anlamlı artış gözlenmiştir. Bu artış en çok E2 grubunda olurken, *O.vulgare* grubu ikinci sırada yer almaktadır (Ziari ve ark. 2015).

Meme dokusundan alınan östrojene spesifik RGA hücrelerinden *in vitro* kültür hazırlanmıştır. Hücreler *Origanum* ekstrelerine kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yanıt vermiştir. En yüksek reaksiyon *O. onites* ekstresinde gözlenmiştir. Bu etkinin en aktif olan 3 bileşenden (luteolinglukozit, luteolinglukronit ve apigeninglukronit) kaynaklandığı bildirilmiştir (Wielogorskaa ve ark. 2019).

4.31.4. Tıbbi kullanımı ve dozaj

Dahilen öksürük tedavisinde ekspektoran olarak ve bronşiyal mukus tabakasının enflamasyonunda, ayrıca gastrointestinal rahatsızlıklarda, bağırsak gazlarına bağlı şişkinliklerde, safra salgısını uyarmak amacıyla ve idrar yolları hastalıklarında, iştah artırıcı, diüretik, antispazmodik ve sedatif olarak; Haricen ağız suyu, gargara ve banyo suyu olarak kullanılmaktadır.

Dahilen infüzyon çayı şeklinde (1 çay kaşığı drog 250 mL kaynar suda 10 dk bekletilerek hazırlanmaktadır)

Ağız suyu şeklinde de ve banyo suyunda(100gr drog/1 L suya eklenerek hazırlanmaktadır) kullanılabilir (Demirezer ve ark. 2017).

4.31.5. Yan etki ve uyarılar

Önerilen tedavi dozlarında zararlı etki bildirilmemiştir.

Aşırı doz, toksisite, kullanılmaması gereken durumlar hakkında bir kayıt yoktur. Herhangi bir kayıt bulunmamakla beraber 2 aydan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (Demirezer ve ark. 2017).

4.31.6. Müstahzarları

Avrupa’da ve yurdumuzda endikasyon belirtilerek satılan preparatı bulunmamaktadır (Demirezer ve ark. 2017).

Tüketimine yönelik çeşitli ürünleri satılmaktadır.

Şekil 4-36: oregano oil

<https://distilex.com.tr/wp-content/uploads/2020/06/kekik.jpeg>



Şekil 4-37: oregano oil

https://anti-viral.co.uk/wp-content/uploads/2020/04/image_2021-04-28_104136.png

4.32. *Passiflora caerulea* L.



Şekil 4-38: *P.caerulea*

(Foto: Ceren Arslan Taşkın)

4.32.1. Halk arasında kullanım

Güney Amerika ve Karaippler’de sedatif ve anksiyolitik olarak, insomniada (Iannicelli ve ark. 2018), Arjantin’de diüretik, antitüssif, antiastmatik, spazmolitik ve hazmettirici olarak, skorbüt tedavisinde, üriner dezenfektan olarak, kökü antihelmintik, adet düzenleyici ve kontraseptif olarak (Alonso 2004); antidiyabetik olarak (Menseguez ve ark. 2007) yaygın kullanımı bulunmaktadır. Çiçekler idrar verici ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999). Sakarya da topraküstü kısımlarından kas gevşetici, sakinleştirici olarak ve uykusuzluğa karşı, Antalya’da meyva ve yaprağından sakinleştirici (Tuzlacı 2016) olarak yararlanılmaktadır.

Sakarya’da topraküstü kısımların infüzyonu dahilen cinsel gücü artırıcı olarak kullanım bulmaktadır (Uzun ve ark. 2004).

4.32.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (krisin, viteksin, isoviteksin, orientin, izoorientin, visenin-2, kateşin, epikateşin, rutin, kersetin) (Pereira ve ark. 2004; Medina ve ark. 1990)

- Harmala alkaloitleri(harmin, harmalin harmalol, harmol) (Avula ve ark. 2012)
- Stilbenler (resveratrol)
- Yağ asitleri (El-Askary ve ark. 2017)
- Diğerleri (esterler, steroller, hidrokarbonalkenler, alkilhalitler, amidler, alkanlar)

4.32.3. Biyolojik aktivite

- Anksiyolitik (Wolfman ve ark. 1994; Rodríguez-Landa ve ark. 2019)
- Antibakteriyal (Al-Rubaey ve ark. 2019)
- Antifungal (Santhoshkumar ve ark. 2019)
- Antidiyareik
- Antioksidan
- Antiageing (Lee ve Kem 2020)
- Gastroprotektif
- Antienflamatuvar (Anzoise ve ark. 2016)
- Hipoüremik (Sadeghi ve ark. 2018)
- Analjezik
- Antiosteoporotik (Gomathi ve ark. 2020)
- Nöroprotektif
- Antikonvülzan (Medina ve ark. 1990; Aseervatham ve ark. 2020; Ravi 2021)
- Afrodisyak (Lutomski ve ark. 1981; Dhawan ve ark. 2003; Jarow Formulas 2000)

Sıcak basması

Passiflora türlerinin menopozal sıcak basmaları üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 45-55 yaşları arasında sıcak basması yakınması olan 54 kadınla klinik bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar rasgele iki gruba bölünerek 30 gün boyunca yarısına *Passiflora* yarısına plasebo verilmiştir. Kupperman anketiyle veriler başlangıç, 15. ve 30. günde toplanmıştır. Tedavi grubunda kontrol grubuna göre sıcak basmalarının şiddetinde anlamlı düzeyde azalma kaydedilmiştir (Kazemian ve ark. 2006).

H.perforatum ve *Passiflora* türlerinin menopozal semptomlara etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için klinik bir çalışma yapılmıştır. 59 menopozal kadının 30'u *H. Perforatum*, 29'u *passiflora* grubuna ayrılmıştır: *H. perforatum* tableti 160 mg efervesan tablet (Goldaroo Company tarafından üretilmiştir) günde 3 kez,

Passiflora ise sıvı halde 30 mg damla, (Iran Daroo Company tarafından üretilmiştir) günde 3 kez 10 damla+ yatmadan önce 30 damla alınmaktadır. İstenilen bilgiler mülakat, kişisel özellikler anketi ve menopoza için Cooperman's anketiyle başlangıçta, 3. ve 6.haftada derlenmiştir. 6. haftanın sonunda her iki tedavi grubunda da menopoza semptomlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Buna ek olarak iki grup menopoza semptom skorları arasında anlamlı fark görülmemiş olup her iki bitki de menopozal semptomları eşit düzeyde etkilemiştir. Bu sonuçlara göre *H.perforatum* ve *passiflora* türlerinin vazomotor semptomlar, insomnia, depresyon, baş ağrısı gibi erken menopoza semptomlarını tedavi etmek için alternatif olabilecekleri belirtilmiştir (Fahami ve ark. 2010).

1994 ve 2016 yılları arasında menopozal semptomların tedavisi için yapılan klinik çalışmalar menopause, climacteric, hot flushes, flashes, herb ve phytoestrogens anahtar kelimeleri PubMed, Medline, Scopus, Google scholar, SID ve Magiran veritabanlarında taranmıştır. *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Valerina officinalis*, *Cimicifuga racemosa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Nigella sativa*, *Vitex agnus-castus*, *Foeniculum vulgare*, *Oenothera biennis*, *Ginkgo biloba*, *Medicago sativa*, *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Pimpinella anisum*, *Glycyrrhiza glabra*, *Passiflora incarnata*, *Trifolium pratense* ve *Glycine soja* 'nın akut menopozal sendrom tedavisinde farklı mekanizmalarla etkili olduğu bulunmuştur (Kargozar ve akr. 2017).

4.32.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Henüz yeterli çalışması yapılmamıştır. Ancak fitokimyasal olarak aynı kalitatif içeriğe sahip olan *P.incarnatanın* sinirlilik ve insomniada kullanılması Komisyon E tarafından kabul edilmiştir (Blumenthal 1998; EMA 2014).

4.32.5. Yan etki ve uyarılar

Uterotonik olduğundan gebelerde kontrendikedir.

4.32.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda eczanelerde satılan müstahzarlar *P.incarnata* içermektedir:

Passiflora Mood kapsül, Passiflora Mood şurup, Passiflora Akar çay, Passiflora Duo kapsül, Passiflora kapsül, Passiflora şurup, Asterpassiflora sıvı TEG, C-Esta Passiflora ve melissa içeren sıvı TEG, Dinamis standardized extract passiflora melissa valeriana içeren TEG, Extrased Passiflora TEG, FX Plus kapsül/kapsül TEG, Insotrench passiflora

içeren TEG, Mega-Farma Passiflora içeren sıvı/tablet TEG, Miraderm passiflora sıvı/kapsül TEG vb.

4.33. *Petroselinum crispum* Mill. A.W.Hill



Şekil 4-39: *P.crispum*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/177183ada42c1261644be54d514d3309.jpg>

4.33.1. Halk arasında kullanım

Peru'da gastritte kullanılmaktadır (Rehecho ve ark. 2011). Fas'ta hipertansiyon, diyabet, kalp ve böbrek hastalığı, lumbago, egzema, burun kanaması (Eddouks ve ark. 2002), amenore, dismenore ve böbrek taşında tercih edilmektedir (Merzouki ve ark. 1997).

İspanya'da prostatit, diyabet, halitozis, düşük, anemi, hipertansiyon, hiperürisemi, konstipasyon, diş ağrısı, ağrı, kellik (Benítez ve ark. 2010), İtalya' da düşük yaptırıcı (Montesano ve ark. 2012), Sırbistan'da üriner enfeksiyon ve hastalıklar, sıvı reansiyonunda kullanımı kaydedilmiştir (Savikin ve ark. 2013).

İran’da gastrointestinal hastalıklar, enflamasyon, halitosis, böbrek taşı, amenore tedavisinde, antimikrobiyal, antiseptik, antispasmodik, sedatif, karminatif, astrenjan ve gastrotonik olarak geniş kullanım alanı bulmaktadır (Sharaf-Kandi 1983; Aghili 2009; Tonkaboni 2007), Irakta cilt hastalıklarında kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Agyare ve ark. 2017).

Yurdumuzda maydanoz halk arasında idrar ve safra arttırıcı, adet söktürücü etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Uşak’ta karaciğer hastalıklarında, Nevşehir’de hazmettirici, Mersin’de kötü ağız kokusunda, Kocaeli, Sakarya, Sivas, Yozgat ve Muğla’da mide ağrısında kullanılmaktadır. Muğla’da nezle, üriner enfeksiyon, ürolitiazis, mide hastalıklarında ve diüretik olarak, göz hastalıklarında taze yaprakları doğrudan yenerek, zayıflamak için yaprakları limonla yenerek yarar sağlamaktadır. Nefes darlığında (Çankırı, Mersin, Nevşehir) kullanıldığı bilinmektedir. Trabzon’da hemoroit, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet tedavisinde, kan sulandırıcı olarak ve yapraklarının dekoksasyonu cinsel gücü arttırmak için dahilen, burkulma eziklerde zeytinyağıyla beraber, bel ağrısında şekerle haşlanmış lapası haricen tercih edilmektedir. Elazığ’da hiperkolesterolemi, Kahramanmaraş’ta hipertansiyon, Balıkesir ve Uşak’ta kansızlık, Nevşehirde ödem tedavisinde kullanıldığı literatürde kayıtlıdır. Balıkesir’de böbrek sancısı, Balıkesir, Çankırı, Elazığ, Mersin, Rize, Amasya ve Sakarya’da ürolitiazis, Adana, Mersin, Amasya, Rize, Yozgat ve Balıkesir’de üriner enfeksiyon, Adana, Balıkesir, Uşak ve Hakkari’de böbrek hastalıkları tedavisinde ve Aksaray, Balıkesir, Bolu, Mersin ve Uşak’da idrar arttırıcı olarak kullanılmaktadır. mGiresun’da arpa, ayırık kökü, ısırgan kökü ve darı püskülüyle bel soğukluğunda, Sakarya’da egzemada, Batman’da görme gücünü arttırmak için kullanıldığı bilinmektedir (Tuzlacı 2016).

İzmir’de taze yaprakları dahilen, haşlanmış yaprakları haricen lökorede, Batmanda dahilen yaprak dekoksasyonu, Mersin ve Muğlada haricen haşlanmış yapraklarının iltihaplı kadın hastalıklarında kullanıldığı literatürde bulunmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.33.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (apigenin, apiin, kemferol, diosmetinpiranozit, izoramnetin)
- Uçucu yağ (apiol, miristisin, α -pinen, β -pinen, sabinen, limonen, α ve β -fellandren, öjenol, toluen, mirsen, α -tuyen, β -bisabolen, γ -terpinen) (Zhang ve ark. 2006).

- Kumarinler (psoralen, izopimpinellin, imperatorin, oksipösedanin)
- Karotenoidler (β -karoten, lutein, violaksantin, neoksantin) (Farzaei ve ark. 2013; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

4.33.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Manderfeld ve ark. 1997; Wong ve Kitts 2006)
- Antioksidan (Fejes ve ark. 2000; Vora ve ark. 2009)
- Nöroprotektif (Allam ve ark. 2016)
- Antiosteoporotik (Hozayen ve ark. 2016)
- Spazmolitik (Branković ve ark. 2010)
- Immünstimulan (Yousofi ve ark. 2012)
- Diüretik (Kreydiyyeh ve Usta 2002)
- Antidiyabetik (Bolkent ve ark. 2004; Yanardağ ve ark. 2003)
- Kardiyoprotektif (Brankovic ve ark. 2008)
- Hipotansif (Brankovic ve ark. 2010a; 2010b)
- Analjezik (Behtash ve ark. 2008)
- Gastroprotektif (Al-Howiriny ve ark. 2003)
- Karminatif ve laksatif (Kreydiyyeh ve ark. 2001)
- Antitrombosit (Gadi ve ark. 2012)
- Antienflamatuvar (Slighoua ve ark. 2021; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Farzaei ve ark. 2013)
- Östrojenik

Yapılan bir çalışmada maydanozdan izole edilen fitoöstrojenik bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* östrojenik aktivitesi gösterilmiştir. Topraküstü kısımlarının metanol ekstresi 1 ve 10 mg/mL dozlarında östrojene duyarlı MCF-7 meme kanseri hücrelerinde proliferatif aktivite göstermiştir. Metanol ekstresi ve izole bileşenler apigenin ve apiin ovariye tomize farelerde 7 gün üstüste verildiğinde uterus ağırlığında artışa yol açmıştır.

Apigenin, kemferol ve diosmetinin östrojenik aktivitesi genistein ve daidzeininkine oldukça yakın bulunmuştur (Yoshikawa ve ark. 2000).

Petroselinum sativum Hoffm.(=*P.crispum*) hidroetanol ekstresinin ve polifenollerinin kan kolesterol, protein ve östrojen seviyelerine etkisini araştırmak amacıyla farelerle *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Likit kromatografiyle polifenollerin kimyasal kompozisyonu, ayrıca akut toksisite ve antienflamatuvar aktivitesi de araştırılmıştır. Wistar fareleri 4 hafta boyunca her gün tartılmış, sonrasında karaciğer ve böbrekler histopatolojik olarak değerlendirilmiş, serum ALT VE AST'ye bakılmış; *in vivo* antienflamatuvar aktivite indometasinle karşılaştırılmıştır. Ekstrenin ve polifenol fraksiyonunun östrojenik etkisi değerlendirilmiştir. Başlıca fenolik bileşenler ferulik asit, gallik asit ve kersetin olarak saptanmıştır. Hepatotoksik ya da nefrotoksik etki görülmemiştir. Antienflamatuvar etki yüksek olarak bulunmuştur. Fertilité testi için 35 dişi matür fare 5 li 5 gruba ayrılmış, 4 hafta boyunca oral olarak kontrol grubuna sadece fizyolojik su; 1.tedavi grubuna (pozitif kontrol) kilo başına 308.33 mg klomifen sitrat, 2.tedavi grubuna kilo başına 500mg, 3.tedavi grubuna kilo başına 1000 mg maydanoz sulu alkol ekstresi, 4.tedavi grubuna ise kilo başına 220 mg polifenol verilmiştir. 29. gün serum AST, ALT, ALP, kreatinin ve üre düzeylerine bakılmıştır. Uterus ve over ağırlıkları ölçülmüştür. Tüm gruplarda fareler kilo almıştır. Over ağırlıklarında gruplar arasında fark saptanmazken maydanoz ekstresi ve polifenol verilen gruplarda uterus ağırlığı %30 oranında anlamlı olarak artmıştır. 1000 mg etanolik ekstre alan farelerde serum kolesterolü kontrol grubuna oranla % 13, polifenol ve klomifensitrat alanlarda %26 ve %36 azalmıştır. Hidroalkolik ekstre alan farelerde serum kolesterolü klomifensitrat grubuna göre yüksek, polifenol grubundakilerde ise klomifensitrat grubuyla karşılaştırılabilir oranda bulunmuştur. Over kolesterolü de negatif kontrole göre 1000 mg ekstre grubunda %56, klomifensitrat grubunda %50, polifenol grubunda %40 düşüktür. 1000 mg ve polifenol grubu değerleri pozitif kontrol grubuna yakinken 500 mg grubunun değerleri biraz daha yüksek bulunmuştur. Uterus protein düzeyi ise 1000 mg grubunda %73, polifenol grubunda %65 artmıştır. Klomifensitrat (%64) ve 1000mg hidroetanolik(%43) ve polifenolik (%31) ekstre alan farelerde serum östradiyolu anlamlı düzeyde artmıştır. *P.sativum* ekstrelerinde bu artış klomifensitrat grubundaki artıştan daha düşük düzeyde kalmıştır (Slighoua ve ark. 2021).

4.33.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E üriner sistem enfeksiyonu ve ürolitiaziste kullanımını onaylamıştır (Blumental 1999; Gruenwald 2000).

2 gr kesilmiş drogun 150-200 mL kaynar su eklenerek hazırlanan infüzyonunun günde 2-3 kez tüketilmesi önerilmektedir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.33.5. Yan etki ve uyarılar

Apiaceae familyasına alerjisi olan kişiler dikkatli kullanılmalıdır. Hassas ciltli kişilerde alerjiye sebep olabilmektedir. Diüretik ilaçların etkisini arttırabilmektedir.

Abortif etkisi nedeniyle gebelerde kontrendikedir. Emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Nefrozda kontrendikedir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.33.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Yurdumuzda eczanede satılan preparatları:

1. Dynavit - deve diken, enginar, kara hindiba ve maydanoz içeren TEG, 60 kap, ECZACIBAŞI İLAÇ PAZARLAMA

4.34. *Pimpinella anisum* L.



Şekil 4-40: *P.anisum*

<https://s3.amazonaws.com/eit-planttoolbox-prod/media/images/Pimpinella-anisum--Steluma--CC-BY-NC-ND.jpg>

4.34.1. Halk arasında kullanım

Mauritius'ta karın ağrısında (Chintamunnee ve Mahomoodally 2012); Cezayir'de mide ağrısı, grip, insomnia ve anksiyetede (Bouasla ve Bouasla 2017), yenidoğanlarda, koliklerde ve galaktogog olarak (Ouelbani ve ark. 2016); Mısır'da renal ve gastrointestinal kolik, üst solunum yolu hastalıkları ve anksiyetede (Abouzid ve Mohamed 2011) kullanılmaktadır.

Ürdün'de konstipasyon, artrit tedavisinde, erkek afrodizyakı olarak, soğukalgınlığı, karın ağrısı, hazımsızlık, gaz, sinirlilik, hiperaktivite, üriner enfeksiyon, genel zayıflık

halinde (Abu-Irmaileh ve Afifi 2003); Israil’de gastrointestinal ağrılar, baş ağrısı ve doğurganlık için (Said ve ark. 2002); Geleneksel İran tıbbında epilepsi tedavisinde (Fard ve Shojaii 2013), karminatif olarak (Ghasemi ve ark. 2013), peptik ülser, diyabet, öksürük, dismenore, böbrek taşı tedavisinde, sedatif olarak ve böcek sokmasında (Mehrnia ve ark. 2021) kullanım bulunmaktadır.

İspanya’da karminatif olarak (Gras ve ark. 2018), mide ağrısında (Benítez ve ark. 2010); İtalya’da soğukalgınlığı ve öksürüğe karşı, karminatif, dijestif, diüretik, galaktogog ve sedatif olarak, (Vitalini ve ark. 2015), diş ağrısında (Di Novella ve ark. 2013); Bosnahersek’te çeşitli pimpinella türleri akciğer hastalıklarında, astım ve boğaz ağrısında, gastrointestinal ve menstrüel şikayetlerde (Šarić-Kundalić ve ark. 2010); Yunanistan’da şişkinlik, dispepsi, konstipasyon, spazm gibi gastrointestinal şikayetlerde, astım, bronşit, soğukalgınlığında, sedatif, antiseptik ve diuretic olarak (Hanlidou ve ark. 2004) yararlanılmaktadır.

Yurdumuzda *P. anisum* gaz söktürücü, iştah açıcı, süt arttırıcı ve uyku verici etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. *P.anisetum*’un meyvası daha küçüktür, orta Anadolu’da yaygındır. Uçucu yağ oranı *P.anisum*’da %3 ken *P. anisetum*’da % 8,5 dur (Baytop 1999). Malatya’da *P. oliveroides* kök dekoksasyonu adet sorunlarının giderilmesinde sabah aç karna 1 bardak içilmektedir (Tuzlacı 2016). Karın ağrısı, şişkinlik ve gaz gibi gastrointestinal şikayetlerde (Denizli, Muğla, İzmir, Giresun, Trabzon); soğuk algınlığı ve gripte (İzmir); nefes darlığı ve bronşitte (Malatya); böbrek iltihabında (Hakkari); uykusuzluğa karşı ve sedatif olarak (Kırklareli, İzmir) dahilen; yanık tedavisinde yağı veya meyva dekoksasyonu haricen kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.34.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (anetol, anisaldehit, anisalakton, östragol, metilkavilol, karvon, limonen, fenkon, β -bisabolen, α -kuparen, α ve γ - himaşelen, psödoizoöjen) (Tabancave ark. 2004; Arslan ve ark. 2004; Lamiaa ve ark. 2019)
- Kumarinler (skopoletol, bergapten, umbelliferon)
- Flavonoitler (kersetin, luteolin, rutin, izoorientin, izoviteksin, naringin)
- Fenolik asitler (klorojenik, ferulik, rozmarinik, elajik, şiringik ve gallik asitler)
- Fenilpropanoitler

- Yağ asitleri (palmitik, oleik, petroselinik ve vaksenik asitler) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

4.34.3. Biyolojik aktivite

- Antienflamatuvar (Tabanca ve ark. 2007; Mueller ve ark. 2010)
- Analjezik (Tas 2009)
- Antitüssif (soğukalgınlığı) (Kang ve ark. 2013)
- Myorölaksan (Boskabady ve Ramazani-Assari 2001; Albuquerque ve ark. 1995)
- Antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral, antifungal) (Gülçın ve ark. 2003; Kosalec ve ark. 2005; Al-Bayati 2008; Tepe ve ark. 2006)
- Antioksidan (Mohammad Al-Ismael ve Aburjai 2004; Hinneburg ve ark. 2006; Rajeshwari ve ark. 2011)
- Antispazmodik (Tirapelli ve ark. 2007)
- Hepatoprotektif (Rajeshwari ve ark. 2011)
- Antidepresan (Shahamat ve ark. 2016; Gamberini ve ark. 2015)
- Antikonvülsan (Pourgholami ve ark. 1999)
- Galaktogog (Hosseinzadeh ve ark. 2014)
- Östrojenik (Albert-Puleo 1980)

Yapılan *in vivo* bir çalışmada trans-anetolün sıçanlarda 50, 70 ve 80 mg/kg dozlarda uygulanmak suretiyle antifertilite etkisi araştırılmıştır. 80 mg/kg dozda trans-anetolün %100 etki ile antiimplantasyona neden olduğu belirlenmiştir. Bileşik kuvvetli östrojenik etki gösterirken, anti-östrojenik, progestasyonel, anti-progestasyonel, androjenik veya anti-androjenik aktiviteleri bulunmamıştır (Dhar 1995).

Yapılan başka bir *in vitro* bir çalışmada Türkiye’den toplanan 11 çeşit *Pimpinella* türünün uçucu yağı izole edildikten sonra YES (yeast estrogen screen) yöntemiyle *in vitro* olarak östrojenik aktiviteleri tesbit edilmiştir. Kontrol olarak 17 β - E2 kullanılmıştır. En yüksek aktivite izole anetolde gözlenirken tüm 11 *pimpinella* türü östrojenik aktivite göstermiştir (Tabanca ve ark. 2004).

Postmenopozal dönemde sıcak basması yakınması olan 72 kadınla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada kadınlar rasgele iki gruba bölünerek 4 hafta boyunca yarısına günde 3 kere 330 mg *P.anisum* tohumu alkol ekstresi, kontrol grubuna ise aynı tablet formunda nişasta verilmiştir. Tedavi grubunda sıcak basmalarının frekans ve şiddetinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu etki ekstrenin kesilmesinden 4 hafta sonrasına kadar sürmüştür (Nahidi ve ark. 2012).

Kombine bir herbal drogun postmenopozal kadınlardaki seksüel fonksiyon bozukluklarına etkisini değerlendirmek amacıyla 64 kadın üzerinde 3 körlü, randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar rasgele plasebo ve tedavi gruplarına bölünmüştür. Tedavi grubuna 4 hafta boyunca günde 2 kez yemeklerden önce anason, rezene, taze yeşil üzüm, sinameki yaprağı, menekşe (*Viola odorata*), karanfil, *Terminalia chebula*, mandalina ve ballı gül tozlarının karışımı kombine bitkisel kapsül verilmiştir. Başlangıçta ve 4 hafta sonunda kadın seksüel fonksiyon anketi (Female Sexual Function Index, FSFI) doldurtulmuştur. 4 hafta sonra kadın seksüel fonksiyon indeksinde tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı artış saptanmıştır. Buna ek olarak istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı da iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. kombine herbal kapsülün postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyonu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Eliasvandi ve ark. 2018).

4.34.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kas gevşetici ve spazmolitik olarak, soğukalgınlığında görülen öksürüğe karşı kullanılmaktadır (Blumental 1999). Soğukalgınlığı ve spazmolitik etki için 1-3,5 gr parçalanmış drogun 150 mL kaynar su eklenerek hazırlanan infüzyonunun günde 3 kez tüketilmesi önerilmektedir. Kas gevşetici etki için inhalasyonla uçucu yağı, dahilen etanol ya da su ekstresi kullanılabilir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.34.5. Yan etki ve uyarılar

Allerji riski düşük olmasına rağmen anetole ya da *Apiaceae* familyasına allerjisi olan kişiler dikkatli kullanılmalıdır. Gebe ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 12 yaş altında önermemektedir.

İçeriğindeki anetol ve östragol gibi östrojenik bileşenler nedeniyle hormon kullanan hastalar ve hormon-bağımlı kanser hastalarının hekim kontrolünde kullanması önerilmektedir. Uçucu yağı birlikte kullanıldığında asetaminofenin plazma

konsantrasyonunu, kafeinin ise biyoyararlılığını azaltmakta, *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı kullanılan amoksisilin ve siprofloksazinin etkinliğini arttırmaktadır.

2 haftadan fazla kullanılmamalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.34.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda eczanelerde bulunan müstahzarları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Zade vital- nane anason rezene yağı içeren takviye edici gıda 30 ml şişe HELVACIZADE
2. Zade vital - anason yağı içeren takviye edici gıda 300 mg 30 kapsül
3. Zade vital - anason yağı %100 20-50- 100- 200 ml şişe
4. Ganason tablet- 90 tb BERKA
5. Panason - poşet LOKMAN
6. Viostone - menengiç, tıbbi nane, biberiye, ökaliptus, gilaburu, rezene ve anason içeren takviye edici 30 kapsül, CORPUS İLAÇ
7. Hyperflatuben drops - tatlı rezene, anason ve frenk kimyonu meyveleri içeren takviye edici gıda damla, 20 ml şişe, ÖNER İLAÇ

4.35. *Portulaca oleraceae* L.



Şekil 4-41: *P.oleracea*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/39da0a9c6eaa4b4d45d8068aad267d0b.jpg>

4.35.1. Halk arasında kullanım

Kuba’da sindirim ve böbrek hastalıklarında; antienflamatuvar olarak (Heredia-Díaz ve ark. 2018); Peru’da karaciğer hastalıkları, diyare ve ateşte (Jovel ve ark. 1996); Ekvator’da internal enflamasyon, gastrit, böbrek hastalığı tedavisinde (Tene ve ark. 2007); Brezilya’da hemoroit (Kumar ve ark. 2021); Bolivya’da böbrek taşı tedavisinde (Fernandez ve ark. 2003); Arjantin’de antipiretik olarak (Scarpa 2004) kullanılmaktadır.

Çin’de dizanteri, ödem, aşırı uterin kanama, hemoroit kanaması, erizipel, egzema, yılan böcek sokması; Srilanka’da ülser, yara, yanık, cilt hastalıkları (Belcheff 2012); Afganistan’da diyare, boğaz ağrısı (Younos ve ark. 1987); Hindistan’da akciğer, karaciğer, böbrek, mesane hastalıkları, nörasteni, öksürük (Prabhu ve ark. 2021; Reddy ve ark. 2019); Pakistan’da üriner ve sindirim problemleri, diüretik, kurt düşürücü,

müsekkin olarak (Ullah ve ark. 2013); Bengladeş’de astım, diş ağrısı (Faruque ve ark. 2019); İran’ da diyabet (Mosaddegh ve ark. 2012) tedavilerinde kullanımı bulunmaktadır.

Güney Afrika’da tüberküloz, filaryazis, yara ve enfeksiyon tedavisinde, ağrı kesici olarak (Semenya ve Maroyi 2019; Mhlongo ve Van Wyk 2019); Mauritius’ta astrenjan, antienflamatuvar, diüretik ve anthelmintik olarak (Suroowan ve ark. 2019); Angola ve Nijerya’da yanıklarda (Urso ve ark. 2016); Kamerunda baş ağrısı, zehirlenme (Jiofack ve ark. 2009); Kenya’da kanser (Kipkore ve ark. 2014); Etyopya da gastrit, peptik ülser, kabızlık, haricen mantar enfeksiyonunda (Belayneh ve ark. 2012); Cezayir’de dispepside ve diüretik olarak (Baziz 2021); Fas’ta hiperkolesterolemi (Chaachouay ve ark. 2019); Libya’da baş ağrısında ve kurt düşürücü olarak (El-Mokasabi ve ark. 2018); Ürdün’de kan temizleyici ve afrodizyak olarak (Lev ve Amar 2002); Yemen’de mide ağrısı (Hussein ve Dhabe 2018) kullanıldığı literatürde yazılıdır.

İspanya’da kan basıncı düzenleyicisi olarak (Carrió ve Vallès 2012); İtalya’da başağrısı, mide, bağırsak ve böbrek ağrısı tedavisinde (Bosi ve ark. 2009); Romanya’da zafiyet ve hastalıkta haricen banyo olarak (Petran ve ark. 2020); Arnavutluk’ta kas ve iskelet sistemi hastalıklarında (González-Tejero ve ark. 2008); Yunanistan’da antienflamatuvar olarak (Brussell 2004; Simopoulos 2004) yararlanılmaktadır (Kumar ve ark. 2021).

Yurdumuzda semizotu idrar söktürücü, kurt düşürücü ve lapa halinde basura karşı kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Şeker hastalığında (Batman, Elazığ, Muğla, Şırnak); yüksek tansiyonda (Mersin); hiperkolesterolemide (Sakarya); kansızlıkta (Kocaeli, Tokat, Şırnak); kemikleri güçlendirmek için (Mardin, Şırnak) yararlanılmaktadır. Mide ağrısı kabızlık bağırsak iltihabı gibi gastrointestinal şikayetlerde (Antalya, Çanakkale, Denizli, Elazığ, Kocaeli, Mardin, Mersin, Muğla, Nevşehir); bağırsak kurtlarına karşı (Afyon, Kahramanmaraş, Karaman); hemoroitte (Afyon) ve zayıflatıcı olarak (Antalya) kullanımı bildirilmiştir. Üriner hastalıklarda ve böbrek taşında (Batman, Mersin, Muğla, Nevşehir, Tunceli); idrar arttırıcı olarak (Elazığ, Kahramanmaraş, Muğla, Tunceli) kullanıldığı saptanmıştır. Haricen siğillerde (Denizli, Konya) ve yaralarda (Burdur, Tunceli) kullanımı vardır (Tuzlacı 2016).

Karaman’da topraküstü kısımların dekoksiyonu dahilen rahim hastalıklarında, Muğla’da tohumları ezilip su katılarak oluşturulan lapa dahilen kısırlık tedavisinde

kullanılmaktadır. Muğla’da topraküstü kısımları doğrandıktan sonra üzerine sarımsaklı yoğurt döküp yenerek menopoz döneminde sakinleştirici olarak kullanım bulunmaktadır. Niğde ve İstanbulda da sakinleştirici olarak tercih edilmektedir (Tuzlacı 2016).

4.35.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoitler (kemferol, apigenin, luteolin, mirisetin, kersetin, genistein, genistin, portulakanonlar A,B,C) (Dong ve ark. 2005; Zhu ve ark. 2010; Xu ve ark. 2006)
- Alkaloidler (oleraseinler, olerasinler, dopamin, noradrenalin, trollisin, aurantiamit, skopoletin) (Yue ve ark. 2005; Xin ve ark. 2008)
- Terpenoitler (portulen, lupeol, portulosit, friedelane) (Xin ve ark. 2008; Elkhayat ve ark. 2008)
- Yağ asitleri (α -linolenik asit, palmitoleik, palmitik, linoleik, oleik, stearik, ikosapentenoik, dokosaheksaenoik asitler) (Uddin ve ark. 2014)
- Steroller (β -Sitosterol, daukosterol)
- Diğerleri (portulaserebrosit, β -karoten, glutatyon, prolin, melatonin, vitaminler: α -tokoferol, askorbik asit; mineraller: K, Mg, Ca, Se; katekol, bergapten, allantoin) (Zhou ve ark. 2015; Iranshahy ve ark. 2017)

4.35.3. Biyolojik aktivite

- Nöroprotektif (Hongxing ve ark. 2007; Wang ve ark. 2007)
- Antikonvülzan (Devi ve ark. 2008)
- Antioksidan (Sicari ve ark. 2018)
- Enzim inhibitör (Salehi ve ark. 2013)
- Antidiyabetik (Lan ve Fuer 2003; Mohammed ve ark. 2020; Gao ve ark. 2010; Gong ve ark. 2009)
- Antikanser
- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antifungal, antiviral) (Bae 2004)
- Antienflamatuvar (Kim ve ark. 2015)
- Analjezik (Wang ve Wang 2018; Chan ve ark. 2000)
- Antitüsif (Borouhaki ve ark. 2010)
- Antiülser (Rita ve ark. 2010)

- Hepatoprotektif (Prabhakaran ve ark. 2010; Tawfeq ve Howiriny 2008; Eidi ve ark. 2015)
- Yara iyileştirici (Eldeighdy ve ark. 2016; Rashed ve ark. 2003)
- Myorölaksan (Boskabady ve ark. 2004; Okwuasaba ve ark. 1986; Parry ve ark. 1993)
- Vazorelaksan (Parry ve ark. 1988)
- Hipokolesterolemik (Barakat ve Mahmoud 2011; Sabzghabae ve ark. 2014)
- Antiproliferatif (Khatibi ve ark. 2017)
- Aşırı uterin kanamaya karşı (Shobeiri ve ark. 2009; Khanam ve ark. 2020)
- Antifertilite (Hanumantappa ve ark. 2014; Nayaka ve Londonkar 2014; Okafor ve ark. 2021; Zhou ve ark. 2015)

Portulaca oleracea total kolesterolde düşmeye yol açarak sinir sistemini, örneğin hipofiz - gonad aksını etkileyebilmektedir. *P.oleracea* hidroalkolik ekstresinin gonadotropinler, estradiol, progesteron ve prolaktin hormonlarına etkisi değerlendirilmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. 40 erişkin bakire dişi 189 ± 2 gr wistar faresi 8'li 5 gruba bölünmüştür. Kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmemiştir. Plasebo gruba 0,2 ml distille su, 1,2 ve 3. tedavi gruplarına 21 gün boyunca kilo başına 200, 400 ve 800 mg *P.olarecea* hidroalkolik ekstresi verilmiştir. 21 gün sonra kan hormon düzeylerine bakılmıştır. Kontrol ve plasebo gruplarına göre estradiolde anlamlı azalma, 3.grupta(800), vücut ağırlığında anlamlı azalma da 2.grupta gözlenmiştir. LH, FSH, progesteron ve prolaktinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Sonuçlar kilo kaybının doza bağımlı olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak portulaca içindeki antiöstrojenik ve antiaromataz bileşiklerden dolayı maksimum dozda estradiol konsantrasyonunu düşürmektedir (Hosseini ve ark. 2013).

Yaşlanma biyolojik sistemlerde morfolojik ve fonksiyonel bozulmaya yol açmaktadır. D-galaktoz serbest radikaller üreterek yaşlanmayı hızlandırmaktadır. *Portulaca oleracea*'nın antioksidan etkiyle oksidatif strese karşı koruyuculuğunu değerlendirmek amacıyla in vivo bir çalışma yapılmıştır. 48 dişi NMRI faresi rasgele 6 gruba bölünerek 1.ve kontrol grubuna 45 gün boyunca tuzlu su, 2. gruba 3 hafta boyunca kilo başına 200 mg *P. oleracea* etanol ekstresi , 3.gruba 45 gün boyunca kilo başına 500 mg D-galaktoz, 4.gruba D-galaktoz+ *P. oleracea*, 5.grup Aging, 6. Aging+*P.oleracea* oral yoldan gavajla verilerek seks hormonları, antioksidanlar ile over ve uterusun

malondialdehit (MDA) düzeyi ölçülmüş, histolojik değerlendirme yapılmıştır: D-galaktoz verilmiş ve yaşlanan hayvanlarda LH ve FSH düzeyleri anlamlı olarak artmış, östrojen ve progesteron anlamlı şekilde düşmüştür; overler ve uterus MDA içeriği anlamlı şekilde artmış; superoksitdismutaz (SOD) ve katalaz aktiviteleri anlamlı şekilde azalmıştır. Over foliküllerinde dejenerasyon, uterus duvar ve endometriyal bezlerde atrofi saptanmıştır. *Portulaca* gruplarında ise hormon seviyeleri, MDA içeriği ve antioksidan aktivitedeki yaşlanmaya bağlı değişiklikler anlamlı şekilde geri döndürülmüştür. *P.oleracea*'nın D-galaktoz ve yaşlanmanın dişi reproduktif sisteminde yol açtığı değişiklikleri hafifletebileceği sonucuna varılmıştır (Ahangarpour ve ark. 2016).

In vivo bir çalışmada *P.oleracea* yapraklarının lipofilik ve hidrofilik ekstraktlarının östrus siklusa, kadın seks hormonlarına ve over ve uterus histomorfolojisine etkisi araştırılmıştır. Dişi albino fareler 5'li 7 gruba bölünmüşlerdir. 21 gün boyunca A Grubuna (kontrol) 0.5 ml 20% Tween 80 verilirken, B, C ve D gruplarına kilo başına 125, 250 ve 500 mg lipofilik ekstre, E, F ve G gruplarına ise kilo başına 125, 250 ve 500 mg hidrofilik ekstre oral gavajla verilmiştir. Yapraklar kurutulup toz haline getirildikten sonra lipofilik ekstre kloroformla hidrofilik ekstre metanolle hazırlanmıştır. Östrus siklusu günlük olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin sonunda kan hormon düzeyleri ölçülmüş; over ve uterus histolojisi değerlendirilmiştir. İki ekstrenin de östrus siklusa, over ve uterus histolojik yapısına ve dişi seks hormonlarına anlamlı etkisi olmamıştır. Sadece proöstrus fazında LH ve FSH düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. *P.oleracea* yaprak ekstresinin gonadotropinlerin üretildiği anterior hipofizi etkileyerek folikülogenezisi dolayısıyla fertilitiyi negatif yönde etkileyebileceği düşünülmüştür (Obinna ve ark. 2021).

4.35.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kanıtlanmış endikasyonu bulunmamaktadır.

4.35.5. Yan etki ve uyarılar

Yeterli çalışması yapılmamıştır.

4.35.6. Müstahzarlar

Eczanelerde satılan preparatı (Üstünes 2022):

1. Nutrefor Kids Multi - omega3, multivitamin, multimineral, balık yağı, ceviz yağı, semizotu içeren TEG, 150mL şişe, SANTEFOR

Çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatlar bulunmaktadır:



Şekil 4-42: Semizotu kapsülü

<https://i.ebayimg.com/images/g/9vAAAOSwDANhr6iH/s-l1600.jpg>



Şekil 4-43: *P.oleracea* ekstresi

https://m.mediaamazon.com/images/I/71kzwQ5UUKL._AC_SL1500_.jpg

4.36. *Punica granatum* L.



Şekil 4-44: *P. granatum*

(Foto: Ceren Arslan Taşkın)

4.36.1. Halk arasında kullanım

Pakistan’da kanser, böbrek taşı, hepatit, uyuz tedavisinde, pürgatif ve sedatif olarak ve bağırsak kurdu düşürmek için (Ahmed ve ark. 2015); İran ’da iştah açıcı, kolagog olarak ve sarılıkta (Dolatkhahi ve ark. 2014), diyarede, enfekte cilt yaralarında, sindirim problemlerinde, aşırı adet kanamasında ve erkek cinsel problemlerinde (Ghorbani 2005), bül gibi cilt hastalıklarında, hipertansiyon, dişeti hastalıklarında, çocuk ishallerinde (Nasab ve Khosravi 2014) kullanılmaktadır.

Cezayir’de allerji, diş ağrısı ve diyarede (Bouasla ve Bouasla 2017), diş ve dişeti hastalıkları, anemide ve antiseptik olarak (Ouelbani ve ark. 2016); Fas’ta intestinal antiseptik ve hemostatik olarak, stomatit, peptik ülser, egzema tedavisinde (Merzouki ve ark. 2000) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

İspanya’da boğaz ağrısında (Gras ve ark. 2018); öksürük, ağrılarda (Benítez ve ark. 2010); İtalya’da öksürük, diş ağrısı, sarılık, sıtmada ve kan durdurucu olarak (Leporatti ve Corradi 2001); Sırbistan’da diyarede (Šavikin ve ark. 2013); Yunanistan’da diyare ve intestinal parazitlerde (Hanlidou ve ark. 2004) yararlanılmaktadır.

Yurdumuzda nar ağacı kabuğu şerit düşürücü olarak, nar meyvası kabuğu veya suyu ise ishale karşı, idrar arttırıcı, midevi ve kuvvet verici olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Mide ağrısı, gastrit gibi mide hastalıkları, diyare, karın ağrısı (Muğla, Denizli Niğde, Diyarbakır Gaziantep, Şanlıurfa), bağırsak kurtlarına karşı (Muğla, Gaziantep , Kahramanmaraş) kullanımı bildirilmiştir. Soğukalgınlığı, grip ve öksürükte (Muğla, Gaziantep); hemoroitte Bolu'da dahilen Balıkesir'de haricen tercih edilmektedir. Trabzon'da böbrektaşı düşürmek için, Şırnak'ta baş ağrısına karşı, Muğla'da tohum suyu unutkanlığa karşı, meyva çiçek dekoksasyonu depresyonda faydalanılmaktadır. Diyabet (Edirne, Adana, Antalya, Muğla, Balıkesir, Kayseri ve Elazığ); hiperkolesterolemi (Muğla, Elazığ); hipertansiyon, (Edirne ve Balıkesir); damar sertliği ve kansızlık tedavisinde (Muğla); kalp hastalıklarında (Kahramanmaraş ve Muğla) kullanımı literatürde kayıtlıdır. Aydın'da vücut direncini arttırmak amacıyla çocuklara tohumları yedirilirken, çiçek infüzyonu erişkinlere verilmektedir. Haricen yanık ve ayak mantarı tedavisinde (Sakarya); ağız yaralarında nar ekşisi (Uşak); kulak ağrısında suyu kulağa damlatılarak (Niğde) kullanıldığı saptanmıştır (Tuzlacı 2016).

Çiçeklerinden hazırlanan infüzyonu Balıkesir'de adet düzenleyici olarak kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.36.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoidler (kersetin, rutin) (Zhao ve ark. 2014)
- Polifenoller (kateşin, epigallokateşin, punkalagin /ellajik asit türevleri) (Elfalleh ve ark. 2012; Singh ve ark. 2017)
- Alkaloidler (piperidin, higrin, pelletierin, izopelletierin, metilpelletierin, sedrin, norhigrin, punigratan) (Rafiq ve ark. 2016; Schmidt ve ark. 2005)
- Fenolik asitler (kafeik ve gallik asitler) (Poyrazoğlu ve ark. 2002)
- Antosiyanidinler (siyanidin, pelargonidin, delfinidin) (Noda ve ark. 2002)
- Triterpenler (asiatik, maslinik, olonik ve ursolik asitler) (Abbasi ve ark. 2008)
- Steroller (daukosterol, sitosterol) (van Elswijk ve ark. 2004; Elswijk ve ark. 2004)
- Tanenler (Tanaka ve ark. 1986; Sabraoui ve ark. 2020)
- Yağ asitleri (palmitik, stearik, miristik, gadoleik, oleik, katalpik, linoleik ve

punisik asitler) (Amri ve ark. 2017)

- Organik asitler (fumarik, malik, sitrik ve tartarik asitler) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Venat ve ark. 2021; Singh ve ark. 2018)

4.36.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antiviral) (Moorthy ve ark. 2013; Nuamsetti ve ark. 2012; Dahham ve ark. 2010; El-Sherbini ve ark. 2010)
- Antihelmentik (Amelia ve ark. 2017)
- Antiürolityatik (Rathod ve ark. 2012)
- Antioksidan (Yoshime ve ark. 2019; Derakhshan ve ark. 2018; Les ve ark. 2015; Dikmen ve ark. 2011)
- Antidiyabetik (Khalil 2004)
- Hipolipidemik (Das ve Barman 2012; Salwe ve ark. 2015)
- Hepatoprotektif (Toklu ve ark. 2007)
- Kardiyoprotektif (Arun ve ark. 2017; Aviram ve Dornfeld 2001)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Khokar ve ark. 2021)
- Antienflamatuvar (Lansky ve Newman 2007; Bagri ve ark. 2010)
- Analjezik (Mo ve ark. 2013)
- Yara iyileştirici (Murty ve ark. 2004)
- Antiageing (Sabale ve ark. 2020)
- Antiülser (Alam ve ark. 2010)
- Antidiyareik (Akter ve ark. 2013)
- Antiosteoporotik (Banu 2011)
- Anti erektil disfonksiyon (Katana 2020)
- Immünomodülatör (Ross ve ark. 2001; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)
- Östrojenik

Dişi fareler kontrol ve tedavi grubuna ayrılarak tedavi grubundakiler ovariyektomize edilmiştir. Ovariyektomize farelere kilo başına 5,4mg raloxifen ve 90 gün boyunca *Punica granatum* alkol ekstresi, kilo başına 500 mg ve 750 mg oral gavajla uygulanmıştır. Vajinal kornifikasyon, uterus ağırlığı, kemik kaybı, biyomekanik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. 90 günün sonunda *Punica*

granatum alkol ekstresi verilen farelerde aldıkları doza göre sonuç alınmıştır. Uterus ağırlığı, kemik kaybı ve femur kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı gelişmeler gözlenmiştir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi anlamlı şekilde yükselirken idrar düzeylerinde azalma olmuştur. *Punica granatum* kabuğunun potent östrojenik etkisinin olduğu ve postmenopozal osteoporozda kullanımının anlamlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Satpathy ve ark. 2013).

Genç fareler ovariyektomize edilerek menopoza sokulmuştur. İntraperitoneal olarak kilo başına 1 mg *Punica granatum* sulu ekstresi intraperitoneal olarak verilen farelere forse yüzme testi ve açık alan testi uygulanmıştır. Östrojen reseptörlerini değerlendirmek amacıyla ER α antagonisti olarak subkütan 50 μ g TPBM (teofilin türevi) ya da ER β antagonisti 25 μ g PHTPP (fenol türevi) uygulanmıştır. Ayrıca serotonin nörotoksini 5,7-DHT (dihidroksitriptamin) 200 μ g verilerek *Punica granatum* sulu ekstresinin antidepresan etkisi araştırılmıştır. İntraperitoneal olarak verilen *Punica granatum* sulu ekstresinin antidepresan benzeri etki yaptığı gösterilmiştir. Bu etkinin östrojen reseptörleri ve serotonerjik sistem aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Nar meyvasının menopozda görülen depresyonda alternatif bir tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır (Valdés-Sustaita ve ark. 2021).

Seksüel tatmin

Nar kabuğu jelinin doğurgan çağıdaki kadınların orgazm ve cinsel tatmini üzerine etkisini araştırmak amacıyla 18-45 yaşları arasında 110 kadınla randomize üç körlü bir klinik çalışma yapılmıştır. Kontrol ve tedavi grubuna bölünen kadınlara 8 hafta boyunca vajinal jeller kullandırılmıştır. Başlangıçta, 4. ve 8. haftada kadınların orgazm ve seksüel tatminleri değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda 4 ve 8. haftalarda anlamlı düzelme gözlenmiştir. Nar kabuğunun pelvik taban kaslarını güçlendirerek orgazmik bozukluğu düzelttiği düşünülmektedir (Mohammadzadeh ve ark. 2019).

2020 de yapılan çift körlü randomize klinik çalışmada 15-45 yaşları arasında 60 kadın kontrol ve tedavi grubuna bölünmüştür. 1 ay boyunca haftada 2 kez herbal ve plasebo vajinal süppositivar kullanmışlardır. Herbal suppozitivar mazı meşesi, nar kabuğu, çemenotu tohumu içermektedir. Veriler Larson orgazm anketi (Larson Questionnaire and Orgasm Questions (FSFI)) ile toplanmıştır. Tedavi sonrası tedavi grubunda orgazm skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Menopoz

Nar çekirdek yağının menopoz semptomlarına güvenilirlik ve etkisini araştırmak amacıyla Almanya'da klinik bir çalışma yapılmıştır. Ortalama 46 aydır menopozda olan 72 hasta 8 hafta boyunca günde 1000 mg nar çekirdeği yağı (6,3 mg β -sitosterol içerir) içeren 2 kapsül almıştır. Başlangıçta 4 ve 8 hafta sonra hastaların kan E2 düzeylerine bakılmış, menopozal değerlendirme ölçütü alman versiyonuna göre şikayetler değerlendirilmiştir. Menopozal şikayetlerin çoğunda (sıcak basması ve atrofik vajina dahil) tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzelme görülmüştür. Çok az hasta yan etki olarak gastrointestinal şikayetlerden yakınmıştır 17 β estradiol 8 hafta sonra değişiklik göstermemiştir (Huber ve ark. 2017).

Geleneksel İran tıbbında narın menopozda kullanıldığı gerçeğinden yola çıkılarak 78 kadınla randomize çift körlü plasebo kontrollü klinik bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar rasgele plasebo ve tedavi grubuna bölünmüşler, 4 hafta boyunca günde 3 kez (9 mL, 70 mg polifenole eşdeğer) tedavi ya da plasebo şurubu kullanmışlardır. Nar konsantresi olarak verilen tedavi şurubunu hazırlamak için saf nar suyu içine bir şey katılmaksızın kaynatılmıştır. Bu şekilde en yüksek total fenolik konsantrasyon yüzdesine ulaşılmıştır (gram başına 787.5 mg gallik asit ve 0.86 mg kersetin eşdeğeri) katılımcılar tedavi öncesi, 4. hafta sonunda ve tedavi kesildikten 3 hafta sonra olmak üzere 3 kez demografik bilgi anketi, modifiye Kuppermann anketi ve MENQOL (menopoza özgü hayat kalitesi) anketleriyle değerlendirilmiştir. Kuppermann ve MENQOL anketleri skorlarında tedavi grunda kontrol grubuna göre anlamlı düzelme görülmüştür. Çalışmada narın menopozal semptomlara tedavi kesildikten sonra da etkili olduğu gösterilmiştir (Adel-Mehraban ve ark. 2022).

4.36.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Geleneksel olarak antihelmentik olarak kullanılmaktadır. Toz edilmiş gövde ve dal kabuğundan hazırlanan dekoksiyon bir laksatifle beraber 2 saat aralıkla günde 4 doz olarak 60 mL verilmektedir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.36.5. Yan etki ve uyarılar

Hassas kişilerde ciltte kaşıntı ve ödeme neden olabilmektedir. Hipotansif etkisi nedeniyle kan basıncı düşük olanların dikkatli kullanması gerekmektedir. Cerrahi operasyonlardan en az 2 hafta önce kullanımı kesilmelidir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Nar suyu CYP3A4 ile metabolize olan karbamazepin gibi ilaçların metabolizmasını inhibe etmektedir. İçeriğindeki ursolik asit, gallik asit gibi bileşenlerin ilaç taşıyıcı proteinleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.36.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan bir preparat olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Eczanelerde bulunan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Correct - curcumin, nar, zerdeçal, içeren takviye edici gıda 30 tb, CORRECT PHARMA
2. Dynavit - hidrolize kollajen, hyaluronik asit, resveratrol ve nar çekirdeği yağı içeren takviye edici gıda, 30 tablet, ECZACIBAŞI İLAÇ PAZARLAMA
3. ALB drops - nar pastil, KENTFARMA

4.37. *Sesamum indicum* L.



Şekil 4-45 : *S.indicum*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/19ae7941865f2c6542221ff22db31981.jpg>

4.37.1. Halk arasında kullanım

Brezilya’da tromboz, kalp krizi, taşikardi, üriner enfeksiyon tedavisinde , tonik ve sedatif olarak (Bitu ve ark. 2015), bursit/tendinit, ağrı, ateş, baş ağrısı, serebrovasküler hastalıklar, doğum ve komplikasyonlarının tedavisinde, depüratif olarak (do Nascimento Magalhães ve ark. 2019) kullanılmaktadır. Karaibler, Güney/ Güneydoğu Asya, Subsahara Afrika’da adet düzensizliklerinde kullanıldığı bildirilmiştir (Van Andel ve ark. 2014).

Fas’ta sistit, pyelonefrit (Noureddine ve ark. 2022), diyabet tedavilerinde (Eddouks ve ark. 2007) ve anksiyolitik olarak (Doukkali ve ark. 2015); Cezayir’de hafıza problemlerinde (Benarba ve ark. 2015), astımda ve iştah açıcı olarak (Sarri ve ark. 2014); Yemen’da cilt döküntüsü, ayak cilt çatlağı, böcek sokması, romatizma, yorgunluk , ateş, saç kuruluğu, dökülmesi ve kepek şikayetlerinde, kulak ağrısı, malnütrisyon, konstipasyon, doğum öncesi gebelerde tonik olarak (Al-Fatimi 2019) faydalanılmaktadır.

Hindistan’da abortif olarak ve amenore, oligomenore, hipomenore gibi adet düzensizliklerinde, dismenorede (Pakkala ve Patel 2021), mide ağrısı, dizanteri tedavisinde ve diyaforetik olarak (Vijayakumar ve ark. 2015), kontraseptif olarak (Pradhan ve ark. 2013); Pakistan’da konstipasyon, enürezis noktürna, diyabet, üretral ülser, cilt hastalıkları, eklem ağrısı, çıkık tedavisinde, dijestif olarak, cinsel zafiyette seksüel tonik olarak, iyi görmek için, vücut ağrılarında masaj yağı olarak, kalp, böbrek ve merkezi sinir sistemi toniği olarak (Yaseen ve ark. 2015); İran’da kan toniği ve laksatif olarak, saç dökülmesine karşı, hafızayı güçlendirmek için, sperm sayısını arttırmak için, cilt çatlaklarında (Amiri ve Joharchi 2013), yanıklarda (Ghasemi ve ark. 2013), besleyici, pürgatif ve galaktagog olarak, astım, kuru öksürük, hipertansiyon tedavisinde (Mehrnia ve ark. 2021) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

İtalya’da galaktagog olarak (Guarrera ve Savo 2013), Kıbrıs’ta kabızlıkta (Yöney ve ark. 2010) kullanıldığı saptanmıştır.

Yurdumuzda susam yağı dahilen müshil olarak, Konya bölgesinde şeker hastalığına karşı kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Dahilen Diyarbakır'da gastrit tedavisinde; Konya'da diyabete karşı; haricen Muğla'da boğaz ağrısında, yanık ve romatizma tedavisinde; Tunceli'de yara, yanık tedavisinde kullanıldığı literatürde yazılıdır (Tuzlacı 2016).

Muğla'da köklerinden hazırlanan dekoksion dahilen günde 2 kez kadın hastalıkları tedavisinde içilmektedir (Tuzlacı 2016). Burdur'da yağından kadın hastalıklarında yararlanılmaktadır (Özçelik ve Balabanlı 2005).

4.37.2. Kimyasal İçerik

- Yağ asitleri (oleik, linoleik, palmitik, stearik asitler) (Özdemir ve ark. 2018)
- Lignanlar (sesamin, sesamolin, saminol, sesamol, pinoresinol) (Dar ve Arumugam 2013)
- Steroitler (steroller: β -sitosterol, kampesterol, daukosterol, amirin) (Özdemir ve ark. 2018; Gruenwald 2000)
- Antrakınonlar (antrasesamon A, B, C, D) (Furumoto ve ark. 2003)
- Naftokinonlar (klorosesamon, hidroksisesamon, epoksesesamon) (Hasan ve ark. 2000)
- İridoitler (sesamosit, lamalbit) (Fuji ve ark. 2018)
- Flavonoitler (Dat ve ark. 2016)
- Diğerleri (fenilasetaldehitler, serebrositler, aminoasitler, vitaminler) (Mili ve ark. 2021)

4.37.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan (Vishwanath ve ark. 2012; Elhanafi ve ark. 2020)
- Enzim inhibitör (Matsumura ve ark. 2016; Talabi ve ark. 2018)
- Antidiyabetik (Bhuvaneswari ve Krishnakumari 2012a; Amutha ve Godavari 2016; Dalibalta ve ark. 2020; Aslam ve ark. 2017)
- Antihiperlipidemik (Visavadiya ve Narasimhacharya 2008; Majdalawieh ve ark. 2020)
- Antiaterosklerotik (Bhaskaran ve ark. 2006; Narasimhulu ve ark. 2015)
- Antikanser (Prado-Silva ve ark. 2014; Wu ve ark. 2019)
- Antienflamatuvar (Henriques Monteiro ve ark. 2014)
- Antinosiseptif (Nahar ve Rokonzaman 2009)
- Kardiyoprotektif (Dalibalta ve ark. 2020; Kumar ve ark. 2008)
- Nöroprotektif (Pilipenko ve ark. 2020)
- Hepatoprotektif (Hsu ve ark. 2006; Kumar ve ark. 2011)

- Nefroprotektif (Bhuvaneswari ve Krishnakumari 2012b)
- Yara iyileştirici (Kiran ve Asad 2008)
- Antihipertansif (Dalibalta ve ark. 2020)
- Antitrombotik (Dalibalta ve ark. 2020)
- Antikonvülzan (Kumar ve ark. 2011; Advani ve ark. 2011)
- Antidepresan (Liu ve ark. 2018)
- Bilişsel performansı arttırıcı (Rustaei ve ark. 2021)
- Antimikrobiyal (antifungal, antibakteriyal) (Bankole Munir ve ark. 2007; Sandeep ve ark. 2014; Mili ve ark. 2021; Majdalawieh ve ark. 2020)
- Abortif
- Östrojenik (Lim 2012)

Susam tohumunun albino dişi farelerde bakire, gebe ve emzirme safhalarındaki serum seks hormonu düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla 36 fare ile bir deney yapılmıştır. 36 fare önce bakire, gebe ve emziren olarak üç gruba, o gruplar da tedavi ve plasebo olmak üzere ikiye bölünmüştür. Tedavi gruplarına 20 gün boyunca % 30 susam tohumu verilmiştir. 20 gün sonra kan hormon düzeylerine bakılmış, fareler feda edilerek meme dokuları alınmıştır. Hormonal tahlillerde östrojen, progesteron ve prolaktin kan seviyelerinde plaseboya göre anlamlı yükselme saptanmıştır. Meme morfometrik sonuçları ise meme dokusu veziküllerinde çap ve sayısında plaseboya göre anlamlı artış göstermektedir (Al-Masoudi ve Al-Bazii 2018).

Susam tohumunun menopoza semptomlarına etkisini araştırmak amacıyla 28 Sprague Dawley faresiyle *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. 7 tane genç (3 aylık ve 200 ± 15 g) fare genç negatif kontrol grubu olarak ayrılmış, 21 yaşlı fare de (18- 20 aylık ve 300 ± 15 g) biri pozitif kontrol 2' si tedavi grubu olacak şekilde 3 gruba bölünmüştür. Kontrol grupları bazal beslenme alırken tedavi gruplarından biri 60 gün boyunca %15 susam tozu oral olarak alırken diğeri kilo başına 1300mg sulu susam ekstresiyle mide tübü yoluyla beslenmiştir. Susam tozu ya da ekstresi alan farelerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde kilo artışı, HDL, FSH, LH, T3, E2 ve progesteron, serum kalsiyum ve kalsitonin artışı görülürken susam tüketen bütün gruplarda serum total kolesterolü, trigliseritler, LDL, VLDL ve testosteron düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüş saptanmıştır. Histopatolojik olarak susam tüketen farelerin uterus dokusunda fazla

değişiklik saptanmamıştır. Susam tüketiminin menopozal farelerde muhtemelen antioksidan etkiyle semptomları azalttığı, seks hormonlarının artışıyla uterus dokularının sağlıklı kalmasına neden olduğu düşünülmektedir (Abd El Ghany 2014).

Sesamum indicum 'un postmenopozal kadınlarda kandaki seks hormonları, lipitler, tokoferol ve *ex vivo* LDL oksidasyonuna etkisini araştırmak amacıyla randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 26 kadın katılmış, 5 hafta boyunca katılımcıların yarısı günde 50 g susam çekirdek tozu, 3 hafta bekleme süresinden sonra 5 hafta günde 50 g prinç tozu almışlardır. Katılımcıların 2.yarısı tedaviyi tersinden uygulamıştır. Susam tedavisinden sonra plazma total kolesterol, LDL, LDL/HDL oranı, oksidize LDL içindeki tiobarbiturik asit reaktif maddeleri ve serum DHEA-S anlamlı olarak azalmıştır. α ve γ - tokoferol/ total kolesterol oranı anlamlı olarak artmıştır. Serum seks hormonu bağlayıcı globulin de anlamlı olarak artmıştır. E2'de her iki grupta hafif artış görülürken, FSH değerlerinde fark gözlenmemiştir (Wu ve ark. 2006).

Sesamum indicum'un oligomenoreye etkisini incelemek tek körlü bir klinik çalışma yapılmıştır. Oligomenoresi olan 56 kadın rasgele iki gruba bölünerek 8 hafta boyunca tedavi grubuna günde 60 gr *S. indicum* tozu (60 gr susam tozu 400 cc suda 4 dakika kaynatılıp süzildükten sonra içilmektedir), kontrol grubuna günde 2 kez 5 mg medroksiprogesteron verilmiştir. Adet kanamasının olması, bekleme süresi, akan kan volümü, dismenorenin şiddeti, bir sonraki siklustaki adet ve yan etkilere ait bilgilere mülakatla ulaşılmıştır. Susam grubunda ortalama 10.38 gün sonra %72, progesteron grubunda ise 11.88 gün sonra % 93 hasta adet görmüştür. İki grupta da adet kanı volümü ve dismenore şiddetinde artış olmamıştır. Bir sonraki tedavisiz dönemde susam grubunda % 50, progesteron grubunda %6 kadın zamanında adet görmüştür. Her ne kadar susam grubunda tedaviye yanıt veren kadınların oranı progesteron grubuna göre daha düşük olsa da sonraki siklusta tedavi etkisinin sürmesi umut verici bulunmuştur (Yavari ve ark. 2016).

4.37.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Kabul edilmiş endikasyonu bulunmamaktadır. Geleneksel kullanımı için dahilen ve haricen kullanılacak preparatları bulunmaktadır.

4.37.5. Yan etki ve uyarılar

Terapötik dozlarda advers etki yoktur.

4.37.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatı olmasa da tüketimine yönelik çeşitli ürünler mevcuttur.

Yurdumuzda eczanelerde bulunan preparatları (Üstünes 2022):

1. Tabia Terra - susam yağı, %100, 25/ 50 ml şişe, DOĞAL DESTEK ÜRÜNLERİ
2. Venatura Oregano oil kompleks - izmir kekiği, tıbbi nane, susam yağları, TEG, 30 kap, VENATURA SAĞLIK
3. Zadevital - soğuk pres susam yağı, %100 cam şişe, 20/50/100/200 ml, HELVACIZADE
4. Zadevital - susam yağı içeren TEG, 400 mg, 60 kap, HELVACIZADE
5. Zadevital - susam yağı içeren patlatılabilen kapsül, 400 mg, 25 kap, HELVACIZADE

4.38. *Tribulus terrestris* L.



Şekil 4-46: *T. terrestris*

(<https://d2seqvvyv3b8p2.cloudfront.net/103fbaeb410c5be196c46f2242a633a1.jpg>)

4.38.1. Halk arasında kullanım

Geleneksel Çin ve Hint tıbbında olduğu gibi Türk halk tıbbında da cilt, karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, mantar enfeksiyonları ve cinsel yetersizliklerde kullanılmaktadır (Demirezer ve ark. 2017).

Güney Afrika'da diyare, göz ve boğaz hastalıklarında yararlanılmaktadır (Drewes ve ark. 2003; Brown ve De Kock 1959).

Çin'de göz problemleri, ödem, abdominal distansiyon, lökore, seksüel disfonksiyon tedavisinde (Wu ve ark. 1999; Kostova ve Dinchev 2005); Hindistan, Irak ve Nijerya'da afrodizyak olarak (Chhatre ve ark. 2012; Al-Yawer ve ark. 2000; Afolayan ve Yakubu 2009), Hindistan'da ayrıca tonik ve diüretik olarak, kalkulus hastalıkları, üriner enfeksiyon, enpotans ve böbrek hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır (Chopra ve ark. 1956). Pakistan'da meyvası dizüride ve afrodizyak olarak (Qureshi ve ark. 2011), tohumu sırt ağrısı, gonore, ürogenital hastalıklarda (Hussain ve ark. 2010); Ayurvedik tıpta böbrek taşı tedavisinde, diüretik ve afrodizyak olarak kullanımı kayıtlıdır (Sivarajan ve Balachandran 1994; Deepak ve ark. 2002).

İran'da antipiretik, astrenjan, karminatif olarak, immün sistem bozukluğunda ve egzema gibi çeşitli cilt allerjilerinde (Mehrnia ve ark. 2021) tercih edilmektedir.

Bulgaristan'da afrodizyak, kan temizleyici olarak ve hemoroit tedavisinde yararlanılmaktadır (Kostova ve Dinchev 2005).

Yurdumuzda çobançökerten adıyla tanımlanan bitkinin hipertansiyon, böbrek kumu, ödem tedavisinde diüretik olarak (Kırklareli, Çanakkale, Balıkesir, Aydın, Denizli, Muğla, Adana, Kırşehir, Elazığ); kalp damar hastalıklarında (Kırklareli Tekirdağ, Yalova, Muğla, Nevşehir, Batman, Bingöl, Urfa, Tunceli) astım, nefes darlığı ve hiperkolesterolemi (Bingöl, Nevşehir) tedavisinde kullanılmaktadır. Mide bağırsak hastalıkları ve hazımsızlıkta (Kırklareli, Manisa, Uşak, Muğla Erzincan, Elazığ, Tunceli, Batman) safra taşında (Balıkesir), hemoroit tedavisinde (Denizli, Malatya) yararlanılmaktadır. Egzema tedavisinde Manisa'da dahilen kullanılırken, haricen Aydın'da el ve ayaklardaki şişkinliklerin giderilmesinde, Denizli ve Konya'da yara ve çıban tedavisinde, gene Denizli'de romatizma tedavisinde de kullanım bulmaktadır (Deniz ve ark. 2010; Kocabas ve ark. 2017).

Kadınlarda kısırlık (Nevşehir) ve yumurtalık iltihabı (Uşak), erkeklerde prostat hastalıkları tedavisinde kullanıldığı saptanmıştır. Denizli’de afrodizyak olarak kullanıldığı literatürde kayıtlıdır (Tuzlacı 2016).

4.38.2. Kimyasal İçerik

- Steroidal saponinler (protodiossin, protograsilin, tigogenin, gitogenin, neotigogenin, neogitogenin, hekogenin, diosgenin, klorogenin, ruskogenin, sarsapogenin gibi furastanol ve spirastanol saponinleri) (Kostova ve Dinchev 2005)
- Terpenoitler
- Fitosteroller
- Flavonoitler (kemferol, kemferol-3-glukozit, kemferol-3-rutinozit ve tribulozit, izoramnetin, kersetin, astragalin) (Zafar ve Nasa 1987; Mitra ve ark. 2012)
- Tanenler
- Lignan (Li ve ark. 1998)
- Kumarin (emodin)
- Fenolik asitler (vanilik asit, benzoik asit, 2- metilbenzoik asit, palmitik asit, süksinik asit, tribulus asit, dokosanoik asit, ferulik asit, sinamik asit) 4-ketopinoresinol
- Alkaloitler (tribulusin A, tribuluzamid C, tribulusterin, terrestriamid, harman, harmin, harmol, N-translakeoilramin, N-transkumaroiltiramin, hesogenin, ksantosin) (Wu ve ark. 1999; Bremner ve ark. 2003; Demirezer 2017; Semerdjieva ve Zheljazkov 2019)

4.38.3. Biyolojik aktivite

- Antiürolitiyatik (Sharma ve ark. 2017)
- Antioksidan (Zheleva-Dimitrova ve ark. 2012)
- Enzim inhibitor (Ercan ve El 2016)
- Antienflamatuvar (Mohammed ve ark. 2014)
- Sitotoksik (Hu ve Yao 2002)
- Antimikrobiyal (Hussain ve ark. 2009; Al-Bayati ve Al-Mola 2008; Hakemi-Vala ve ark. 2014)
- Melanosit stimülatör (Lin ve ark. 1999)

- Diüretik (Al-Ali ve ark. 2003; Chhatre ve ark. 2012)
- İmmünomodülatör (Tilwari ve ark. 2011)
- Antitümör (Menon ve ark. 2014)
- Kardiyoaktif (Wang ve ark. 1990; Phillips ve ark. 2006)
- Antidiyabetik (Amin ve ark. 2006; El-Shaibany ve ark. 2015)
- Hipolipidemik (Tuncer ve ark. 2009; Samani ve ark. 2016; Demirezer ve ark. 2017)
- İnfertilite (Tabakova ve ark. 2012; Adaay ve Mosa 2012; Elahi ve ark. 2013)
- Afrodisyak (protodiyosinden ileri gelmektedir (Gauthaman ve ark. 2002; Tyagi ve ark. 2008)

Hem kadın hem erkek için araştırmalar yapılmıştır.

Kadın genital sistemindeki etkisi 4 mekanizmayla açıklanmaktadır (Semerdjieva ve Zheljazkov 2019):

1. Protodiyosinin beyindeki androjen reseptörlerini uyararak LH'ü arttırdığı, onun da kolesterolden östrojene dönüşecek olan androstenediyon dönüşümünü hızlandırdığı düşünülmektedir.
2. Protodiyosin GnRH'ü da arttırarak LH ve FSH stimülasyonuna neden olmaktadır.
3. Protodiyosin ayrıca 5 α - redüktazı stimüle ederek testosteronun dihidrotestosterona(DHT) dönüşmesini arttırmaktadır. DHT androjene duyarlı organlarda etkin olup seksüel performansı arttırmaktadır.
4. Son olarak protodiyosin doğrudan DHEA'a dönüşerek kan düzeyini yükseltmektedir. Zayıf bir testosteron olan DHEA'da seksüel performans üzerine olumlu etki göstermektedir.

2012 de Brezilya'da 60 kadınla yapılan kontrollü bir klinik çalışmada 3 ay boyunca *T.terrestris* alan postmenopozal kadınlarda seksüel disfonksiyonda anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (Postigo ve ark. 2012).

Hipoaktif cinsel istek rahatsızlığı olan 60 kadınla gerçekleştirilen randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara 4 hafta boyunca oral yoldan 7,5mg/gün *T.terrestris* ekstresi içeren şurup verilmiştir. Şurup için *T.terrestris* yaprakları kurutulularak etanol ekstresi hazırlanmıştır. 5 mLde 3,5 g ekstre olacak şekilde sükrözlu şurup yapılmıştır. İstek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve acı ölçümleri kadın cinsel

fonksiyon indeksi (FSFI) kullanılarak yapılmıştır. *T.terrestris* tedavi grubunda total FSFI anlamlı bir gelişim göstermiştir (Akhtari ve ark. 2014).

Prospektif, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü başka bir çalışmada libido azalması şikayeti olan premenopozal kadınlara günde 3 kere 250 mg *T. Terrestris* Androsten tablet ya da plasebo verilmiş; seksüel disfonksiyonu değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrası FSFI anketinden yararlanılmıştır. Tedavi grubundaki kadınlarda total FSFI skorunda ve istek, uyarılma, lubrikasyon, ve orgazm açısından anlamlı düzelme görülürken plasebo grupta düzelme görülmemiştir. Tedavi grubundaki kadınların serbest testosteron düzeylerinde anlamlı yükselme olmuştur (Castro Vale ve ark. 2017).

2017 de 60 postmenopozal kadınla yapılan çift körlü bir klinik çalışmada 8 hafta boyunca 30 kadına *T.terrestris* meyvasının 0,9 mg hidroalkol ekstresi, 30 kadına da plasebo şurup verilmiş; seksüel tatmin Larsson anketi kullanılarak araştırılmıştır. Kontrol grubuna göre cinsel tatminde anlamlı bir artış saptanmıştır (Tadayon ve ark. 2018).

Tek körlü, plasebo konrollü klinik bir çalışmada perimenopozal dönemdeki 60 kadın rasgele 2 gruba bölünerek 8 hafta boyunca yarısına plasebo, yarısına günde 3 g *Tribulus terrestris* tozu verilmiştir. Primer olarak menopoz değerlendirme anketi skoru, sekonder olarak menopoz değerlendirme kompozit anketi olarak composite subscale skoru ve semptomların şiddeti değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında *T.terrestris* grubunda menopozal geçiş semptomlarının şiddetinde yan etki olmaksızın plaseboya göre anlamlı azalma ve menopoz değerlendirme anketi total ve kompozit skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir. Somatik, psikolojik ve urogenital altgruplarında da ortalama skorlar anlamlı şekilde düşmüştür. *Tribulus* 'un plaseboya göre etkili ve güvenli bir HRT alternatifi olabileceği belirtilmiştir (Fatima ve Sultana 2017).

FSD üzerine doğal ürünlerin etkisini araştırmak amacıyla varolan çalışmalarla sistematik review ve metaanaliz yapılmıştır. MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trial veritabanlarında Ocak 2000 ile Şubat 2020 arasında yayınlanmış çalışmalar taranmıştır. Bulunan 536 çalışmanın sadece 20 adedi arama kriterlerine uygun olarak kabul edilmiştir. Bu metaanalize göre *Tribulus terrestris* tüm kadın cinsel fonksiyonlarının tümünde plaseboya göre anlamlı etkinlik göstermiş, *Panax ginseng* seksüel uyarılma ve arzu, *Trifolium pretense*, cinsel

fonksiyonda plaseboya göre gelişme göstermiştir. *Tribulus terrestris* ve *Panax ginseng*'in FSD tedavisinde alternatif olabileceği düşünülmüştür (Sha'ari ve ark. 2021).

4.38.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Henüz kabul edilmiş endikasyonu olmamasına rağmen geleneksel kullanımı bulunmaktadır.

Dahilen endikasyona göre drog kurutulmuş topraküstü kısımları yenerek ya da infüzyon olarak (afrodizyak etki için) tüketilmektedir. Topraküstü kısımlarının dekoksasyonu diyarede, tohumların dekoksasyonu böbrek taşı, topraküstü kısımlarının ve meyvaların infüzyonu diüretik, abortif ve uterotonik olarak kullanılmaktadır. Haricen kurutulmuş meyvalardan hazırlanan sulu ekstre melasma, çil gibi hiperpigmentasyon lezyonlarında, vitiligo, egzema gibi cilt şikayetlerinde kullanılmaktadır.

Meyve ve kök için günlük 20-30 gr drog dekoksasyon olarak, toz edilmiş kuru meyve ise günlük 3-6 gr alınabilmektedir (Demirezer ve ark. 2017).

4.38.5. Yan etki ve uyarılar

Anemik hastaların dikkatli kullanması gerekmektedir. Fototoksikite riski bulunmaktadır. Gebelikte düşüğe yol açabileceğinden, emzirme dönemiyle alakalı bir kayıt bulunmadığından bu dönemlerde kullanılmamalıdır. Topikal kullanım ciltte irritasyona sebep olabilmektedir.

Aşırı doz, toksisite, ilaç etkileşimleri hakkında kayıt yoktur. Herhangi bir kayıt olmamasına rağmen 2 aydan uzun süre kullanılmamalıdır (Demirezer ve ark. 2017).

4.38.6. Müstahzarlar

Avrupa'da prospektüsünde endikasyon belirtilerek satılan preparatı yoktur. Ancak çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Yurdumuzda eczanelerde bulunan preparatlar (Üstünes 2022):

1. Tribulus terrestris kapsül - 60 kap, SELMAKS
2. Correct special - tribulus vitamin içeren TEG, 60 tablet, CORRECT PHARMA
3. Fortilex man - tribulus ginseng vitamin içeren TEG, 60 TB, DEDE SAĞLIK
4. Nondo - tribulus, vitamin mineral içeren TEG, 60 kap, NONDO
5. Ocean - tribulus terrestris, 500 mg 60 kapsül, ORZAKS
6. Sanom sanfertil - ginseng tribulus l-arjinin l- karnitin içeren TEG, 150 GR şaşe, SANİTAS

7. Testplus - tribulus içeren TEG, 30/60 kap, FİZYOPOL
8. Vuka base plus - tribulus lepidyum kırmızı ginseng fransız sahil çamı çakşırotu ginko içeren kapsül, ASTER PHARMA
9. Tribestan - tribulus terrestris 250 mg 60 tb, VEM İLAÇ

4.39. *Trigonella foenum-graecum* L.



Şekil 4-47: *T.foenum graecum*

https://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/1120/0445.jpeg

4.39.1. Halk arasında kullanım

Baklagiller familyasından olan *Trigonella foenum-graecum* L. eski çağlardan beri, Mısır, Yunan Roma ve Uzak doğu uygarlıklarında kullanım bulmuştur.

Tohumu geleneksel Çin tıbbında ve ayurvedik tıpta ödem, soğukalgınlığına bağlı karın ağrıları, iktidarsızlık ve fitik, eklem ve omur ağrıları, şeker hastalığı, kusma, öksürük ve basur tedavisinde ve bunlara ek olarak kolesterol tedavisinde, kuvvet verici, iştah açıcı, ateş düşürücü, bağırsak büzücü, kurt dökücü, galaktogok, afrodizyak ve tonik olarak çok geniş bir kullanım alanı göstermektedir (Selected medicinal Plants of India, 1992).

Hindistan'da iştahsızlık, hazımsızlık, konstipasyon, gastrit, diyabet, dismenore, polikistik over sendromu, obezite tedavisinde ve afrodizyak olarak kullanılmaktadır (Zaidi ve Mehra 2021). İran'da geleneksel olarak soğuk algınlığı, astım, splenomegali, hepatit, sırt ağrısı, artralji, ödem, GİS hastalıkları, iştahsızlık tedavisinde, cilt hastalıklarında, cilt ve ağız kokularında, kepekli saç tedavisinde şampuan olarak, laksatif olarak ve vajinal yıkama suyu olarak kullanıldığı kayıtlıdır. Mısır'da dismenorede çay olarak kullanıldığı bilinmektedir (Bahmani ve Shirzad 2016).

Avrupa'da dahilen kilo kaybı ve sindirim bozukluklarında, hiperkolesterolemi, diyabet tedavisinde, haricen ödem, yara, isilik, egzema ve çıbanlarda kullanıldığı belirtilmiştir (EMA 2010).

Ülkemizde çemenotu geleneksel olarak göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, cinsel arzuyu arttırıcı, kuvvet verici ve müshil etkisi nedeniyle ve şeker hastalığında dahilen, haricen ise lapa şeklinde çıban olgunlaştırmak amacıyla kullanılmaktadır (Baytop 1999).

4.39.2. Kimyasal İçerik

- Steroidal saponinler (diosgenin, yamogenin, fenugrekin, trigogenin, gitogenin, yamogenin, tigogenin, neotigogenin, smilagenin, yukagenin, saponaretin, grakunin, fenugrin B, fenugrikin, trigofönotit) (Baccou ve ark. 1977; Taylor ve ark. 2000; Gupta ve ark. 1986; Yoshikawa ve ark. 1997)
- Uçucu yağ (alkanlar ve seskiterpenler)
- Tanenler
- Kumarinler (orto hidroksisinnamik asit, skopoletin) (Lambert ve Cormier 2001)
- Flavonoidler (apigenin, luteolin, orientin, izoorientin, kersetin, viteksin, izoviteksin, rutin, naringenin, trisin, kemferol)
- Stolon (hidroksidimetilfuranon)
- Alkaloidler (trigonellin=nikotinik asit metil betain, kolin, jansiyanin, karpain, trimetilamin, nörin, betain) (Kumar ve ark. 2012)
- Galaktomannan müsilajlı lif (Madar ve Shomer 1990; Vats ve ark. 2003; Reid ve Meier 1970)
- Diğerleri (protein: lizin, triptofan, treonin, valin, metionin, gelisin; serbest

aminoasitler: hidroksiizolösin, arginin, histidin, lizin izolösin, lösin, triptofan; mineraller: kalsiyum, demir; Vitaminler: A, B1 tiamin, B3 nikotinik asit ve C; yağ asitleri) (Chatterjee ve ark. 2010; Demirezer ve ark. 2017; Ansari ve ark. 2021; Bahmani ve ark. 2016)

4.39.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan (Naidu ve ark. 2011)
- Kardiyoprotektif (Mukthamba ve Srinivasan 2017)
- İmmünomodülatör (Tripathi ve ark. 2012)
- Antikoagülan *in vitro*, antiplatelet *in vivo*
- Sitotoksik (Ullah ve ark. 2016)
- Antimikrobiyal (antibakteriyal, antiplazmodiyal, antilayışmanyal) (Deshmukh ve Kim 2019)
- Gastrointestinal sistem üzerine etkileri (Sankarapillai ve ark. 2018)
- Nöroprotektif (Prema ve ark. 2016)
- Nefroprotektif (Belaïd-Nouira ve ark. 2013)
- Enzim inhibitör (asetilkolinesteraz) (Satheeshkumar ve ark. 2010)
- Antidiyabetik (Kumar ve ark. 2012)
- Hipolipidemik (Abedinzade ve ark. 2015; Askarpour ve ark. 2020; Gong ve ark. 2010; Mukthamba ve Srinivasan 2015)
- Antienflamatuvar (Pundarikakshudu ve ark. 2016; Liu ve ark. 2012)
- Analjezik (Sofi ve ark. 2011)
- Hepatoprotektif (Reddy ve Shrinivasan 2011)
- Antineoplastik
- Antiageing (Tada ve ark. 2009)
- Antidepresan (Gaur ve ark. 2012)
- Anksiyolitik
- Memo (Konuri ve ark. 2021)
- Antiosteopenik (Anjaneyulu ve ark. 2018)
- Östrojenik (kersitin, trigonellin, gitogenin ve diosgeninden ileri gelir) (ElSawy 2019; Demirezer ve ark. 2017)

Anksiyolitik ve antidepresan etki:

Farelerle yapılan aydınlık karanlık geçişi deneylerinde *T. Foenum- graecum* alkol ekstresinin farelerin aydınlıkta kalma süresini uzatmış olduğu (Dhananjaya ve ark. 2011; Demirezer ve ark. 2017), zorunlu yüzme testinde ise rezerpinle hareketsiz hale getirilen farelere verilen drogun tohum ekstresinden izole edilen 4 hidroksiizolösünün farelerdeki hareketliliği arttırdığı gözlenmiştir. Fare modelinde görülen bu antidepresan benzeri etki izolösünün beyinde yarattığı serotonin devrinde artışa olan etkisiyle açıklanmıştır (Gaur ve Bodhankar 2012).

Günde 1000 mg standardize *Trigonella foenum-graecum* ekstresi (FenuSMART™) verilen postmenopozal kadınlarda anksiyetenin %58,9, depresyonun %50 oranında anlamlı şekilde düzeldiği görülmüştür (Shamshad Begum ve ark. 2016).

2019 da yapılan bir klinik derlemede herbal drogların menopozal kadınlardaki anksiyete ve depresyona etkileri araştırılmış ve günde 1000 mg *Trigonella foenum graecum* ekstresinin (FenuSMART™) menopozal anksiyete ve depresyonda anlamlı düzelmeye yol açtığı gözlenmiştir (Shahmohammadi ve Ramezanpour 2019).

Östrojenik etki:

Diosgeninin antidiyabet, antikanser, kardiyoprotektif ve antimikrobiyal özellikleri yanı sıra esas olarak östrojenik aktivitesi vardır ve bitkinin en önemli biyoaktif fitokimyasalıdır. Steroit hormon yapımı için önemli bir hammaddedir: E2 ve testosteron prekürsörüdür (Chaudhary ve ark. 2018; Vaidya ve ark. 2013).

Östrojenik etkinin izoflavonlar ya da diosgeninden mi yoksa tümünün sinerjistik etkisi sonucu oluştuğu henüz netlik kazanmamıştır (Collard 2015).

Trigonella foenum graecum tohumunun kloroform ekstresi MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde denenmiş, 160-320 mikrogram/mL konsantrasyonlarında ekstrenin 17 beta östradiyölü taklit ederek hücrenin proliferasyonunu arttırdığı, östrojen antagonisti ICI'yı inhibe ettiği ve östrojene duyarlı pS2 genini uyardığı belirtilmiştir (Sreeja ve ark. 2010).

2015 yılında yayınlanan kısa süreli, çift körlü, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 20-49 yaşları arasında 80 kadın iki gruba bölünerek tedavi grubuna 2 menstrüel siklus boyunca oral olarak günde 600 mg olmak üzere standardize *T. foenum-graecum* tohum ekstresi (Libifem) kontrol grubuna da plasebo verilmiştir. Başlangıçta ve 8 hafta

sonunda kanda DHEAS, progesteron, androstenedion, total ve serbest testosteron, E2, LH, FSH, SHBG ve kolesterol değerlerine bakılmıştır. Seksüel fonksiyon bireysel olarak Derogatis anketiyle değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda kontrol grubuna göre serbest testosteron ve E2 kan düzeylerinde anlamlı artış görülmüş olup, cinsel istek ve uyarılmada da anlamlı iyileşme gösterilmiştir (Rao ve ark. 2015).

2016'da yapılan randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü başka bir klinik çalışmada ise 90 gün boyunca günde 1000 mg standardize hidroalkolik *Trigonella foenum-graecum* tohum ekstresi (FenuSMART™) verilen 88 postmenopozal kadında (44 ü plasebo) plazma E2 seviyesinde %120 gibi anlamlı düzeyde artış ve çeşitli menopozal semptomlarda başlangıca ve plaseboya oranla anlamlı düzelme gözlenmiştir. Kadınların %32' si vazomotor semptomların tamamen geçtiğini diğerleri de günde 1-2 kezle sınırlı kaldığını bildirmiştir. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler ekstrenin güvenli olduğunu göstermiştir (Shamshad Begum ve ark. 2016).

2014-2016 yılları arasında yaşları 40-65 arasında olan perimenopozal ve menopozal 115 kadınla çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. 59 kadın aktif gruba 56 kadın plasebo grubuna alınmıştır. Vazomotor, seksüel, fiziksel ve psikososyal şikayetleri olan kadınlara 12 hafta boyunca günde 600 mg kabuğu soyulmuş standardize tohum ekstresi (Libifem) verilmiştir. 4. Haftadan başlayarak bütün şikayetlerde plaseboya göre giderek artan anlamlı iyileşme gözlenmiştir. 12 haftanın sonunda vazomotor semptomlarda %50, psikososyal alanda %25, seksüel sorunlarda anlamlı düzelme görülürken hafıza, depresyon ve anksiyete bulgularındaki düzelme çok anlamlı olmamıştır. Kan östrojen seviyelerinde her iki grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Kan değerleri, karaciğer böbrek fonksiyon testleri, kan basıncı stabil kalmıştır (Steels ve ark. 2017).

2020 de yapılan randomize çift körlü ve plasebo kontrollü bir klinik çalışmada perimenopozal şikayetleri olan kadınlara 42 gün boyunca günde 2X250 mg standardize *T.foenum-graecum* ekstresi (hidro-etanolik tohum ekstresi, FHE, FenuSMART®) verilmiş, somatik, psikolojik ve ürogenital şikayetlerde anlamlı düzelme görülmüştür. Sıcak basmaları %25.9, gece terlemeleri %26.5, depresyon %31.8 ve insomnia %21.6 oranında azalmıştır. Kan E2 %18.9, serbest testosteron %38.2 ve progesteron %19.9 konsantrasyonlarında anlamlı artış, FSH(%38.2) ve SHBG (%21.1%)

konsantrasyonlarında ise anlamlı azalma gözlenmiştir. Klinik güvenlik parametreleri sabit kalmıştır (Khanna ve John 2020).

Çemenotu vajinal kreminin östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinite etkisini değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. 60 postmenopozal atrofik vajiniti olan kadın rastgele iki gruba bölünerek tedavi grubuna 12 hafta boyunca haftada 2 kez intravajinal olarak 0,5g %5'lik çemenotu kremi; kontrol grubuna ise 0,625 mg 0,3mg'lık konjüge östrojen içeren vajinal krem uygulanmıştır. Atrofik vajinit başlangıçta ve 12 hafta sonunda klinik bulgular ve vajinal matürasyon indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. 12 hafta sonra atrofik vajinit bulguları anlamlı olarak azalmış, %49 un altında vajinal matürasyon indeksi bulgusu tedavi grubunda 86.7% östrojen grubunda 46.7% olmuştur. Sonuçlar çemenotu ekstrelerinin atrofik vajinit semptomlarını düşük doz östrojen kadar olmasa da tedavi edebileceğini göstermektedir. (Safary ve ark. 2020).

4.39.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E tarafından kabul edilmiş endikasyonları öksürük ve cilt enflamasyonlarıdır (Blumental 1999). Dahilen göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, iştah açıcı ve müshil olarak, haricen tohum tozu lapası yara ve apselerde ve yumuşatıcı olarak da kullanılmaktadır. 0,5 gr tohum 150 ml soğuk suda masere edilmektedir. Günlük doz 6 gr'dır. Sıvı extre 1:1 oranında; tentür 1:5 oranlarında hazırlanmaktadır. Günlük doz 6mL'dir. Haricen: 50 gr tohum tozu 1 L sıcak suyla lapa yapılmaktadır. 50 gr tohum tozu 250 ml suyla karıştırılarak sıcak banyoya eklenmektedir (Demirezer ve ark. 2017).

4.39.5. Yan etki ve uyarılar

Aktif etken maddeye ya da baklagillere hipersensitivitesi olan kişilerin kullanmaması gerekmektedir.

Oral kullanımda gaz, diyare gibi gastrointestinal şikayetler, ya da baş dönmesi gibi sinir sistemi şikayetleri oluşabilmektedir. Harici kullanımda sıklık yüzdesi bilinmemekle birlikte fasiyal anjioödem, wheezing, oral kullanımda astım, allerjik rinit gibi allerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir (European Union 2018).

2 aydan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir. 18 yaşından küçüklerde güvenirliliği bilinmemektedir. Gebelikte uterotonik etkisinden dolayı ve laktasyonda kullanılması önerilmemektedir. Muhtemel hipoglisemik etkisinden dolayı diyabet hastalarında

kontrollü tüketilmelidir. Kumarin içerdiği için kanama riskini arttırabilmektedir (Al-Asadi 2014).

Bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur. Drogun bol lif içermesinden dolayı başka ilaçların emilimini etkileyebileceğini belirten araştırmacılar da vardır (Baquer ve ark. 2011).

25-100 gr tohum % 40 hastada diyare ve meteorizme yol açabilmektedir. 24 hf boyunca günlük 24 gr tohum alan diabetik hastalarda karaciğer ve böbrek parametrelerinde ve hematolojik bulgulara patoloji gözlenmemiştir (Basch ve Ulbricht 2003).

4.39.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatı olmamasına rağmen çeşitli amaçlarla tüketimine yönelik preparatları bulunmaktadır.

Avrupada: Natures way fenugreek seed cap, Fenugreek seed, Fenugreen, Ac plus fenugreek, Testo plus fenugreek, Testofen fenugreek, Fenutrax, Furocyst

Ülkemizde eczanelerde satılan preparatları şunlardır (Demirezer ve ark. 2017; Üstünes 2022):

1. Nutriatfal aserola - çemenotu ve vitamin içeren TEG, 125 mL şişe, FARMAÇAĞ
2. Humana Still tea

4.40. *Urtica dioica* L.



Şekil 4-48: *U.dioica*

<https://d2seqvvyv3b8p2.cloudfront.net/8710bd2d36e34692e31f7364cd89d069.jpg>

4.40.1. Halk arasında kullanım

Hindistan’da uterin kanama, cilt döküntüleri, egzema, burun kanaması, artralji, artrit, üriner enfeksiyon, kadın hastalıkları tedavisinde, adet düzenleyici olarak faydalanılırken (Kumar ve ark. 2015), zayıflamak için yemeği yapılmaktadır (Dutt ve ark. 2015). Pakistan’da laksatif, pürgatif, yatıştırıcı, emetik, diaforetik, diuretik, ekspektoran, antipiretik olarak; astım, hemoroit, kabızlık, gırtlak kanseri, öksürük, ateş, baş ağrısı, cilt hastalıkları tedavisinde (Bibi ve ark. 2014) tercih edilmektedir.

Kuzey Amerika yerlileri tarafından romatizma tedavisinde, kadın hastalıklarında ve doğumda yaprakları çiğnenmek suretiyle kullanıldığı literatürde yazılıdır (Moerman 1998).

Cezayir’de antienflamatuvar ve antidiyabetik olarak (Ouelbani ve ark. 2016), öksürük, hemoroit ve saç dökülmesinde (Bouasla ve Bouasla 2017); Fas’ta böbrek ve sindirim sistemi hastalıklarında (El-Hilaly ve ark. 2003) kullanıldığı saptanmıştır.

İber yarımadasında, kan dolaşımını düzeltmek, kanı temizlemek için, flebit, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, öksürük, sinüzit, grip, soğuk alınlığı, bronşit,

pnömoni, boğaz ağrısı, romatizma, lumbalji, kas ve eklem ağrısı, artroz, kireçlenme, siyatik, genel vücut ağrıları, baş ağrısı, ateş, diş hastalıkları, mide hastalıkları, ishal tedavisinde (Menendez-Baceta ve ark. 2014), antialopesik, antitoksik olarak (Rigat ve ark. 2015); İtalya’da kan dolaşımını düzeltmek için haricen, hematom, soğuk yanığı, eklem ağrısı tedavisinde, abortif, tonik ve saç toniği olarak (Cornara ve ark. 2014), antiromatizmal ve galaktagog olarak (Di Novella ve ark. 2013); Sicilya’da anemi ve saç kepeğinde (Leto ve ark. 2013); Estonya’da organizma ve saç güçlendiricisi olarak, kan yapımını desteklemek için (Sõukand ve Kalle 2013); Sırbistan’da anemi tedavisinde, stimulan ve immun sistem güçlendiricisi olarak (Zlatković ve ark. 2014), kan temizleyici olarak, hemoroit, anemi, saç problemleri, romatizmal ağrılarda (Šavikin ve ark. 2013); Bosnahersek’te kan temizleyici olarak, hemoroit, anemi, saç problemleri, romatizmal ağrılarda (Savić ve ark. 2019) Yunanistan’da hemoroit, hipertansiyon, diyabet, konstipasyon, safra taşı, karaciğer hastalıkları, anemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi, baş ağrısı, artrit, romatizma, egzema, saç dökülmesi, kepek, dismenore, böbrek taşı tedavisinde; kan dolaşımını stimüle edici, kan temizleyici, kanamayı durdurucu ve afrodizyak olarak (Hanlidou ve ark. 2004) yararlanılmaktadır.

Yurdumuzda yaprak ve kök ve tohumları dahilen kan temizleyici, idrar arttırıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır. Taze bitki romatizma ağrılarını gidermek için ağrıyan yerlere sürülerek tahriş yapılır, kan toplanması sağlanır (Baytop 1999).

Mide ağrısı, hazımsızlık, kabızlık, gaz ve ülser de dahil olmak üzere çeşitli mide bağırsak hastalıklarında yurdumuzun çeşitli bölgelerinde bitkinin her kısmından çeşitli yöntemlerle yararlanılmaktadır (Kırklareli, Edirne Çanakkale, İstanbul, Balıkesir, Manisa, Aydın, Burdur Isparta, Muğla, Antalya, Kocaeli, Sakarya, Bolu, Amasya, Trabzon, Ankara, Çankırı, Niğde, Kayseri, Konya, Karaman, Sivas, Malatya, Erzurum, Van, Kars, Iğdır). Safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında (Ankara, Niğde, Şanlıurfa), sarılıkta (Balıkesir) yararlanılmaktadır. Boğaz hastalıkları, soğuk algınlığı, farenjit, bronşit, akciğer hastalıkları, grip, öksürük gibi solunum yolları hastalıklarında (Kırklareli, Çanakkale, İstanbul, Kocaeli, Yalova, Balıkesir, İzmir, Denizli Burdur, Muğla, Mersin, Eskişehir, Sakarya, Tokat, Trabzon, Rize, Kars, Van, Bitlis, Elazığ Erzurum, Hakkari); nefes darlığında (Ankara, Kırklareli, Rize, Çankırı, Eskişehir, İzmir, İstanbul, Denizli, Iğdır, Karaman, Kars, Kayseri, Yozgat, Van); ses kısıklığında

(Ankara); kurt düşürücü olarak (İstanbul, İzmir, Rize) kullanıldığı saptanmıştır (Tuzlacı 2016).

Kadınlarda kısırlık tedavisi için Çankırı'da yaprak dekoksasyonu içilmek, Sakarya'da meyvaları polenle karıştırılarak yemek suretiyle dahilen, Karaman'da topraküstü kısımlardan hazırlanan dekoksasyonun buharı üzerine oturtulmak suretiyle haricen kullanımı saptanmıştır. Ankara'da aynı yöntem çocuk düşürmek için kullanılmaktadır. Çocuk düşürmek için kökü yıkanıp temizlendikten sonra vajinaya sokularak haricen de kullanıldığı kayıtlıdır. Kadın hastalıklarında yaprak dekoksasyonu (İstanbul), topraküstü kısımların dekoksasyonu (Balıkesir, Tokat, Muğla) kullanılırken, iltihaplı kadın hastalıklarında ise (Ankara) meyvalar ezilerek bal, süt ve çiğ yumurta ile birlikte her sabah 1 kaşık yenmektedir. Şanlıurfa'da adet düzenleyici olarak taze yapraklarından yemek yapılır, Denizli'de aşırı kanamaya karşı yaprak dekoksasyonu tercih edilmektedir. Kayseri'de jinekolojik ağrılara karşı toz edilmiş kuru topraküstü kısımları balla karıştırılarak yenmektedir.

Cinsel gücü artırıcı olarak meyvaları (Kahramanmaraş), balla karıştırılarak meyva püresi (Trabzon), dekoksasyonu (İzmir) kullanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.40.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoidler (kersetin, rutin, izokersitin, nikotiflorin, narsissin, astragalin, hiperin, gossipetin, kemferol, apigenin, mirisetin) (Chaturvedi 2001)
- Karotenoidler (β - karoten, luteksantin, lutein, violaksantin, neoksantin)
- Lignanlar (neoolivil, sekoizolarisirezinol, pinorezinol, izolarisirezinol) (Chaurasia ve Wichtl 1986a; Chaurasia ve Wichtl 1986b; Schottner ve ark. 1997; Schottner ve ark. 1997a)
- Steroller (sitosterol, hidroksisitosterol) (Chaurasia ve Wichtl 1986b)
- Yağ asitleri (palmitik, stearik, oleik, linoleik ve erusik asitler) (Kraus ve Spiteller 1991b)
- Uçucu yağ (β -karyofilen, geranilaseton, kadinen, farnesol, bornil aseton, vanilin, 3-karen)
- Terpenoidler (Kraus ve Spiteller 1991a)

- Saponozitler
- Fenolik asitler (kafeik, klorojenik, vanilik, ferulik, salisilik ve protokateşuik asitler)
- Kumarinler (skopoletol) (Kraus ve Spiteller 1990; Budzianowski 1990; Budzianowski 1991)
- Tanenler
- Diğerleri (organik asitler: formik, sitrik, fumarik, malik ve ogzalik asitler; polisakkaritler, lektinler, aminler) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Grauso ve ark. 2020)

4.40.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Antibakteriyel, Antiparazitik antiviral) (Hadizadeh ve ark. 2009; Flores-Ocelotl ve ark. 2018)
- Antioksidan (Hudec ve ark. 2007)
- Antienflamatuvar (Chrubasik ve ark. 1997; Obertreis ve ark. 1996)
- Analjezik, lokal anestetik (Dhouibi ve ark. 2017; Randall ve ark. 1999; Randall ve ark. 2000)
- Antinosiseptif (Hajhashemi ve Klooshani 2013)
- Hipoglisemik (Bnouham ve ark. 2003; Ziaei ve ark. 2020)
- Hipolipidemik (Zare ve ark. 2015; Daher ve ark. 2006)
- Antikanser (Durak ve ark. 2004; Mansoori ve ark. 2017)
- İmmünomodülatör (Akbay ve ark. 2003)
- Nöroprotektif (Rad 2005; Toldy ve ark. 2009)
- Antidepressan (Chahardehi ve ark. 2012)
- Hepatoprotektif (Yener ve ark. 2009)
- Kardiyoprotektif (Testai ve ark. 2002; Qayyum ve ark. 2016; El Haouari ve Rosado 2019)
- Antiaterosklerotik (Namazi ve ark. 2018)
- Antiprostata (Lopatkin ve ark. 2007; Safarinejad 2006)
- Diüretik
- Antiülser (Gülçin ve ark. 2004)

- Yara iyileştirici
- Antiastmatik (Zemmouri ve ark. 2017)
- Osteoprotektif (Gupta ve ark. 2014; Evelyn ve Chitra 2019; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

Sıcak basması

Urtica dioica'nın postmenopozal kadınlarda sıcak basmalarına ve yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek amacıyla çift körlü, randomize, kontrollü bir araştırma yapılmıştır. Haftada en az 20 sıcak basması tarifleyen 45–60 yaş arası 72 postmenopozal kadın rasgele 4 gruba bölünmüştür. 1.gruba 7 hafta boyunca günde 450 mg (3 tablet) *U.dioica* kuru ekstresi içeren 22 mg alanin amino aside standardize 150 mg Urtidine tablet (Barij Essence Co., Tehran, Iran) verilmiş ve 11 seans akupunktur uygulanmıştır; 2.gruba plasebo tablet ve 11 seans akupunktur, 3. gruba günde 450 mg(3 tablet) Urtidine tablet ve 11 seans sham akupunktur ve 4.gruba plasebo tabletler ve sham akupunktur uygulanmıştır. Kadınlar takip eden 4 hafta boyunca kontrol altında kalmışlardır. Sıcak basmaları ve yaşam kalitesi (MENQOL anketi) yanı sıra seks hormonları estradiyol, FSH ve LH değerlendirilmiştir. Sıcak basmalarının frekans ve şiddetine 1, 9 ve 12. haftalarda bakılmıştır. *U.dioica*'nın plasebo sham kontrol gruplarına oranla menopozal sıcak basmalarını anlamlı derecede azaltabileceği ve yaşam kalitesini yükselteceği, akupunkturun da benzer şekilde etkili olduğu, ancak *U.dioica* ve akupunktur kombinasyonunun tedavinin etkisini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (Kargozar ve ark. 2019).

4.40.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E tarafından *U.dioica* kökünün benin prostat hiperplazisinde (BPH), yapraklarının alt üriner sistem enfeksiyonu, böbrek taşı ve destekleyici olarak romatizmada dahilen ve haricen kullanımını onaylamıştır (Blumental 1999).

4-6 gr drog infüzyonu günde 3 fincan tüketilebilmektedir. 6-9 hafta süre boyunca günde 600-1200 mg kuru ekstre önerilmektedir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) taze bitki öz suyundan günde 10-15 mL x3; %30 etanolden hazırlanan sıvı ekstreden günde 100 damla; %45 etanolden hazırlanan tentürden günde 2-6 mLx3 dozlarını önermektedir (EMA 2008).

Günde 46 g kök infüzyon çayı ya da başka galenik preparat şeklinde kullanılmaktadır.

1.5 g drogun 150 mL kaynar suda 10-20 bekletilmesiyle hazırlanan infüzyon çayı veya; 1.5 g drogun soğuk suya konarak kaynatılıp 10 dakika demlenmesiyle hazırlanan dekoksiyon çayı günde 3-4 kez içilebilmektedir.

Sıvı ekstresi, 1:1 (g/mL): 1.5 mL; tentür, 1:5 (g/mL): 5.0-7.5 ml, günde 3-4 kez kullanılabilmektedir.

Yaprak çayı ve/ya dahilen kullanıma yönelik galenik preparatlar için günde 8–12 g taze yaprak kullanılmaktadır. 2-5 g kurutulmuş yaprak günde 3 kez; sıvı ekstresi, 1:1 (g/mL): 2–5 ml; kuru ekstresi 3.5–4.5:1, 0.5–1.25 g günde 3 kez kullanılabilmektedir.

Haricen %50 alkollü tentürü ya da lapası kullanılmaktadır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021; Gruenwald 2000).

4.40.5. Yan etki ve uyarılar

Bitkinin polenleri allerjik rinite yol açabilmektedir. Uterotonik olduğundan gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. 12 yaş altında kullanılmamalıdır. Kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğuna bağlı sıvı retansiyonu olan kişilerde kullanılmamalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.40.6. Müstahzarlar

Eczanelerde bulunan preparatları (Üstünes 2022):

1. Noprost - cüce palmiye, ısırgan, kuersetin, bromelain ve papain içeren TEG 60 tablet , AYMED
2. Active life prostin - cüce palmiye, ısırgan, sakız kabağı, likopen, soğan, gilaburu ve pygeum içeren TEG 60 kapsül, HB FARMA
3. Eiger - turna yemişi meyve ekstresi ve ısırgan yaptığı ekstresi içeren TEG, 60 tablet, INTERPHARM
4. Forprost - cüce palmiye, ısırgan, sakız kabağı, likopen ve vitaminler içeren TEG, 30 kapsül, ORTHOGEN
5. Kanefron - turna yemişi , levistikum, biberiye, ısırgan, vitamin mineral içeren TEG, 60 tablet, ADE MEDİKAL
6. Sawprost - cüce palmiye, ısırgan, bal kabağı, likopen içeren TEG, 60 tablet, ADE MEDİKAL

7. Nondo - ginseng, lepidyum, cüce palmiye, ısırgan, pygeum, likopen, vitamin ve mineral içeren TEG, 30 tablet, NONDO
8. Nutraxin quick-slim cleanse formula - sinameki, yeşil çay, deve diken ve ısırgan ekstresi içeren TEG, 14 tablet, BIOTA
9. Optilife prosmen - cüce palmiye, ısırgan, pygeum ve epimedyum içeren TEG, 60 kapsül, SANTASYA
10. Plantus men - cüce palmiye, ısırgan, bal kabağı içeren TEG, 60 kapsül, HAMDARD
11. Prostanortis - cüce palmiye, ısırgan, bal kabağı ve pygeum içeren TEG, 30 kapsül, NORTIS İLAÇ
12. Pyrosoft immucil - ısırgan, üzüm, meyan vitamin ve mineral içeren sıvı TEG, 15X10 mL flakon, PYROSOFT SAĞLIK
13. Silvershell silverprost - cüce palmiye, ısırgan, bal kabağı, pygeum, likopen ve selenyum içeren TEG, 30 kapsül, SILVERSHELL
14. Tedafarma vipros - cüce palmiye, ısırgan, sakız kabağı, likopen içeren TEG, 30 kapsül, TEDAFARMA
15. Zade vital - ısırgan tohumu yağı içeren TEG, 800 mg 60 kapsül, HELVACIZADE
16. Zade vita - biotin ve ısırgan otu yağı içeren TEG, 30 kapsül, HELVACIZADE
17. Zade vital - soğuk pres ısırgan tohumu yağı, cam şişe, 20/50 mL şişeler, HELVACIZADE

4.41. *Vitex agnus-castus* L.



Şekil 4-49. *V.agnus castus*

https://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/0721/1983.jpeg

4.41.1. Halk arasında kullanım

Küba’da öksürük balgam (Cano ve Volpato 2004); Brezilya’da romatoit artrit, baş ağrısı, libidoyu azaltmak amacıyla (do Nascimento Magalhães ve ark. 2019) kullanılmaktadır.

İngiltere’de premenstrüel sendrom, perimenopozal şikayetler, akne, myom, meme kisti, fibrokistik meme hastalığı, kadın infertilitesi, adet düzensizliği, endometriozis tedavisinde (Christie ve Walker 1997); Fransa’da dismenorede, hafif uyku bozukluklarında (British Herbal Medicine Association 2003; Bone ve Mills 2015);

Katalonya’da şekeri düşürmek için ve siğillere karşı (Parada ve ark. 2009) kullanıldığı literatürde yazılıdır.

Fas’ta böbrek ağrısında (Noureddine ve ark. 2022), romatizma ve öksürükte (El-Hilaly ve ark. 2003); Cezayir’de kadın sterilitesi (Benarba ve ark. 2015) ve sindirim problemlerinde (Daoudi ve ark. 2016); Ürdün’de eklem ağrısı (Nawash ve ark. 2013) ve İsrail’de mide, baş ve eklem ağrılarında (Lev ve Amar 2002) kullanıldığı saptanmıştır.

Kıbrıs’ta hipofiz hastalıkları, dismenore, adet düzensizliği, erkeklerde libidoyu azaltmak için (Karousou ve Deirmentzoglou 2011) yararlanılmaktadır.

Yurdumuzda hayıt idrar arttırıcı, gaz söktürücü ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Diyarbakır’da meyvalardan hazırlanan infüzyonun doğumu önlemek için kullanıldığı literatürde yazmaktadır (Baytop 1999).

Soğukalgınlığı, grip, öksürük, bronşit ve nefes darlığı gibi solunum yolları şikayetlerinde (İzmir, Muğla, Antalya Karaman); mide ağrısı, ekşimesi, bulantı-kusma, karın ağrısı, gaz gibi sindirim problemlerinde (Manisa, Aydın, Denizli, Muğla, Antalya, Çanakkale); besin zehirlenmesinde (Aydın) kullanımı bildirilmiştir. Diyabet tedavisinde (Denizli ve Karaman); böbrek taşı dahil böbrek hastalıklarında ve diüretik olarak (Mersin, Muğla, Denizli, Aydın ve Manisa) uykusuzluğa karşı (Mersin) kullanımı literatürde yazılıdır. Denizli ve Manisa’da hemoroit, Balıkesir’de dolaşım bozukluğu ve kalp rahatsızlığı, Antalya’da damar sertliğinde faydalanılmaktadır. Meyvaların Muğla’da zayıflatıcı olarak; balla karıştırılıp kanser tedavisinde, Burdur’da ise kuvvet verici olarak tercih edilmektedir. Haricen romatizma, eklem ve adele ağrısında (Antalya, Muğla), kulak ve diş ağrısında (Muğla), baş ağrısında, (Balıkesir, Çanakkale); yılan ve böcek sokmalarında (Balıkesir, Aydın, Muğla, Antalya) ve antipiretik olarak (Çanakkale, İzmir, Denizli); bebeklerde de haricen karın ağrısında (Manisa Çanakkale) yararlanılmaktadır.

Denizli’de taze meyvaları dahilen kadınlarda cinsel isteği arttırıcı olarak kullanım bulmaktadır. Kadın hastalıklarında meyvalarından hazırlanan dekoksiyon Muğla’da, dismenorede Muğla ve Denizli’de kullanılırken; adet düzenleyici olarak Balıkesir ve İzmir’de meyva infüzyonu, Antalya ve Çanakkale’de yapraklı dalların infüzyonu tercih edilmektedir. Antalya’da meyva infüzyonundan galaktogog olarak yararlanılmaktadır (Tuzlacı 2016).

4.41.2. Kimyasal İçerik

- Uçucu yağ (ökaliptol, sabinen, α -pinen, β -farnesen, fellandren, α - terpineol, β -karyofilen, spatulenol, germakren, rotundifuran, okubin, agnosit) (Zwaving ve Boss 1996; Novak ve ark. 2005)
- Flavonoitler (apigenin, kastisin, krizosplenetin, penduletin, orientin, viteksin, izoviteksin, sinarozit, izoramnetin, luteolin) (Gomaa ve ark. 1978)
- İridoit glikozitler (agnosit, okubin, agnukastozit) (Görler ve ark. 1985)
- Diterpenler (viteksilakton, viteks laktam, rotundifuran) (Hoberg ve ark. 1999)
- Fenolik asitler (kafeik asit ve konjüгатları) (Şarer ve Gökbulut 2008)
- Tanenler (Antolić ve Maleš 1997)
- Yağ asitleri (palmitik, stearik, palmitoleik, oleik, linoleik ve linolenik asitler)
- Steroller (β -sitosterol, stigmasterol, kolesterol, kampesterol, brassikasterol) (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

4.41.3. Biyolojik aktivite

- Antimikrobiyal (Antibakteriyal, Antiparazitik) (Dülger ve ark. 2002; Stojković ve ark. 2011)
- Antioksidan (Kuruüzüm-Uz ve ark. 2008; Makhmoor ve ark. 2010)
- İmmünomodülatör (Mesaik ve ark. 2009)
- Östrojenik (Jarry ve ark. 2003; Liu ve ark. 2004)
- Prolaktin inhibitor (Sliutz ve ark. 1993; Kilicdag ve ark. 2004; Haerifar ve ark. 2020)
- Bilişsel performansı güçlendirici (Allahtavakoli ve ark. 2015)
- Hipolipidemik (Abu-Raghif ve ark. 2015)
- Dopaminerjik (Nasri ve ark. 2007)
- Opioid (Facchinetti ve ark. 1994; Webster ve ark. 2011)
- Sitotoksik (Arokiyaraj ve ark. 2012)
- Antiosteopenik (Sehmisch ve ark. 2009; Zeidabadi ve ark. 2021)
- Anti PMS (Lauritzen ve ark. 1997; Schellenberg 2001; Atmaca ve ark. 2003; Prilepskaya ve ark. 2006; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021)

In vivo bir çalışmada antioksidan etkileri ve yüksek fitoöstrojen içeriğe sahip olan *Vitex agnus-castus* 'un dişi farelerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenine, doğal

yaşlanma sürecine ve D-galaktozla indüklenmiş yaşlanma sürecine etkileri araştırılmıştır. Bunun için farelere 45 gün boyunca subkütan olarak günde 500 mg/kg D-galaktoz enjekte edilmiştir. Galaktozla indüklenmiş ve natürel aging sürecinin tedavi edilmesi amacıyla farelere 7 gün boyunca 600 mg/kg *V. agnus-castus* %70 etanol ekstresi gavajla verilmiştir. 30-35 gr ağırlığı olan 72 dişi fare rasgele 6 gruba ayrılmıştır: kontrol, *Vitex agnus-castus*, D-galaktoz, *Vitex agnus-castus* + D-galaktoz, Aging ve *Vitex agnus-castus* + Aging. Antioksidan göstergeleri ve seks hormon düzeyleri ölçülmüştür. Vücut ağırlığı, FSH, LH, bir oksidatif stres markeri olan malondialdehit (MDA) düzeyleri D-galaktoz aging ve doğal aging gruplarında anlamlı olarak artmış, katalaz ve superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ve östrojen düzeyi anlamlı olarak azalmıştır. D-Galaktoz östrus siklusunu bozmuş, uterus ve over dokularında harabiyete yol açmıştır. *Vitex agnus-castus* efektif olarak bu negatif değişiklikleri hafifletmiştir. Sonuçta *Vitex agnus-castus* 'un dişi farelerin reproduktif sistemindeki oksidatif stres, atrofik endometrium ve dişi kadınlık hormon eksikliği gibi problemlerde antiageing etkili çözüm olabileceği belirtilmiştir (Ahangarpour ve ark. 2016).

Menopoz

Vitex agnus-castus'un *Hypericum perforatum*'la kombinasyonunun perimenopozal dönemde premenstrüel sendrom(PMS) benzeri şikayetlere etkisinin araştırıldığı çift körlü, randomize, plasebo kontrollü 16 hafta süreli klinik bir çalışma yapılmıştır. Perimenopozal dönemde görülen PMS benzeri semptomların verileri 4 haftalık intervallerle anketler yardımıyla anksiyete, depresyon, hidrasyon ve yeme isteği olarak 4 alt grupta toplanmıştır. Tedavi grubuna günde 2 kez olmak üzere MediHerb Australia tarafından üretilen bitkisel ekstre (*V. agnus castus* meyva ekstresi (1000 mg kuru meyvaya eş) ve *H. perforatum* 990 mg hiperisin, 9 mg hiperforin ve 18 mg flavonoidglikozide standardize çiçekli dal ekstresi) verilirken kontrol grubuna plasebo verilmiştir. 16 haftanın sonunda tedavi grubu semptomlar açısından kontrol grubuna oranla anlamlı düzelme göstermiştir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da bu bitkisel kombinasyonun perimenopozal PMS tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (van Die ve ark. 2009).

Klinik bir çalışmada *Vitex agnus-castus*'un postmenopozal sıcak basmalarına etkisi araştırılmıştır. 45-60 yaşları arasında 60 postmenopozal öğretmen rasgele iki gruba ayrılarak 8 hafta boyunca tedavi grubundakilere sabahları aç karnına 40 damla 80–90 mg

/mL meyvaya eşdeğer Vitagnos damla (Poursina Pharmaceutical Mfg. CO, Tehran, Iran tarafından üretilmiş %96 meyva alkol ekstresi flavonoit, iridoit glikozit, uçucu yağ ve palmitik asit içermektedir.), kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Veriler mülakat ve anketlerle (Blatt-kupperman's index ve bireysel karakteristik anketi) 4 seferde toplanmıştır. Sonuçta sıcak basmalarının frekansında 2., 4., 6. ve 8.haftalarda tedavi grubunda anlamlı olarak azalma göstermektedir. Sıcak basması şiddetindeki azalma daha da belirgin bulunmuştur. Yan etkiler iki grupta da benzer gözlenmiştir. Bazı yan etkilere rağmen *Vitex agnus-castus*'un postmenopozal dönemdeki erken vazomotor semptomlarda efektif bir doğal ajan olduğu sonucuna varılmıştır (Abbaspour ve ark. 2011).

Vitex agnus-castus ekstresinin fertilite, hipofiz-gonad eksenini ve prematür over yaşlanması üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır. 61 prematür over yaşlanması hastası kontrol ve tedavi grubuna bölünmüştür. Kontrol grubundaki 29 kadına adetinin 3. gününden itibaren 4 gün olmak üzere 5 mg letrozole verilmiştir. Tedavi grubundaki 31 kadına buna ek olarak 4 ay boyunca foliküler fazda 40 damla *V.agnus-castus* etanol ekstresi içeren damla verilmiştir. Ovulasyon günü, endometrial kalınlık, ovulasyonda estradiol seviyesi, serum FSH, AMH ve estradiol düzeyleri, serum pozitif β -HCG testinin ortalama süresi, kimyasal ve klinik gebelik oranları iki grupta da 4 ay boyunca araştırılmıştır. Her 2 grupta da serum AMH düzeylerinin yükselmesine rağmen, serum FSH ve estradiol düzeyleri tedavi grubunda anlamlı şekilde azalmıştır. *V.agnus-castus* tedavisi ovülasyon günü östradiyol seviyesini ve β -HCG nin serumda pozitifleşme süresini anlamlı olarak düşürmüştür. Ovulasyon günü, endometrial kalınlık, kimyasal ve klinik gebelik oranları tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. *V.agnus-castus* ekstresi prematür over yaşlanması hastalarında fertiliteyi arttıran güvenilir ve etkili bir drog olarak kabul edilmiştir (Hosseini-Rashidi ve Nemati 2017).

V.agnus-castus ve *Magnolia officinalis* ekstreleri soya izoflavonları ve *Lactobacilli* ile kombine edilerek postmenopozal kadınların vazomotor semptomları ve uyku bozukluklarına etkisini değerlendirmek amacıyla kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Kontrol grubuna sadece soya izoflavonu verilmiştir. Başlangıçta, 3., 6. ve 12. aylarda Kuppermann indeksi, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PSQI), ve Short Form 36 (SF-36) uygulanarak değerlendirme yapılmıştır. Başlangıçta ve 12 ay sonra

endometrial kalınlık, meme bezi dansitesi ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 100'ü tedavi 80'i kontrol grubunda olmak üzere 45-65 yaşları arasında 180 kadın katılmıştır. Tedavi grubuna günde bir tabletle 40 mg *Vitex agnus-castus* ekstresi, 50 mg *Magnolia officinalis* ekstresi, 60 mg soya izoflavonu, 109 spor *Lactobacillus sporogenes* ve 35 µg D vitamini (bu içerik Estromineral serena plus adındaki ticari müstahzarda toplanmıştır. Viatrix İtalya) verilirken kontrol grubuna gene tek tabletle sadece 60 mg soya izoflavonu verilmiştir. Tedavinin sonunda endometrial kalınlık, meme bezi dansitesi ve karaciğer fonksiyonları açısından değişiklik gözlenmemiştir; tedavi ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Kuppermann indeksi ve sıcak basmalarının şiddet ve frekansında tedavi grubunda anlamlı düzelme gözlenmiştir. Uyku kalitesi ve psikofizik iyilik halinde de kontrol grubuna oranla anlamlı gelişmeler saptanmıştır. Yan etki gözlenmemiştir. Soya izoflavonu + *lactobacilli* ile kombine *V.agnus-castus* ve *M.officinalis*, özellikle uyku kalitesi bozukluğunun öne çıktığı durumlarda postmenopozal semptomları gidermek için etkili ve güvenilir bulunmuştur (De Franciscis ve ark. 2017).

Vitex agnus-castus ve *Nigella sativa* + citalopramın menopozal sıcak basmalarına etkisini araştırmak amacıyla 40 - 60 yaşları arasında 46 kadınla 8 haftalık, çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Vazomotor semptomların şiddeti başlangıçta ve 8 hafta sonunda MENQOL anketiyle değerlendirilmiştir. Plasebo veya bitkisel kapsüller her sabah 1'er tane alınmıştır. Bitkisel kapsülde, 500 mg taze *N. sativa* tohumu tozu ve 1000 mg *V.agnus-castus* kuru meyva tozu bulunmaktadır. 8 hafta sonunda vazomotor ve fiziksel semptomlarda anlamlı düzeltilmeler saptansa da seksüel fonsiyonda iyileşme görülmemiştir (Molaie ve ark. 2019).

Ocak 2000 - Nisan 2020 yıllarını kapsayan bir sistematik review'da menopozal kadınların seksüel fonksiyonunu geliştirmek için herbal droglarla yapılmış klinik deneylerin bir derlemesi yapılmıştır. Bunun için 6 veri tabanında çift ve üç körlü klinik çalışmaları içeren makaleler persçe ve ingilizce dillerinde taranmıştır. 479 makale toplanmış, bunların 31'i çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada ginseng üzerine 3, rezene 4, çemenotu 2, çobançökerten otu 3, kıvıl yonca 3, *Schisandra chinensis* 1, şerbetçiotu 2, karayılan otu 3, soya 2, *Ginkgo biloba* 2, *Nigella sativa* 1, neroli yağı 1, maca 1, hurma poleni 1, *Calycanthus Aphrodite* 1 ve (sarı kantaron + hayıt) 1 olmak üzere değerlendirilen 31 makaleye göre rezene, Amerikan ginsengi, çobançökerten, kıvıl yonca

ve karayılan otu seksüel fonksiyonu en çok etkileyen droglar olarak bulunmuştur (Koliji ve ark. 2020).

Vitex agnus-castus'un doğurganlık çağındaki kadınların seksüel disfonksiyon şikayetlerine etkisini araştırmak amacıyla 102 kadınla çift körlü bir klinik araştırma yapılmıştır. Kadınlar başlangıçta ve 4 hafta sonra Female Sexual Function Index (FSFI) anketini doldurmuşlardır. Rasgele tedavi ve plasebo gruplarına ayrılmışlardır. 1 ay sonra tedavi grubunda plaseboya oranla total seksüel fonsiyon skoru ve alt grup skorları anlamlı olarak düzelme göstermemiştir. Grup içi orgazm skorunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düzelme saptanmıştır (Heirati ve ark. 2020).

4.41.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Komisyon E adet düzensizliği, premenstrüel gerginlik ve mastodinide kullanımını onaylamıştır. Komisyon E 1:1 oranında sıvı ekstrenin günde 0,5-1 mL; % 0,6 kastisin üzerinden standardize edilmiş kurutulmuş meyve ekstresinin günde 30-40mg; tentürden ise günde 20 damla alınmasını tavsiye etmektedir. Premenstrüel sendromda (PMS) 20-40mg droga eşdeğer ya da %1 agnostin üzerinden standardize edilmiş sulu alkollü ekstre/ 1,6-4,2mg kuru ekstre içeren preparatlar dahilen günde 1 doz sabahları aç karna alınmaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı 400 mg toz edilmiş drogun günde 2 kez kullanılmasını tavsiye etmektedir. Drogdan %70 etanolle hazırlanan 1:5 tentür ve % 50-60 etanolle hazırlanan kuru ekstre kayıtlıdır. Tedavi süresi en az 4-6 ay olmalıdır (Blumental 1999; Gruenwald 2000; EMA 2009; Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.41.5. Yan etki ve uyarılar

Hafif gastrointestinal şikayetlere yol açabilmektedir. Ürtiker, halsizlik, baş ağrısı, ağız kuruluğu, taşikardi görülebilmektedir.

Gebe ve emziren kadınlarda tedbir olarak kullanılmamalıdır. 18 yaş altında kullanılmamalıdır. Oral kontraseptif ile hormon preparatları ve dopaminerjik/ antidopaminerjiklerle beraber kullanılmamalıdır. Hormona bağımlı kanser hastaları hekim bilgisi dahilinde kullanılmalıdır (Erdoğan Orhan ve Süntar 2021).

4.41.6. Müstahzarlar

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Trocol extractum - hayıt sıvı ekstresi TEG,100 mL şişe, CASEL

2. Fortilex woman - hayıt,miyo-inosito-L, vitamin ve mineral içeren TEG, 60 tablet, DEDE SAĞLIK
3. Vitapure info - miyo-inositol, folat, koenzimQ10, vitex içeren saşe TEG, 20 poşet, EGE PHARMA
4. Bild lady - simisifuga ve hayıt içeren TEG, 30 kapsül, BİLD
5. Castonex - 375 mg meyve extresi, içeren TEG, 30 kapsül, ANTİ NATUREL
6. Majivitex - hayıt ve civanperçemi Ekstresi içeren TEG, 30 tablet, HEKİMCE FARMA
7. Pravacne - hayıt ekstresi içeren TEG, 30 kapsül, MEDİCA PHARMA
8. Nondo - dong quai, ayı üzümü, hayıt, ginseng, dedediken, karayılan otu, soya izoflavonları içeren TEG, 30 tablet, NONDO
9. Venatura - hayıt meyva extresi ve P-5-P içeren TEG, 60 Tablet, VEFA İLAÇ
10. Premens - hayıt ve civanperçemi ekstresi içeren TEG, 60 tablet, ACS ilaç
11. Agnolyt çözelti - V.agnus castus tentürü, 9g/100g sıvı, ABDİ İBRAHİM
12. Agnucaston - hayıt kuru ekstresi, 40 mg tablet, BİONORİCA, beyaz recete
13. Com vitexia - Hayıt, dong quai, damiana, karayılan otu, evening primrose, ginseng, epimedium, humulus lupulus içeren TEG, 60 kapsül, COM İLAÇ
14. Biofem - hayıt kuru ekstresi, 4mg tablet, SANDOZ ithal edilmiyor
15. Feminex - vitex, ginseng, vitis vinifera, 30 tablet, ORZAKS
16. Bestlak damla - Hayıt, rezene, arpa çemen tohumu, melisa, roybos, mine şişegi, keçi sedefotu içeren TEG, 50 mL şişe, VALENS
17. X maka, hayıt, üzüm, multivitamin ve mineral koenzim kolin içeren TEG, ENSA MNS
18. Forthe womens - dong, civanperçemi, aslanpençesi, kohos ekstresi içeren TEG, 30 kapsül, ARI MÜHENDİSLİK
19. Insotrench 5-htp, passiflora incarnata, valerian, humulus, melisa, hayıt içeren TEG, PHARMARE
20. Laak bitkisel ekstraktlar roybos, rezene, mine çiçeği, keçi sedef otu, arpa, melisa, hayıt ve C vit içeren TEG, 50 mL şişe, UG FARMA
21. Lactabol poşet – üzüm, keçi sedefi, arpa çimi, frenk kimyonu, çin gülü ve hayıt içeren bitkisel granul, poşet, HELBA
22. Ledaxpro woman – inositol, l-arjinin, koenzim Q10, panax ginseng, damiana, vitex agnus castus ve vit içeren TEG, 30 saşe, LEDAPHARMA
23. Mamma milk drop damla – hibiscus, roobios, rezene, keçi sedef otu, mine çiçeği, ahududu, çemenotu, hayıt içeren bitkisel damla, TEG, AMETİS İLAÇ

24. MNP kaplet – kara yılanotu, soya izoflavonları, çin melekotu, meyan, hayıt içeren 100 kaplet, NAVİTA İLAÇ
25. Nutraxin regulex tablet – çoban çantası, civan perçemi, söğüt kabuğu, viburnum, karayılan otu, vitex içerir, BİOTA
26. Nutraxin womens – vitamin, mineral, resveratrol, yaban mersini, yeşilçay, domates, kore ginsengi, at kuyruğu, hayıt içeren TEG, BİOTA
27. Pravaxin Cap – mg, hayıt içeren 30 kapsül, MEDİCA PHARMA
28. Previt positive-lact – keçi sedef otu, devedikeni, frenk kimyonu, arpa, çemen, melisa, mine çiçeği, roybos, rezene, hayıt vit içeren TEG, PHARMAPOSİTİVE
29. Prolac damla – C vit, betaglukan, cyclopia genistoides, rezene, mine çiçeği, keçi sedef otu, çemen otu, hayıt içeren 50 mLdamla, MB İLAÇ
30. Proxyfemin – inositol, L arjinin, rodiola, maça, turnera, hayıt, vitamin içeren TEG, 30 poşet, ORTHOGEN
31. Reminol dk - yulaf, ginseng, kuşkonmaz, turnera, meyan kökü, çin melek otu, alove, havuç, şerbetçiotu, keten tohumu, karayılan otu, kedi otu, hayıt, DK İLAÇ
32. Tums meno – simisifuga, dong quai, soya izofalavonu, evening primrose, ginseng, camomile, alfalfa, salvia, vitex içeren 60 tb, TEG, FATİH KOZMETİK
33. Com fuga – soya, karayılan otu, dong quai, camomile, alfalfa, salvia, ginseng, hayıt içeren 60 kap, COM İLAÇ
34. Female multiple – multi vitamin ve mineral, dong quai, uva ursi, ginseng, devedikeni, karayılan otu, hayıt içeren TEG, 60 tab, SOLGAR
35. Femicaps - V.agnus-castus ekstresi Passiflora incarnata Evening Primrose Oil Magnezyum Vitamin B6 Soya lesitin
36. Premens tablet - V.agnus-castus ekstresi ve Achillea millefolium ekstreli bitkisel tablet, 60 TB, ACS İLAÇ

4.42. *Vitis vinifera* L.



Şekil 4-50: *V.vinifera*

<https://d2seqvvy3b8p2.cloudfront.net/8f198fba662f1c8d8c32493b8c8ec1ae.jpg>

4.42.1. Halk arasında kullanım

Cezayirde varis, yara, yanık, prostat hastalıkları, kanser, sindirim sistemi şikayetleri (Benarba ve ark. 2015; González-Tejero ve ark. 2008), diyabet (Eddouks ve ark. 2007); İspanya’da bere, ezik, burkulma, yara ve kesikler, yanıklar cilt lezyonları, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, diyare, diş hastalıkları, doğum sonrası tonik, meme iltihabı tedavisinde (Menendez-Baceta ve ark. 2014); kan dolaşımını desteklemek için (Calvo ve Caverio 2014); analjezik, antipiretik, antelmintik, antiherpetik ve karminatif olarak, kas gerginliği, hiperürisemide (Gras ve ark. 2018), kellikte (Benítez ve ark. 2010); İtalya’da diş ağrısına karşı gargara olarak (Cornara ve ark. 2014), ateş düşürücü ve çocuklarda tonik olarak, soğuk algınlığı ve enflamasyonlarda (Guarrera ve ark. 2005) kullanılmaktadır.

Pakistan’da kan temizleyici, kuvvet verici, susuzluk giderici (Ishtiaq ve ark. 2015) ve karminatif olarak (Adnan ve ark. 2014); İran’da iştah açıcı, dijestif (Dolatkhahi ve ark. 2014), tonik ve astrenjan olarak (Mehrnia ve ark. 2021) kullanıldığı saptanmıştır.

Sırbistan’da kan kalitesini arttırmak, kan dolaşımını desteklemek ve kalbi güçlendirmek için, mide ülserinde, romatizmada, antipiretik olarak (Jarić ve ark. 2015);

Yunanistan’da yapraklar hiperkolesterolemi ve böbrek hastalıklarında (Hanlidou ve ark. 2004) kullanım bulmaktadır.

Yurdumuzda asma üzümü idrar arttırıcı, yatıştırıcı, kuvvet verici ve müshil olarak kullanılırken yaprağı dahilen kabız ve kan kesici olarak, haricen yara iyileştirici ve çıban açıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999).

Kabızlığa karşı (Balıkesir, Çanakkale), mide şikayetlerinde (Nevşehir, Uşak, Yozgat); nezle, soğuk algınlığı, öksürük, bademcik iltihabında (Antalya, Aksaray, Balıkesir, Kırşehir, Muğla); hemoroitlere karşı (Niğde) yararlanılmaktadır. Kansızlık tedavisinde (Aksaray, Balıkesir, Bingöl, Elazığ, Giresun, Kırşehir, Mersin, Muğla, Nevşehir, Rize, Trabzon, Uşak, Yozgat), kalp-damar hastalıklarında (Siirt), bacaklardaki ödeme karşı (Mersin), kolesterolü düşürmek için (Elazığ), diüretik olarak, böbrek taşı (Balıkesir, Çanakkale, Denizli); sedatif olarak (Çanakkale) kullanımı bildirilmiştir. Kanserden korunmak için ve tedavisinde (Nevşehir ve Muğla, Sakarya); kuvvet verici ve vücut direncini arttırmak amacıyla (Antalya, Balıkesir, Çanakkale); ateş düşürücü olarak dahilen (Bartın) ve haricen (Muğla, Nevşehir) ve güneş çarpmasında (Ankara) kullanılmaktadır. Haricen kan dindirici olarak (Balıkesir, Uşak), yara ve çıban tedavisinde (Ankara, Balıkesir, Isparta, Kahramanmaraş, Trabzon), sedef hastalığında (Çanakkale), yüz cildi ve saçları güzelleştirmek için (Denizli, Isparta, Kocaeli); romatizma ve kireçlenmede (Muğla ve Manisa); göz kızarıklığı ve yanmasında (Nevşehir), dişeti iltihabında (Tunceli) tercih edilmektedir (Tuzlacı 2016).

4.42.2. Kimyasal İçerik

- Flavonoidler (kemferol ve kersetin glukozitleri, kateşin, epikateşin) (Nassiri 2009)
- Antosiyanidinler (Nakamura 2003)
- Fenolik asitler (hidroksisinnamik , hidroksibenzoik asitler)
- Tanenler (prosiyanidolik oligomerler/proantosiyandinler) (Murga ve ark. 2000; Xu ve ark. 2012)
- Stilbenler (resveratrol ve viniferinler) (Iriti ve ark. 2006)
- Meyva asitleri (tartarik, malik, süksinik, sitrik, oksalik asitler ve fenilakrilik asit türevleri:p-komaroil asit, kafeoil asit, feruloilsüksinik asit)
- Yağ asitleri (Ohnishi ve ark. 1990)
- Uçucu yağ (izoprenoit monotерpenler) (Gonzalez 2009)

- İndol alkaloidleri (Prasanna ve ark. 2021)
- Melatonin (Iriti ve ark. 2006; Meng ve ark. 2017; Iriti ve Faoro 2006)

4.42.3. Biyolojik aktivite

- Antioksidan (Jayaprakasha ve ark. 2001; Tebib ve ark. 1997; Yılmaz ve ark. 2004)
- Enzim inhibitör (Lavelli ve ark. 2015)
- Antiviral (Lin ve ark. 2017)
- Antibakteriyal (Jayaprakasha ve ark. 2003)
- Antifungal (Houillé ve ark. 2014)
- Antitrombotik (Sano ve ark. 2005)
- Antidiyabetik (Grohmann ve ark. 2021; Pinent ve ark. 2004)
- Antihiperlipidemik (Devi ve ark. 2017)
- Antiaterosklerotik (Yu ve ark. 2002; Kirichenko ve ark. 2020)
- Hepatoprotektif (Dogan ve Celik 2012; Hassan 2012)
- Antihipertansif (Schön ve ark. 2021)
- Antienflamatuvar (Li ve ark. 2001; Terra ve ark. 2011)
- Analjezik antipiretik (Aouey ve ark. 2016)
- Antiastmatik (Arora ve ark. 2016)
- Yara iyileştirici (Shivananda Nayak ve ark. 2011)
- Antialzheimer (Rapaka ve ark. 2019)
- Antiageing (Rafique ve ark. 2019; Ferreira ve ark. 2021)
- Spazmolitik (Gleńsk ve ark. 2019)
- Antikanser (Kaur ve ark. 2009)
- Antikatarakt (Kaur ve ark. 2017)
- Antiosteopenik (Kwak ve ark. 2020; Insanu ve ark. 2021)
- Östrojenik

Menopoz

Üzüm çekirdeğinde bulunan antioksidan proantosiyonidinlerin orta yaşlı kadınlarda menopozal semptomlar, vücut yapısı ve kardiyovasküler parametrelere etkisini araştırmak amacıyla 40-60 yaşları arasındaki en az 1 adet menopozal semptomu olan 96 kadınla randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Katılımcılar 8 hafta boyunca tedavi gruplarında ya düşük doz, günde 100 mg ya da yüksek

doz, 200 mg üzüm çekirdeği ekstresi tableti (Gravinol®); kontrol grubunda ise plasebo kullanmışlardır. Başlangıç, 4. ve 8.haftalarda menopozal semptomları menopozal sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketi (Menopausal Health Related Quality of Life Questionnaire), Hastane anksiyete ve depresyon ölçümü (Hospital Anxiety and Depression Scale) ve Atina insomnia ölçümü (Athens Insomnia Scale) ile değerlendirilmiştir. Vücut kompozisyonu ve kardiyovasküler parametreler de ölçülmüştür. 91 kadın (%95) çalışmayı tamamlayabilmiştir. Sonuçta fiziksel semptom skoru, sıcak basması skoru ve insomnia skorunda yüksek doz alan tedavi grubunda anlamlı düşüş gözlenmiştir. Hastane anksiyete ve depresyon skoru, sistolik/diyastolik kan basıncı hem yüksek hem düşük doz üzüm çekirdeği alan grupta 4.haftada anlamlı düzeyde düşmüş; kas kitle indeksi her iki tedavi grubunda 8 hafta sonra anlamlı şekilde yükselmiştir. Üzüm çekirdeği proantosiyanidini menopozun fiziksel ve psikolojik semptomlarına etkili bulunmuştur (Terauchi ve ark. 2014).

Üzüm çekirdeği ekstresinin ovariyektomize farelerin mental durumuna etkisini araştırmak amacıyla *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Farelere günde kilo başına 10 mg üzüm çekirdeği hidroalkol ekstresi oral olarak verilmiş (Ticari kapsül TC Alsifcom Ltd. Eurochem Feinchemie GmbH (batch number 4001103K001) tarafından üretilmiştir), sonrasında fareler açık alanda izlenmiştir; hematolojik parametreler, kan biyokimyası ve oksidatif stres markerlarına bakılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi farelerin açık alandaki lokomotor aktivitesini kontrol grubuna göre neredeyse 2 katı arttırmış, dislipidemi önlemiştir. Uterus atrofisi ve kilo artışına etkili olmamıştır. Cinsel organlarda östrojenik etki göstermemiştir. Kemiklerdeki kaybı engelleyememiştir. Kan biyokimyasında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Sevastre ve ark. 2014).

Resveratrol ve ekuolün sıcak basması, anksiyete ve depresif semptomlardan başka sağlık problemi olmayan menopozal kadınların sağlığa bağlı yaşam kalitesine (health-related quality of life, HRQoL) etkisini değerlendirmek amacıyla 50-55 yaşları arasında 60 kadınla plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 12 hafta boyunca tedavi grubundaki kadınlara günde 1 kez 10 mg ekuol + 80 mg izoflavon aglikonu ve 25 mg *Vitis vinifera* resveratrolü içeren 200 mg fermente soya tableti (Equopausa complete tablets, Paladine Pharma, TEG) verilmiştir. Yaş ve menopoza bağlı şikayetlerin değerlendirildiği menopoz değerlendirme ölçeği (Menopause Rating Scale, MRS) skorunda plaseboya göre tedavi grubunda özellikle vajinal kuruluk, kalp şikayetleri ve

seksüel problemlerde başta olmak üzere anlamlı düzelme görülmüştür. 3 ay sonra tüm menopozal parametrelerde orta dereceli sıcak basması %74, seksüel problemlerde %74, gerginlik ve yorgunlukta %70, vajinal kuruluk ve mesane problemlerinde % 86, kas-kemik ağrılarında ve hafif depresyonda %84 düzelme gözlenmiştir. Buna ek olarak Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) ve and Nottingham sağlık profili (NHP) değerlendirmelerinde özellikle uyku kalitesinde olmak üzere skorlarda düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak tedavi grubunda plaseboya oranla HAM-D değerlendirmelerine göre iş ve faaliyetlerde 12.haftada anlamlı değişiklik gözlenmiş olup preparatın menopozda faydalı olduğu belirtilmiştir (Davinelli ve ark. 2017).

Kombine bir herbal drogun postmenopozal kadınlardaki seksüel fonksiyon bozukluklarına etkisini değerlendirmek amacıyla 64 kadın üzerinde 3 körlü, randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar rasgele plasebo ve tedavi gruplarına bölünmüştür. Tedavi grubuna 4 hafta boyunca günde 2 kez yemeklerden önce anason, rezene, taze yeşil üzüm, sinameki yaprağı, menekşe (*Viola odorata*), karanfil, *Terminalia chebula*, mandalina ve ballı gül tozlarının karışımı kombine bitkisel kapsül verilmiştir. Başlangıçta ve 4 hafta sonunda kadın seksüel fonksiyon anketi (Female Sexual Function Index, FSFI) doldurtulmuştur. 4 hafta sonra kadın seksüel fonksiyon indeksinde tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı artış saptanmıştır. Buna ek olarak istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrıda da iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. kombine herbal kapsülün postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyonu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Eliasvandi ve ark. 2018).

4.42.4. Tıbbi kullanım ve dozaj

Yaprak ekstresinin kronik venöz yetersizlikte (varisler, bacaklarda ödem, ağırlık hissi, ağrı, yorgunluk, kaşıntı ve kramplar) kullanımı kabul edilmiştir. Kuru ekstre (DER 4-6:1; su) tek doz: 360-720 mg, günlük doz 360-720 mg'dır. Önerilen kullanım süresi 12 haftadır. Hekime danışılarak bu süre uzatılabilmektedir. Terapötik etkinin görülmesi için gerekli süre 2-3 haftadır (EMA 2016).

4.42.5. Yan etki ve uyarılar

Sıklığı bilinmemekle beraber ciltte kaşıntı, eritem, ürtiker gibi hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Bulantı, gastrointestinal şikayetler ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir.

18 yaş altında kullanılmamalıdır (EMA 2016).

4.42.6. Müstahzarlar

Endikasyon belirtilerek satılan preparatı olmamasına rağmen tüketimine yönelik çeşitli preparatları bulunmaktadır.

Yurdumuzda eczanelerde satılan preparatları aşağıdadır (Üstünes 2022):

1. Arjimax - üzüm ekstresi, arjinin, gentiana kökü, multivitami ve mineraller içeren sıvı takviye edici gıda, TEG, 150 mL şişe, GÜNEY FARMA
2. Askoday Look - üzüm, klorella, lutein, zeaksantin, çinko, vit C ve D3 içeren TEG, 30 tab, ASKO İLAÇ
3. Daily - üzüm çekirdeği, karahindiba kökü, vitamin ve mineral içeren TEG, 150 mL şişe, NUTRİFOUR PHARMA
4. Dinamis Full Mix Iceland Moss - üzüm çekirdeği, gentian root, beta gluklan, izlanda yosunu, ve multivit içeren Sıvı TEG, B.E.K SAĞLIK ÜRÜNLERİ
5. Dr.Umay Dolev Woman - üzüm yaprağı ekstresi, biberiye, yaban mersini, sahil çamı ekstreleri, hidrolize kollajen içeren TEG, 30 kap, ELAA PHARM
6. Hero Support Power - üzüm çekirdeği, kara mürver, D3 vit içeren sıvı TEG, 150 mL şişe, CASEL
7. Hud Multiva Denka - Üzüm çekirdeği, biberiye, çörekotu, ginkgo ve kişniş ekstaktı içeren sıvı TEG, 250 mL şişe, CASEL
8. İmumax Plus - üzüm çekirdek ekstresi, ekinezya bitki tozu, C vit içeren balla tatlandırılmış spreys sıvı TEG, 30 mL, İMUNEKS FARMA
9. İmmunol - üzüm çekirdeği, sambucus nigra, C vit, çinko içeren sıvı TEG, 150 mL ORZAKS
10. Lizanorm - üzüm çekirdeği, hidrolize kollajen, glikozamin sülfat içeren TEG, 30 kap, MEGS MEDİKAL
11. Macurite - üzüm ekstresi, lutein, zeaksantin, omega 3, multivit ve mineraller içeren TEG, 60 kap, FARMARENK
12. Marnys Collagen Beauty In/out - üzüm çekirdeği, hidrolize kolajen, koenzim Q10 ve vitaminler içeren TEG, 14X25 mL flakon, CURENA
13. Multiver Omega3 - üzüm çekirdeği, balık yağı ve L-arjinin içeren TEG, 150 mL şişe, DR.BESNİM
14. Nutrigen - üzüm çekirdeği ekstresi içeren TEG, 200 mL şişe, VİVATİNEL

15. Ocuretin - üzüm çekirdeği, lutein, zeaksantin, omega 3, multivit ve mineraller içeren TEG, kap, EXXEN İLAÇ
16. Pure Encapsulations All in one - üzüm çekirdeği, multivit, multimineral, koenzimQ10 içeren TEG, 30 kap, NESTLE
17. Pyrosoft İmmucil - üzüm, ısırgan, meyanve vit, mineral içeren sıvı TEG, 15X10 mL flakon, PYROSOFT SAĞLIK
18. Redagyn Multivitamin - üzüm çekirdeği, kore ginsengi ve multivit içeren TEG, 30 tab, VİGOR ARGE
19. Revigen - üzüm çekirdeği, yeşil çay, ginseng, soya ekstreleri, çinko ve folik asit içeren TEG, 60 tab, MIKRO-GEN
20. Solgar - üzüm çekirdeği ekstresi TEG, 100mg 30 kap, SOLGAR
21. Tabia Pure Nature - üzüm çekirdeği yağı içeren TEG, 500 mg, 100 kap, DOĞAL DESTEK ÜRÜNLERİ
22. Voonka Collagen Beauty Shake - üzüm çekirdeği ve yeşil çay ekstraktı, kollajen, hyaluronik asit, içeren sıvı TEG, 15X5 flakon, üzüm/portakal-şeftali aromalı, KAMPOTU
23. Voonka One&Only - üzüm çekirdeği ve at kuyruğu ekstraktı, hidrolize kollajen ve keratin multivitaminli TEG, tablet, KAMPOTU
24. Wellvit Multi - üzüm çekirdeği, lizin içeren sıvı TEG, 150 mL şişe, FOCUS PHARMA
25. Zade vital soğuk pres üzüm çekirdeği yağı, %100, 20/50/100/200 mL şişe, HELVACIZADE
26. Zade vital Ultra Fix Woman - üzüm çekirdeği, nar çekirdeği, keten tohumu yağları ve omega 3 balık yağı içeren TEG, 40 kap, HELVACIZADE
27. Zade vital - üzüm çekirdeği ve karabiber ekstreleri, prebiyotik içeren TEG, 300 mg 30 kap, HELVACIZADE
28. Zade vital üzüm çekirdeği yağı içeren TEG, 500mg, 60 tab/kap, HELVACIZADE
29. Zade vital hidrolize balık kolajeni, üzüm çekirdeği yağı içeren TEG, tablet/flakon/saşe, HELVACIZADE
30. Zade vital soğuk pres üzüm çekirdeği yağı patlatabilen kapsül, 400mg, 25 kap, HELVACIZADE

Halk arasında afrodizyak olarak kullanılan 34 bitki vardır. Bunlar *Apium graveolens*, *Brassica oleracea* var. *capitata*, *Capparis* türleri, *Cerasus mahaleb*, *Ceratonia siliqua*, *Coriandrum sativum*, *Corylus* türleri, *Cratageus monogyna*, *Crocus sativus*, *Elaeagnus angustifolia*, *Eryngium campestre*, *Ferula* türleri, *Foeniculum vulgare*, *Gundelia tournefortii*, *Hippophae rhamnoides*, *Juniperus drupacea*, *Lactuca sativa*, *Lepidium sativum*, *Matricaria chamomilla*, *Melilotus officinalis*, *Mentha piperita*, *Morina persica*, *Orchis* türleri, *Passiflora caerulea*, *Pistacia terebinthus pallaestina*, *Polygonatum multiflorum*, *Prangos* türleri, *Rosa canina*, *Satureja hortensis*, *Tribulus terrestris*, *Urtica dioica*, *Vicia cracca*, *Vitex agnus castus* ve *Zea mays*'dir. Bunların içinde yukarıda bilgileri verilen türlerden menopoza şikayetleriyle ilgili yer alanlar Tablo 6'da toplanmıştır. Bu tabloda listelenen türler sadece kadınlarda ve hem kadınlarda hem erkeklerde afrodizyak olarak kullanılan bitkilerdir. Tezin konusu itibarıyla sadece erkeklerde afrodizyak olarak kullanılan bitkiler ele alınmamıştır.

Tablo 6: Afrodizyak Bitkiler

		Kadın	Erkek	KAYNAK
1	<i>Apium graveolens</i> L.	östrojenik etki, libido↗, testosteron ↗	testosteron ↗ libido↗ sperm sayısı↗	Hessami ve ark. (2021) Hardani ve ark. (2015).
2	<i>Crocus sativus</i> L.	östrojenik etki, libido↗	antioksidan etki	Akhondzadeh ve ark. 2013. Hosseinzadeh ve ark. 2008;
3	<i>Daucus carota</i> L.	anksiyolitik etki testosteron artırıcı	spermatogenez ↗ testosteron ↗	Molkara ve ark. (2018) Nouri ve ark. 2009.
4	<i>Elaeagnus angustifolia</i> L.	östrojenik etki NO aktivasyonu testosteron artırıcı etki	spermatogenez ↗ testosteron ↗	Akbarzadeh ve ark. (2014). Zeinalzadeh ve ark. (2017).
5	<i>Ferula</i> L. türleri	östrojenik etki, libido NO artırıcı	testosteron ↗	Zavatti ve ark. (2009). ; Colman-Saizarbitoria ve ark. (2006). Eser, N., ve ark. (2020) ; Aydoğan ve ark. (2020).
6	<i>Foeniculum vulgare</i> L.	östrojenik etki	--	Eliasvandi ve ark. (2018). Yaralizadeh ve ark. (2016). Kian ve ark. (2017).
7	<i>Humulus lupulus</i> L.	östrojenik etki	--	Di Viesti ve ark. (2011).
8	<i>Hypericum perforatum</i> L.	östrojenik etki	prematür ejakülasyonu düzeltiyor seksüel tatmin ↗	Abdali ve ark. (2016). Cannon ve Smith (2007). Capasso, R., ve ark. (2005).
9	<i>Lepidium sativum</i> L.	östrojenik etki antioksidan etki	sperm sayısını ve vitalitesini ↗	Naji ve Abood (2013).
10	<i>Nigella sativa</i> L.	östrojenik etki testosteron artırıcı etki	sperm ↗ antioksidan etki	Sana ve ark. 2021 Awulachew (2021); Umar ve ark. 2017
11	<i>Passiflora caerulea</i> L.	östrojenik etki anksiyolitik etki testosteron artırıcı etki	testosteron ↗ libido↗ anksiyolitik etki nörosteroidal regülasyon	Dhawan ve ark. (2003).
12	<i>Pimpinella anisetum</i> L.	östrojenik etki	--	Eliasvandi ve ark. (2018).
13	<i>Punica granatum</i> L.	östrojenik etki	testosteron ↗ libido↗	Mohammadzadeh ve ark. 2019; Adel-Mehraban ve ark. 2022 Katana ve ark. (2020); Lydia ve ark. (2019)

14	<i>Tribulus terrestris</i> L.	östrojenik etki testosteron arttırıcı etki	testosteron arttırıcı etki NO salınımını ↗	Postigo ve ark. 2012; Dias de Souza ve ark. 2016; Tadayon ve ark. 2018 Gauthaman ve ark. (2002); Tyagi ve ark. (2008)
15	<i>Trigonella foenum - graecum</i> L.	östrojenik etki testosteron arttırıcı etki	testosteron ↗ sperm ↗ libido ↗	Rao ve ark. 2015; 2016; 2020; Sankhwar ve ark. 2021; Kim ve ark. 2018; Lazarev ve Bezuglov (2021).
16	<i>Vitex agnus castus</i> L.	östrojenik etki	--	Heirati ve ark. (2020). Mirzaiinajmabdi (2016)

5. TARTIŞMA

Menopozal dönem genellikle 45-50 yaşlarında başlamaktadır. Günümüzde insan ömrünün uzadığı düşünüldüğünde kadınların yaşamlarının üçte birini postmenopozal dönemde geçirdikleri görülmektedir. Overlerin inaktif hale gelerek başta östrojen olmak üzere seks hormonlarını üretememesi ve östrojenin kan değerlerinin düşerek metabolizmanın kronik östrojen yetersizliği altında kalması kadınlarda başta cinsel organlar olmak üzere merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, şeker ve yağ metabolizması, iskelet ve kas sistemi, üriner sistem ve ciltte çok sayıda ve çeşitli yakınmalara yol açmaktadır. Kadınların cinsel hayatında önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Östrojen eksikliği sonucu menopozal kadınlarda libido azalması gerçekleşmekte, genital organların da vajinal atrofiye uğraması sonucu dispareni (ağrılı cinsel ilişki) gelişmesi cinsel isteksizliği arttırmaktadır. Kadın seksüel disfonksiyonu menopozal dönemde ciddi bir problem haline gelmektedir. Menopoz tedavisinde başta hormon replasmanı olmak üzere farmakoterapi; fitoterapi ve diğer tedaviler yer almaktadır. ABD’de 2002 de Kadın Sağlık İnisiyatifinin (Women's Health Initiative, WHI) hormon replasmanı ile ilgili yaptığı klinik bir çalışmada östrojen+progesteron tedavisinin kardiyovasküler hastalık ve meme kanseri riskini artırma ihtimalinin ilan edilmesi hormon replasmanı kullananlarda büyük bir düşüşe ve kadınların alternatif tedavilere yönelmesine yol açmıştır. Fitoterapi kadınların en çok tercih ettiği tedavi biçimlerinden biridir.

Bu çalışma ile literatürdeki etnobotanik çalışmalar incelenerek ülkemizde halk arasında kadınların jinekolojik şikayetlerinde 164 cinse ait 234 bitki türünün kullandığı saptanmıştır. En fazla kullanım bulan türlere *Achillea*, *Alchemilla*, *Anthemis*, *Anchusa* ve *Malva* türleri örnek verilebilir. Bu bitkilerin çoğunun (93 tanesinin) kullanılış sebebi ‘kadın hastalıkları’ olarak belirtilmekle beraber bu kullanımın tam olarak hangi hastalıkları ifade ettiği kesin değildir. Bu durumun temel nedeninin bilgi veren kadınların çekingenliği veya çeşitli konularda çekinceleri nedeniyle meydana geldiği düşünülebilmektedir. Bu çekincelere rağmen doğurganlık ve annelik üzerine kullanımların açık olarak ifade edildiği görülmektedir. Nitekim 90 bitki türü kadın kısırlığında, 63 tür anne sütünü artırıcı (galaktogog) olarak kullanılmaktadır.

Kalan bitki kullanımları sıklıklarına göre adet düzenleyici (60 tür), emenagog/adet söktürücü (49 tür), afrodizyak (34 tür) (kadın ve erkek için ayrılmamıştır), menopoz (12

tür), rahim hastalıkları (6 tür), hormon bozuklukları (6 tür), yumurtalık hastalıkları (4 tür), amenore (4 tür), düşük (2 tür) ve genital şikayetler (2 tür) olarak sıralanmıştır.

Literatürde 114 bitki üzerinde aktivite çalışmasının olduğu görülmüştür. Bunların 42 tanesi erken menopozal semptomlar olan sıcak basması, vazomotor semptomlar, vajinal atrofi, östrojenik aktivite, duygudurum, libido ve kadın seksüel disfonksiyonu konularında aktivite çalışması olan bitkiler iken, 72 tanesi de geç menopozal semptomlar olan obezite, osteoporoz, metabolik sendrom, kognitif fonksiyonlar, kardiyovasküler sistem ve cilt şikayetleri aktivite çalışması yapılmış bitkilerdir. Öte yandan menopozda halk arasında kullanılan bitkiler 12 tane olarak bulunmuştur. Etnobotanik çalışmalarda menopozal semptomlar terimiyle kastedilen muhtemelen menopoz başlangıcında akut olarak gelişen sıcak basması, duygudurum bozuklukları, cinsel isteksizlik, adet görememeye bağlı sıkıntı hissi gibi erken menopozal şikayetlerdir. Kayıtlı 12 bitki türünün 7 tanesinin bu şikayetlerde kullanılmasını destekleyici aktivite çalışmaları mevcuttur.

Erken menopozal şikayetlere etkili bitkilerin 20 tanesinde genel menopoz başlığı altında çalışma yapılmıştır. 12 tanesinde sıcak basmaları (vazomotor semptomlar), 10 tanesinde vajinal atrofi (genitoüriner sendrom) ve 16 tanesinde de afrodisyak etki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Vajinal atrofi her ne kadar geç menopozal semptom olarak ortaya çıksa da menopozal cinsel disfonksiyonda önemli rol oynadığı için erken semptomlarla beraber ele alınmıştır. Duygudurum şikayetleri erken menopozal dönemde başlayıp geç menopozal döneme uzanmaktadır; 54 bitkide bu amaca yönelik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Geç menopozal şikayetlerle ilgili olan antihiperglisemik ya da hipoglisemik etki 96, antihiperlipidemik etki 77, kardiyovasküler sisteme etki 76, kognitif fonksiyonlara etki 72, antiosteoporotik etki 35 ve ciltte antiageing etki 26 bitkide araştırılmıştır.

Klinik çalışma yapılan bitkiler *Apium graveolens* (libido: 1), *Althaea officinalis* (vajinal atrofi:1), *Berberis* türleri (menopoz: 3), *Calendula officinalis* (vajinal atrofi:1), *Crocus sativus* (menopoz semptomları, libido:3), *Cucurbita pepo* (inkontinans: 3), *Daucus carota* (menopozal seksüel disfonksiyon: 3), *Elaeagnus angustifolia* (menopoz ve seksüel disfonksiyon: 7), *Foeniculum vulgare* (menopoz semptomları, seksüel disfonksiyon, vajinal atrofi: 13), *Glycyrrhiza glabra* (vajinal atrofi: 2), *Humulus lupulus* (menopoz: 5), *Hypericum perforatum* (menopoz semptomları: 9), *Medicago sativa* (sıcak

basmaları:1), *Mentha longifolia* (menopoz semptomları: 3), *Morus nigra* (menopoz semptomları: 2), *Nigella sativa* (menopoz semptomları:1), *Olea europaea* (vajinal atrofi:1), *Origanum majorana* (seks hormonları: 1), *Passiflora* türleri (menopoz semptomları : 2), *Pimpinella anisum* (menopoz semptomları: 2), *Portulaca oleraceae* (seks hormonları, uterin kanama : 2), *Punica granatum* (menopoz semptomları, cinsel tatmin : 4), *Sesamum indicum* (menopoz, oligomenore 2), *Tribulus terrestris* (menopozal seksüel disfonksiyon: 7), *Trigonella foenum-graecum* (menopoz, seksüel fonksiyon, seks hormonları atrofik vajinit menopozal anksiyete: 7), *Urtica dioica* (sıcak basması: 1), *V.agnus castus* (perimenopoz: 5 seksüel disfonksiyon: 1), *Vitis vinifera* (menopoz: 3) olarak sıralanabilmektedir.

Halk arasında menopozda kullanılan ancak menopozla ilgili aktivite çalışması yapılmamış bitkiler şunlardır:

Sisybrium officinale'nin menopozal şikayetlerle ilgili herhangi bir aktivite çalışmasına rastlanamamıştır.

Bazı aktivite çalışmaları yapılmış olmakla beraber halk arasındaki kullanımını karşılayan çalışmaları olmayan bitkiler de vardır. *Achillea biebersteinii*, halk arasında menopozun vazomotor semptomlarında kullanılmaktadır; ancak bu şikayetle ilgili aktivite çalışması yoktur. Anksiyolitik ve antidepresan etkileri üzerine ve daha çok geç menopozal dönemde ortaya çıkan şeker metabolizması ve bilişsel fonksiyon güçlendirici etkileriyle ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları yapılmıştır. Gene bunun gibi *Rosmarinus officinalis* bitkisinin hafıza, depresyon gibi merkez sinir sistemine etkilerini araştıran çalışmaları ile şeker ve yağ metabolizması üzerine etkilerini destekleyici çalışmaları vardır. Halk arasında menopozda kullanılan *Helychrisum arenarium* bitkisinin bu aktiviteyi destekleyici çalışması yapılmamıştır. Haziran 2022 tarihli klinik bir çalışmada metabolik sendroma etkisi araştırılmıştır. Antidiyabetik ve nöroprotektif aktivitesi ile ilgili *in vitro* çalışmaları, antiaterosklerotik aktivitesi ve antioksidan etkisine bağlı kozmetik kullanımıyla ilgili çalışmaları vardır. *Tussilago farfara* bitkisinin antidiyabetik ve östrojen yetersizliğine bağlı antiosteoporotik etkisini destekleyici aktivite çalışmaları mevcuttur. *Calendula officinalis* Adıyaman yöresinde kadınlar tarafından menopozda çay olarak içilmek suretiyle kullanılırken bu konuda yapılmış bir aktivite çalışmasına rastlanamamıştır. *C.officinalis* bitkisinin yara iyileştirici etkisiyle ilgili yapılmış birçok

çalışma gibi yapılan klinik aktivite çalışmaları vajinal atrofinin tedavisine yönelik lokal kullanımıyla ilgilidir.

Akdeniz bölgesinde menopoz şikayetlerinde kullanılan *Urtica urens* bitkisinin bu konuda aktivite çalışması olmamakla beraber cinsin başka bir türü olan *U.dioica*'nın bu konuda çalışması İran'da yapılmıştır.

Afrodizyak olarak kullanılan bitkiler ise 34 tanedir. Kaynaklarda geçen afrodizyak olarak kullanımının kadın ya da erkek için olup olmaması hususunda her zaman net bilgiye ulaşılamamaktadır. Afrodisyak olarak kullanılan bitkilerin içerik ve aktivite çalışmaları göz önüne alındığında bu bitkilerin aslında erkek afrodizyakı olarak kullanım bulduğu anlaşılmaktadır. Erkek libido uyarıcıları hakkında sayısız çalışmalar yapılmıştır. Ancak kadın cinselliği ihmal edilmiş gibi gözükmektedir. Hala bu konuda postmenopozal kadınlar için otoritelerce kabul edilmiş bir ilaç yoktur. Son yıllarda bu konuda yavaş yavaş artan çalışmalar henüz istenilen düzeye ulaşmamış olsa da umut vericidir.

Afrodizyak etkinin aktivite çalışmalarıyla desteklendiği bitkiler *Apium graveolens*, *Crocus sativus*, *Daucus carota*, *Elaeagnus angustifolia*, *Ferula* türleri, *Foeniculum vulgare*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Lepidium sativum*, *Nigella sativa*, *Passiflora caerulea*, *Pimpinella anisum*, *Punica granatum*, *Tribulus terrestris*, *Trigonella foenum-graecum* ve *Vitex agnus castus* ' tur.

Yurdumuzda geven olarak adlandırılan *Astragalus* türleri gastrointestinal şikayetler, solunum yolu hastalıkları, diyabet, romatizma, kanser tedavisi, diş ağrısı, cilt çatlaklarının yanısıra kuvvet verici olarak, bağışıklığı ve cinsel gücü arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Geleneksel Çin Tıbbı'nda da cinsel tonik, diüretik, immünomodülatör olarak yüzlerce yıldır kullanılan *Astragalus* üzerinde afrodizyak, östrojenik ya da menopozal septomlara etkisi açısından herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu yüzden bu türlerin diğer türlere göre öncelikli olarak bu alanda çalışılıp etkinlik profilinin ortaya konulmasının gerekliliği gözükmektedir.

Kadın cinsel disfonksiyonuyla ilgili bitki çalışmaları *F.vulgare*, *T.terrestris* *E.angustifolia*, *T.foenum-graecum* gibi bazı bitkiler dışında çok az sayıda, olanlar da hem gönüllü sayısı hem de deney süreleri açısından dar kapsamlıdır. Araştırmacılar sinerjik etkiden de yararlanmak amacıyla kombine bitki preparatları kullanmayı tercih

edebilmektedir. Bu ise bitki türlerinin tekil etkisi hakkında daha az bilgilenmemize neden olmaktadır.

V. *agnus castus* meyvaları Denizli bölgesinde kadınlar tarafından afrodisyak etkisi nedeniyle tercih edilmektedir. Bitki çok araştırılmış bir tür olsa da bu araştırmalar premenstrüel sendrom, adetle ilgili problemler, mastalji ve menopozal vazomotor semptomlar üzerine yoğunlaşmıştır. Zaten bitkinin premenstrüel sendromda kullanılması Komisyon E tarafından kabul edilmiştir. Afrodisyak etkisini araştıran sadece 1-2 çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalar afrodisyak etki alanında olumlu sonuçlara ulaşmış olsa da bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Passiflora caerulea Sakarya bölgesinde halk arasında afrodisyak olarak kullanılmaktadır. Avrupa'da da *Passiflora incarnata* bitkisinin İngiltere, İspanya, Portekiz, Fransa, İtalya, İsviçre ve Polonya gibi ülkelerde halk arasında hem kadın hem erkek seksüel disfonksiyonunda kullanıldığı bilinmektedir; postmenopozal kadınlarda ve yaşlılarda seksüel isteği arttırdığı bildirilmiştir. Bunun *P.incarnata* ve *P.caerulea* türlerinin anksiyolitik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu türlerin içerdiği bir flavon olan krisinin aromatazi inhibe ederek testosterondan östrojene dönüşümü engellemek suretiyle testosteron arttırıcı özelliği olduğu (**JARROW FORMULAS Chrysin**; krisin orijini *P.caerulea* olan anabolizan ve afrodisyak bir müstahzar olarak satılmaktadır); afrodisyak etkinin krisine bağlı olabileceği düşünülebilmektedir. *Passiflora* gibi *Achilleum* türlerinde, halk arasında afrodisyak olarak kullanılan *Matricaria chamomilla*'da ve Çin tıbbında seksüel tonik olarak kullanılan *Astragalus* türlerinde de krisin bulunmaktadır. Postmenopozal cinsel arzu kaybının tedavisinde testosteron hormonunun etkili olabileceği düşünülmekle beraber yapılan çalışmalar testosteronun postmenopozal kadınlarda kullanılabilir bir preparat haline gelmesini henüz sağlamamıştır. *P.caerulea* bu konuda fitoterapötik bir ajan olarak umut verici gözükmemektedir. Gene *P.caerulea* gibi *A.graveolens*, *D.carota*, *E.angustifolia*, *L.sativum*, *T.foeniculum-graecum*, *T.terrestris* gibi afrodisyak etkili bitkilerin etkilerini östrojenik etkilerinin yanı sıra kadınlarda da testosteronu arttırarak sağladıkları çalışmalarda gösterilmiştir.

O.hispidus halk arasında Doğu Anadolu'da kadın kısırlığında kullanılan bir bitkidir. Overler üzerine yapılmış tek bir çalışmasına rastlanmıştır. *O.hispidus* antioksidan etkiyle overdeki preantral foliküllerin sayısını arttırmaktadır. Her ne kadar bu

konuda olumlu sonuca ulaşılmış olsa da tek bir çalışmayla bitkinin overler üzerine etkisi hakkında yargıya varılamayacağından bu çalışmaların ilerletilmesi suretiyle geniş bilgi sahibi olunabilecektir.

Etnobotanik çalışmalarda zengin bitki türlerinin kullanıldığı görülen ülkemizde bu bitkilerin bazılarının kullanımları aktivite çalışmalarıyla desteklenirken büyük bir bölümünün çalışması ya hiç yapılmamıştır ya da yapılan çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Bu derlemenin çalışması yapılmamış bitkilerin aktivite çalışmalarının yapılması ve diğerlerinin ilerletilmesi suretiyle menopoz tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların hazırlanmasında kaynak olması umulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Abba, Y., Hassim, H., Hamzah, H., & Noordin, M. M. (2015). Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Advances in virology*, 2015
- Abbas, A., Ikram, R., Hasan, F., Adil, A., Nisar, U., ul Ain, Q. (2020). Antidepressant and antiamnesic potential of *Foeniculum vulgare*. *J. Adv. Med. Med. Res*, 1, 131-138
- Abbasi, H., Rezaei, K., Rashidi, L. (2008). Extraction of essential oils from the seeds of pomegranate using organic solvents and supercritical CO₂. *J Am Oil Chem Soc*. 85. 83-89. 10.1007/s11746-007-1158-x
- Abbasi-Maleki, S., Maleki, S. G. (2021). Antidepressant-like effects of *Foeniculum vulgare* essential oil and potential involvement of dopaminergic and serotonergic systems on mice in the forced swim test. *PharmaNutrition*, 15, 100241
- Abbaspoor, Z., Hajikhani, N. A., Afshari, P. (2011). Effect of *Vitex agnus-castus* on menopausal early symptoms in postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 1(3), 132
- Abbaszadeh, S., Garjani, A., Nazemiyeh, H., Ayadi, S., Milani, M. M., Soraya, H. (2019). Hydroalcoholic Extract from Rhizomes of *Cynodon dactylon* Improve Hemodynamic and Electrocardiogram Parameters in Myocardial Infarction in Rats. *Pharmaceutical Sciences*, 25(3), 198-204.
- Abd El Ghany, M. A., Mehiry, H. F. E., Shelbaya, L. A., Reziq, A. A. Therapeutic properties sesame seeds Therapeutic properties of sesame seeds on lowering menopause symptoms in Aged Female Rats.
- Abdali, K., Khajehei, M., Tabatabaee, H. R. (2010). Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*, 17(2), 326-331
- Abdali, K., Dowran, P., Emamghoreishi, M., Kasraian, M., Tabatabaei, H. (2016). Comparison of the effect of *Foeniculum vulgare* and St John's wort (*Hypericum perforatum*) on the climacteric symptoms and sexual activity in menopausal woman. *Int J Adv Biotechnol Res*, 7(7), 148-54.

- Abdallah, H. M., Farag, M. A., Algendaby, M. M., Nasrullah, M. Z., Abdel-Naim, A. B., Eid, B. G., Malebari, A. M. (2020). Osteoprotective activity and metabolite fingerprint via UPLC/MS and GC/MS of *Lepidium sativum* in ovariectomized rats. *Nutrients*, 12(7), 2075
- Abdel- Massih RM, Fares R, Bazzi S, El-Chami N, Baydoun E (2010). The apoptotic and antiproliferative activity of *Origanum majorana* extracts on human leukemic cell line. *Leuk. Res.* 34:1052-1056.
- Abdella, M., & Khalifah, A. (2021). Effects of oral administration of *Lepidium sativum*, *Moringa oleifera* oils and aqueous extract of *Vitex agnus castus* on reproductive performance and blood biochemical of Doe rabbits. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 31(1), 1-24.
- Abdel-Sater, K. A. (2009). Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 1(2), 143.
- Abdi, F., Rahnemaei, F. A., Roozbeh, N., Pakzad, R. (2021). Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 261, 222-235.
- Abdollahi, M., Baharara, J., Shahrokhbabadi, K., F Bamoharram, F., Saadatfar, Z. (2020). The effect of green gold nanoparticles synthesized with the *Achillea millefolium* extract on the morphometric and developmental indices of preantral follicles in immature NMRI mice. *Thrita*, 9(2)
- Abdul-Ghani, A. S., Amin, R. (1988). The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 24(2-3), 213-218.
- Abdul-Jabbar, Z. S., Mohammed, J. A. (2021). Study of Histological Changes in the Bones of Front and Hind Limbs of White Rat Treated with Ibuprofen and *Lepidium Sativum*. *REVISTA GEINTEC-GESTAO INOVACAO E TECNOLOGIAS*, 11(2), 1988-2003.
- Abdusalam, A., Zhang, Y., Abudoushalamu, M., Maitusun, P., Whitney, C., Yang, X. F., Fu, Y. (2020). Documenting the heritage along the Silk Road: An ethnobotanical

- study of medicinal teas used in Southern Xinjiang, China. *Journal of Ethnopharmacology*, 260, 113012.
- Abe, K., Saito, H. (2000). Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research*, 14(3), 149–152
- Abe, R., Ohtani, K., (2013), An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, *the Philippines Journal of Ethnopharmacology* 145, 554–565.
- Abedi, P., Yaralizadeh, M., Najafian, M., Namjoyan, F. (2019). Effect of fennel vaginal cream on sexual function in postmenopausal women: A double blind randomized kontrollered trial. *Maturitas*, 124, 151.
- Abedinzade, M., Nasri, S., Omodi, M. J., Ghasemi, E., Ghorbani, A. (2015). Efficacy of *Trigonella foenum-graecum* seed extract in reducing metabolic and inflammatory alterations associated with menopause. *Iranian red crescent medical journal*, 17(11);
- Abhishek, B., Thakur, A. (2012). Anthelmintic activity of *Cynodon dactylon*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(3), 1-3.
- Abir, R, Orvieto, R, Dicker, D, Zukerman, Z, Barnett, M, and Fisch, B, Preliminary studies on apoptosis in human fetal ovaries. *Fertil Steril* 2002; 78: 259- 64.
- Abou El-Soud, N., El-Laithy, N., El-Saeed, G., Wahby, M., Khalil, M., Morsy, F., Shaffie, N. (2011). Antidiabetic activities of *Foeniculum vulgare* Mill. essential oil in streptozotocin-induced diabetic rats. *Macedonian J Med Sci*, 4(2), 139-146.
- Abourashed, E. A., Galal, A. M., El-Feraly, F. S., Khan, I. A. (2001). Separation and quantification of the major daucane esters of *Ferula hermonis* by HPLC. *Planta medica*, 67(07), 681-682.
- Aboutabl, E. A., El-Azzouny, A. A., & Hammerschmidt, F. J. (1986). Aroma volatiles of *Nigella sativa* L. seeds. *Progress in essential oil research*, 16, 49-55
- Abouzid, S.F., Mohamed, A.A., 2011. Survey on medicinal plants and spices used in Beni-Sueif, Upper Egypt. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 7, 18.
- Abpeikar Z., Lohrasbi P. and Monsefi M.Z., (2015) The comparison of dill seed and leaf aqueous extracts (*Anethum graveolens* L.) on histomorphometrical changes of rat

- uterus and ovaries *Journal of Animal Research*, VOL.28, Issue2, serial nr2, spring, pages 116-124.
- Abu-Irmaileh, B.E., Afifi, FU. Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbal remedies. *JEthnopharmacol* 2003 ;89(2—3):193—7
- Abu-Raghif, A. R., Sahib, H. B., & Abbas, S. N. (2015). Anti- hyperlipidemic effect of *Vitex agnus castus* Extracts in Mice. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 35(2), 120-125.
- Abu-Zaiton, A., Alu'datt, M., Wafa, M. (2015). Evaluating the effect of *Foeniculum vulgare* extract on enzymes related with blood pressure and diabetes (*in vitro* study). *International Journal of Advances in Chemical Engineering and Biological Sciences*, 2(2), 77-80
- Acar-Tek, N., Ağagündüz, D. (2020). Olive leaf (*Olea europaea* L. *folium*): potential effects on Glycemia and Lipidemia. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(1), 10-15.
- Adaay, M. H., Mosa, A. R. (2012). Evaluation of the effect of aqueous extract of *Tribulus terrestris* on some reproductive parameters in female mice. *J. Mater. Environ. Sci*, 3(6), 1153-1162.
- Adam P, Arigoni D, Bacher A et al (2002) Biosynthesis of hyperforin in *Hypericum perforatum*. *J Med Chem* 45(21):4786–4793
- Adam, S. I., Salih, S. A., Abdelgadir, W. S. (2011). " *In vitro*" Antimicrobial Assessment of" *Lepidium sativum*" L. Seeds Extracts. *Asian Journal of Medical Sciences*, 3(6), 261-266
- Adamczak, A., Ożarowski, M. (2022). Radioprotective Effects of Plants from the *Lamiaceae* Family. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 22(1), 4-19.
- Adams, M., Gmunder, F., Hamburger, M., (2007) Review, Plants traditionally used in age related brain disorders—A survey of ethnobotanical literature *Journal of Ethnopharmacology* 113 363–381
- Adamska, A., Stefanowicz-Hajduk, J., & Ochocka, J. R. (2019). Alpha-hederin, the active saponin of *Nigella sativa*, as an anticancer agent inducing apoptosis in the SKOV-3 cell line. *Molecules*, 24(16), 2958.

- Adebayo, O.R., Farombi, A.G., Oyekanmi, A.M. 2013. Proximate, Mineral and Anti-Nutrient Evaluation of Pumpkin Pulp (*Cucurbita Pepo*). *J Appl Chem IOSR-JAC*,; 4(5): 25-28.
- Adel-Mehraban, M. S., Tansaz, M., Mohammadi, M., Yavari, M. (2022). Effects of pomegranate supplement on menopausal symptoms and quality of life in menopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 46,
- Adhikari, P. P., Talukdar, S., Borah, A. (2018). Ethnomedicobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plants used for the treatment of reproductive problems in Nalbari district, Assam, India. *Journal of ethnopharmacology*, 210, 386-407.
- Adlercreutz, H. et al., (1986) Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets, *Journal of Steroid Biochemistry* 25 791–797.
- Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, et al. 1991; Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogen and oestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *AMJ Clin Nutr* 54:1093– 100
- Adnan, M., Ullah, I., Tariq, A., Murad, W., Azizullah, A., Khan, A. L., Ali, N. (2014). Ethnomedicine use in the war affected region of northwest Pakistan. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10(1), 1-16
- Adnan, M., Gul, S., Batool, S., Fatima, B., Rehman, A., Yaqoob, S., Aziz, M. A. (2017). A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and nutritional composition of *Cucurbita pepo* L. *The Journal of Phytopharmacology*, 6(2), 133-139.
- Advani, U., Ansari, A., Menghani, E., 2011. Anticonvulsant potentials of *Sesamum indicum* and *Allium sativum* oil alone and in combination in animal models. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 3, 154–158.
- Afiat, M., Dizavandi, F. R., Kargarfard, L., mosavi Vahed, S. H., Ghazanfarpour, M. (2018). Effect of *Foeniculum Vulgare* (Fennel) on Sleep Quality of Menopausal Women: A Double-blinded, Randomized Placebo-controlled Trial. *Journal of Menopausal Medicine*, 24(3), 204-209.

- Afolayan, A.J., Yakubu, M.T. (2009), Erectile dysfunction management options in Nigeria, *The journal of sexual medicine* 6, 1090-1102.
- Afzal, S., Afzal, N., Awan, M. R., Khan, T. S., Gilani, A., Khanum, R., Tariq, S. (2009). Ethno-botanical studies from Northern Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(1), 52-7.
- Agarwal, J., Verma, D. L. (2011). Antioxidative activity and flavonoid composition from *Lepidium sativum*. *Nat. Sci*, 9, 21-25
- Aghamiri, V., Mirghafourvand, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Nazemiyeh, H. (2016). The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 23, 130-135.
- Aghili MH (2009), Makhzan-al-Advieh [Store house of Medicaments]. Rahimi R, Shams Ardekani MR, Farjadmand F, editors. Tehran: Tehran University of Medical Sciences,: 329-330
- Aghili MH. In: Rahimi, R, Shams Ardekani, MR., Farjadmand, F., eds. Makhzan-al-Advia. Tehran, Iran: *Tehran University of Medical Sciences*; 2009:735. 5.
- Agiomyrgianaki, A., Dais, P. (2012). Simultaneous determination of phenolic compounds and triterpenic acids in oregano growing wild in Greece by 31P NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 50(11), 739-748.
- Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. 2010; Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flushes. *Gynecol Endocrinol* 26:333–7
- Agyare, C., Appiah, T., Boakye, Y. D., Apenteng, J. A. (2017). *Petroselinum crispum*: a review. *Medicinal spices and vegetables from Africa*, 527-547.
- Ahangarpour, A., Lamoochi, Z., Moghaddam, H. F., Mansouri, S. M. T. (2016). Effects of *Portulaca oleracea* ethanolic extract on reproductive system of aging female mice. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14(3), 205.
- Ahangarpour, A., Najimi, S. A., Farbood, Y. (2016). Effects of *Vitex agnus-castus* fruit on sex hormones and antioxidant indices in a d-galactose-induced aging female mouse model. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(11), 589-596

- Ahlawat, T., Patel, N. L., Agnihotri, R., Patel, C. R., Tandel, Y. (2016). Black mulberry (*Morus nigra*). *Underutilized fruit crops: Importance and cultivation*, 195, 212.
- Ahluwalia, V. K., Boyd, D. R., Jain, A. K., Khanduri, C. H., Sharma, N. D. (1988). Furanocoumarin glucosides from the seeds of *Apium graveolens*. *Phytochemistry*, 27(4), 1181-1183.
- Ahmad, A., Cawood, M., Iqbal, Q., Ariño, A., Batool, A., Sabir Tariq, R. M., Azam, M., Akhtar, S., (2019) Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits—*Review Article Foods*, 8, 424; doi:10.3390/foods8090424.
- Ahmad, J., Farooqui, A.H. and Siddiqui, T.O. 1985. *Morus nigra*. *Hamdard Med.*, 15: 76-8
- Ahmad, M., Sultana, S., Fazl-i-Hadi, S., Ben Hadda, T., Rashid, S., Zafar, M., Yaseen, G. (2014). An Ethnobotanical study of Medicinal Plants in high mountainous region of Chail valley (District Swat-Pakistan). *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 10(1), 1-18.
- Ahmad, N., Rahman, Z., (2013), Effects of *Medicago sativa* on Some Serum Biochemical Metabolites in Rats, *International Journal of Agriculture and Biology* 15(2):297-300
- Ahmad, S., Qureshi, S., Badar, Y. (2000). Antipyretic and analgesic activity in crude ethanolic extract of *Calendula officinalis* Linn. *Biological Sciences-PJSIR*, 43(1), 50-54
- Ahmadiani, A., Hosseiny, J., Semnanian, S., Javan, M., Saeedi, F., Kamalinejad, M., Saremi, S. (2000). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 287-292.
- Ahmed, N., Mahmood, A., Ashraf, A., Bano, A., Tahir, S. S., Mahmood, A. (2015). Ethnopharmacological relevance of indigenous medicinal plants from district Bahawalnagar, Punjab, Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 175, 109-123.
- Ahmed, S.S.T., Fahim, J.R., Abdelmohsen, U.R., Hamed, A.N.E., (2021) Chemical and Biological Potential of *Ammi visnaga* (L.) Lam. and *Apium graveolens* L.: A Review (1963-2020) *J. Adv. Biomed. Pharm. Sci.* 4 160-176

- Ait-Yahia, O., Perreau, F., Bouzroua, S. A., Benmalek, Y., Dob, T., & Belkebir, A. (2018). Chemical composition and biological activities of n-butanol extract of *Lepidium sativum* L (Brassicaceae) seed. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 17(5), 891-896
- Aiyer, H. S., Warri, A. M., Woode, D. R., Hilakivi-Clarke, L., & Clarke, R. (2012). Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(23), 5693-5708.
- Akaberi, M., Iranshahy, M., Iranshahi, M. (2015). Review of the traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of giant fennel (*Ferula communis* L. subsp. *communis*). *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(11), 1050.
- Akamatsu, H., Komura, J., Asada, Y., Niwa, Y. (1991). Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation. *Planta medica*, 57(02), 119-121
- Akan, H. (2015). Kahta (Adıyaman) merkezi ve Narince köyünün etnobotanik açıdan araştırılması. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 4(2). (Furkan, M. K. (2016). *Adıyaman ilinde yetişen bazı bitkilerin etnobotanik özellikleri* (Doctoral dissertation, Adıyaman Üniversitesi)
- Akan, H., Korkut, M. M., & Balos, M. M. (2008). Arat Dağı ve çevresinde (Birecik, Şanlıurfa) etnobotanik bir araştırma. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 20(1), 67-81.
- Akaydin, G., Şimşek, I., Arituluk, Z. C., Yeşilada, E. (2013). An ethnobotanical survey in selected towns of the Mediterranean subregion (Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 37(2), 230-247
- Akbarzadeh, M., Zeinalzadeh, S., Zolghadri, J., Mohagheghzadeh, A., Faridi, P., Sayadi, M. (2014). Comparison of *Elaeagnus angustifolia* extract and sildenafil citrate on female orgasmic disorders: a randomized clinical trial. *Journal of reproduction and infertility*, 15(4), 190.2.)
- Akbay, P., Basaran, A.A., Undeger, U., Basaran, N., 2003. In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica*. *Phytother Res*. 17 (1), 34-37.

- Akbulut, S., & Bayramoglu, M. M. (2013). The trade and use of some medical and aromatic herbs in Turkey. *Studies on Ethno-Medicine*, 7(2), 67-77.
- Akbulut, S., & Özkan, Z. C. (2014). Traditional usage of some wild plants in Trabzon region (Turkey). *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 14(1), 135-145.
- Akbulut, S., Özkan, Z. C., & Kalankan, G. (2017). Some plants and their effects used in traditional treatment of diseases at Çorum Province in Turkey. *International Journal of Secondary Metabolite*, 4(3, Special Issue 2), 330-339.
- Akbulut, S. E. F. A., KARAKOSE, M., & ÖZKAN, Z. C. (2019). Traditional uses of some wild plants in Kale and Acıpayam provinces in denizli. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 19(1), 72-81.
- Akbulut, S. (2015). Differences in the traditional use of wild plants between rural and urban areas: the sample of Adana. *Studies on Ethno-Medicine*, 9(2), 141-150.
- Akgül G, Yılmaz N, Celep A, Celep F, Çakılcıoğlu U. 2016; Ethnobotanical purposes of plants sold by herbalists and folk bazaars in the center of Cappadocica (Nevşehir, Turkey). *Indian J Tradit Knowle*. 15(1): 103-108
- Akgul, A., Akgul, A., Senol, S. G., Yildirim, H., Secmen, O., & Dogan, Y. (2018). An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 14(1), 1-18.
- Akhondzadeh, S.; Ashrafi, M.; Ghaeli, P.; Jamshidi, A.; Kashani, L.; Mansouri, P.; Modabbernia, A.; Nasehi, A.A.; Raisi, F.; Saroukhani, S.; et al. 2013. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol.*, 28, 54–60.
- Akhtar, N., Zaman, S. U., Khan, B. A., Amir, M. N., Ebrahimzadeh, M. A. (2011). Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm*, 68(5), 693-701
- Akhtar, R., Mir, TA., Showkat, S., 2018. Ethnomedicinal observations among the inhabitants of sarf naar area of Shiekhpora-Kreeri, Baramulla, Jammu and Kashmir, *J Med Plants*. 6(3):78–81.
- Akhtar, S., Rauf, A., Imran, M., Qamar, M., Riaz, M., Mubarak, M. S. (2017). Black carrot (*Daucus carota* L.), dietary and health promoting perspectives of its polyphenols: A review. *Trends in Food Science Technology*, 66, 36-47.

- Akhtari, E., Raisi, F., Keshavarz M., Hosseini, H., Sohrabvand, F., Bioos, S., Kamalinejad, M., and Ghobadi, A., (2014) *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22:40.
- Akinyemi, A.J.; Lekan Faboya, A.P.; Awonegan, I.O.; Anadozie, S.; Oluwasola, T.A. 2018. Antioxidant and anti-Acetylcholinesterase activities of essential oils from garlic (*Allium sativum*) Bulbs. *Int. J. Plant Res.*, 31.
- Akkoyun, H., Dostbil, N. (2007). Antibacterial activity of some species of Umbelliferae. *Asian Journal of Chemistry*, 19(6)
- Aksoy, A., ÇELİK, J., & TUNAY, H. (2016). Gazipaşa (Antalya) ilçe pazarında satılan ve halk tarafından kullanılan bazı bitkiler ve kullanım amaçları. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 9(2), 55-60.
- Akter, S., Sarker, A., Hossain, M. S. (2013). Antidiarrhoeal activity of rind of *Punica granatum*. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2(5), 101-104.
- Akyüz, E., 2010, Bazı *Anthemis* türlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi) Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Haziran
- Al Dughaiter, A., Al Mutairy, H. & Al Ateeq, M. (2015). Menopausal symptoms and quality of life among Saudi women visiting primary care clinics in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. J. Womens Health*. 29, 645–653
- Al-Asmari, A.K., Athar, T., Kadasah, S.G., An Updated Phytopharmacological Review on Medicinal Plant of Arab Region: *Apium graveolens* *Pharmacognosy Reviews*, Volume 11, Issue 21, January-June 2017.
- Al Okbi, S. Y., Hassan, Z., El Mazar, M. M., Ammar, N., Abou Elkassem, L. T., El Bakry, H. F. (2011). Diuretic activity of olive (*Olea europaea* L.). *Planta Medica*, 77(12), PM62.
- Alakbarov, F. and Aliyev, I. 2000. Silk Road-The origin of the mulberry trees. *Azerbaijan International*, 8: 3
- Alakbarov, F. 2003 Aromatic herbal baths of the ancients. *HerbalGram American Botanical Council*, 57:40-49.

- Al-Akoum, Mahéra; Maunsell, Elizabeth; Verreault, René; Provencher, Louise; Otis, Hélène; Dodin, Sylvie (2009). *Effects of Hypericum perforatum* (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women. *Menopause*, 16(2), 307–314. doi:10.1097/gme.0b013e31818572a0
- Al-Ali M, Wahbi S, Twaij H, Al-Badr A. 2003. *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zea mays*. *Journal of Ethnopharmacology* 85, 257-260.
- Alam, K., Hoq, O., and Uddin, S., (2016) Medicinal plant *Allium sativum* = A Review *Journal of Medicinal Plants Studies*; 4(6): 72-79.
- Alam MS, Alam MA, Ahmad S, Najmi AK, Asif M, Jahangir T., 2010; Protective effects of *Punica granatum* in experimentally-induced gastric ulcers. *Toxicol Mech Methods*, 20:572-8.
- Alarcón, R., Pardo-de-Santayana, M., Priestley, C., Morales, R., Heinrich, M., (2015) Medicinal and local food plants in the south of Alava (Basque Country, Spain), *Journal of Ethnopharmacology* 176 207–224.
- Al-Asadi, J. N., (2014) Therapeutic Uses of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) *AJSIH Fenugreek Special Issue* Mar/Apr,21-36.
- Alazadeh, M., Azadbakht, M., Niksolat, F., Asgarirad, H., Moosazadeh, M., Ahmadi, A., Yousefi, S. S. (2020). Effect of sweet fennel seed extract capsule on knee pain in women with knee osteoarthritis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 40, 101219.
- Al-Bayati FA. 2008; Synergistic antibacterial activity between *Thymus vulgaris* and *Pimpinella anisum* essential oils and methanol extracts. *J Ethnopharmacol* 116: 403-406
- Al-Bayati, F. A., Al-Mola, H. F. (2008). Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq. *Journal of Zhejiang University Science B*, 9(2), 154-159.
- Albermann, M. E., Musshoff, F., Hagemeyer, L., Madea, B. (2010). Determination of glycyrrhetic acid after consumption of liquorice and application to a fatality. *Forensic Science International*, 197(1), 35–39

- Albert-Puleo, M., 1980. Fennel and anise as estrogenic agents. *J. Ethnopharmacol.* 2, 337–344.
- Albuquerque, A. A. C., Sorenson, A. L., Leal-Cardoso, J. (1995). Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. *Journal of Ethnopharmacology*, 49(1), 41-49
- Aldo, T., Luciano, P. (1997). Volatiles from *Medicago sativa* complex flowers. *Phytochemistry*, 45, 1145–1148.
- Alexandru, V., Balan, M., Gaspar, A., Craciunescu, O., & Moldovan, L. (2007). Studies on the antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Romanian medicinal plants used for wound healing. *ROMANIAN BIOTECHNOLOGICAL LETTERS*, 12(6), 3467
- Al-Fatimi, M. (2019). Ethnobotanical survey of medicinal plants in central Abyan governorate, Yemen. *Journal of ethnopharmacology*, 241, 111973.
- Algarra, M., Fernandes, A., Mateus, N., Freitas, V., Joaquim, C. G., Esteves da Silva, B., et al. (2014). Anthocyanin profile and antioxidant capacity of black carrots (*Daucus carota* L. ssp. *sativus* var. *atrorubens* Alef.) from Cuevas Bajas, Spain. *Journal of Food Composition and Analysis*, 33, 71e76.
- Al-Ghamdi, M. S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of ethnopharmacology*, 76(1), 45-48.
- Al-Howiriny, T., Al-Sohaibani, M., El-Tahir, K., Rafatullah, S. (2003). Prevention of experimentally-induced gastric ulcers in rats by an ethanolic extract of " Parsley" *Petroselinum crispum*. *The American journal of Chinese medicine*, 31(05), 699-711.
- Al-Howiriny T, Alsheikh A, Alqasoumi S, et al. 2009; Protective effect of *Origanum majorana* L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. *Am J Chin Med.* 37: 531-545
- Al-Howiriny, T., Alsheikh, A., Alqasoumi, S., Al-Yahya, M., El Tahir, K., Rafatullah, S. (2010). Gastric antiulcer, antisecretory and cytoprotective properties of celery (*Apium graveolens*) in rats. *Pharmaceutical biology*, 48(7), 786-793.

- Ali, B., Ali, M., Amin, S., Mir, S. R. (2018). Enhancement of gut permeation of amoxicillin with *Nigella sativa* seed extract and its phytochemical screening. *Chinese journal of natural medicines*, 16(2), 125-130.
- Ali, E. M. (2013). Phytochemical composition, antifungal, antiaflatoxic, antioxidant, and anticancer activities of *Glycyrrhiza glabra* L. and *Matricaria chamomilla* L. essential oils. *Journal of medicinal plants research*, 7(29), 2197-2207
- Ali, H., Qaiser, M. (2009). The ethnobotany of Chitral valley, Pakistan with particular reference to medicinal plants. *Pak. J. Bot*, 41(4), 2009-2041.
- Ali, M. S., Saleem, M., Ahmad, W., Parvez, M., Yamdagni, R. (2002). A chlorinated monoterpene ketone, acylated β -sitosterol glycosides and a flavanone glycoside from *Mentha longifolia* (Lamiaceae). *Phytochemistry*, 59(8), 889-895.
- Ali, M., Angelo-Khattar, M., Farid, A., Hassan, R. A. H., & Thulesius, O. (1993). Aqueous extracts of garlic (*Allium sativum*) inhibit prostaglandin synthesis in the ovine ureter. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 49(5), 855-859.
- Ali, S. I., Gopalakrishnan, B., Venkatesalu, V. (2017). Pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological properties of *Achillea millefolium* L.: a review. *Phytotherapy Research*, 31(8), 1140-1161.
- Ali, S., Hashim, A., Shiekh, A., Majid, S., & Rehman, M. U. (2022). The cardioprotective effect of thymoquinone from *Nigella sativa*. In *Black Seeds (Nigella Sativa)* (pp. 239-252). Elsevier.
- Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., Abu-Zaitoun, S. Y., Khasati, A. I., Kalbouneh, S. R. (2019). Biological properties and bioactive components of *Mentha Spicata* L. essential oil: Focus on potential benefits in the treatment of obesity, Alzheimer's disease, dermatophytosis, and drug-resistant infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Al-Kalaldeh, J. Z., Abu-Dahab, R., Afifi, F. U. (2010). Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutrition Research*, 30(4), 271-278.

- Allahdadi KJ, Tostes RC, Webb RC. 2009; Female sexual dysfunction: therapeutic options and experimental challenges. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 7:260–9.
- Allahtavakoli, M., Honari, N., Pourabolli, I., Arababadi, M. K., Ghafarian, H., Roohbakhsh, A., Shamsizadeh, A. (2015). *Vitex agnus castus* extract improves learning and memory and increases the transcription of estrogen receptor α in hippocampus of ovariectomized rats. *Basic and clinical neuroscience*, 6(3), 185.
- Allam, A. A., Maodaa, S. N., Abo-Eleneen, R., Ajarem, J. (2016). Protective effect of parsley juice (*Petroselinum crispum*, *Apiaceae*) against cadmium deleterious changes in the developed albino mice newborns (*Mus musculus*) brain. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Allen, D.E., Hatfield, G. 2004 *Medicinal Plants in Folk Tradition*: Portland, Oregon, Timber Press.)
- Al-Masoudi, F. J., Al-Bazii, S. J. (2018). Functional effects of *Sesamum indicum* seeds on some hormones in female white rats. *Biochem. Cell. Arch*, 19(1), 807-810
- Al-Naqeep, G., Al-Zubairi, A. S., Ismail, M., Amom, Z. H., & Esa, N. M. (2011). Antiatherogenic potential of *Nigella sativa* seeds and oil in diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011
- Al-Okbi, S. Y., Hussein, A. M., Elbakry, H. F., Fouda, K. A., Mahmoud, K. F., Hassan, M. E. (2018). Health Benefits of Fennel, Rosemary Volatile Oils and their Nano-Forms in Dyslipidemic Rat Model. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 21(7), 348-358
- Alonso JR. 2004. Tratado de Fitofarmacia y Nutracéuticos. Corpus Libros, Rosario, Argentina Sedatif, antidiyareik, antiemetik, ve nezle tedavisinde Arias Toledo B. 2009. Diversidad de usos, prácticas de recolección y diferencias según género y edad en el uso de plantas medicinales en Córdoba, Argentina. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 8: 389 – 401)
- Alonso-Esteban, J. I., Pinela, J., Barros, L., Ćirić, A., Soković, M., Calhella, R. C., ... Ferreira, I. C. (2019). Phenolic composition and antioxidant, antimicrobial and

- cytotoxic properties of hop (*Humulus lupulus* L.) Seeds. *Industrial Crops and Products*, 134, 154-159
- Alqahtani FY, Aleanizy FS, Mahmoud AZ, Farshori NN, Alfaraj R, Al-Sheddi ES, et al. 2019; Chemical composition and antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of *Lepidium sativum* seed oil. *Saudi Journal of Biological Sciences* 26: 1089-92. doi:10.1016/j.sjbs.2018.05.007
- Al-Qura'n, S. (2009). Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 45-50.
- AL-Rubaey NK, Abbas FM, Hameed IH. 2019; Antibacterial and Anti-Fungal Activity of Methanolic Extract of *Passiflora caerulea*. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 10(1): 930-5.
- Al-Snafi, A.E. (2018a). Arabian medicinal plants with antiurolithiatic and diuretic effects-plant based review (Part 1). *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(6), 67-80.
- Al-Snafi, A.E. (2018b). Traditional uses of Iraqi medicinal plants. *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(8), 32-96.
- Al-Snafi, A. E. (2019). Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Lepidium Sativum*-A. *Int J Curr Pharm Res*, 11(6), 1-10
- Altay, V., Karahan, F., Sarcan, Y.B., İlçim, A. (2015). An ethnobotanical research on wild plants sold in Kirikhan county (Hatay/Turkey) herbalists and local markets. *Biol. Divers. Conserv.* 8/2, 81e91
- Altundag, E., & Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- Altunkaynak, Z., B.Ü. N. A. L., D, Aksak, S., & Bünyami, Ü. N. A. L. (2012). Östrojen hormonu ve menopoz. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4), 252-256.
- Always Ayurveda2016,: A Sister Concern of Planet Ayurveda. *Origanum majorana*. <http://www.alwaysayurveda.com/origanum-majorana/> Accessed May 4.
- Al-Yahya, M. A., Mossa, J. S., Ageel, A. M., Rafatullah, S. (1994). Pharmacological and safety evaluation studies on *Lepidium sativum* L., Seeds. *Phytomedicine*, 1(2), 155-159.

- Al-Yahya, M. A., Muhammad, I., Mirza, H. H., El-Feraly, F. S. (1998). Antibacterial constituents from the rhizomes of *Ferula communis*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 12(5), 335-339
- Al-Yawer, M., Hassan, A., Haddad, F., Al-Anee, H., Al-Khateeb, E. (2000), Effects of AL-Qutub (*Tribulus terrestris*) on the Spermatogenesis of the Mouse Testis: Histological, Histochemical and Morphometrical Studies, *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad* 50, 246-254.
- Amabeoku, G. J., Erasmus, S. J., Ojewole, J. A., Mukinda, J. T. (2009). Antipyretic and antinociceptive properties of *Mentha longifolia* Huds. (*Lamiaceae*) leaf aqueous extract in rats and mice. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 31(10), 645-649.
- Amato P, Christophe S, Mellon P. 2002; Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 9:145–150.
- American Massage Therapy Association, *AMTA Definition of Massage Therapy*. Evanston, IL: AMTA; 2002. Retrieved August 27, 1999
- Amin, A. M. R., Lotfy, M., Shafiullah, M., Adeghate, E. (2006). The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084(1), 391-401.
- Amin, B., Hosseinzadeh, H. (2015). Analgesic and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L.(saffron). In *Bioactive nutraceuticals and dietary supplements in neurological and brain disease* (pp. 319-324). Academic Press.
- Amiri, M. S., Joharchi, M. R. (2013). Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(3), 254.
- Amiri, M.S., Joharchi, M.R., TaghavizadehYazdi, M.E. (2014). Ethno-medicinal plants used to cure jaundice by traditional healers of Mashhad, Iran. *Iranian J Pharm Res*, 13: 157-162.
- Amiri, M. S., Joharchi, M. R. (2016). Ethnobotanical knowledge of Apiaceae family in Iran: A review. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(6), 621

- Amiri, M. S., Joharchi, M. R., Nadaf, M., Nasseh, Y. (2020). Ethnobotanical knowledge of *Astragalus* spp.: The world's largest genus of vascular plants. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(2), 128.
- Amjad, MS., Arshad, M., Saboor, A., Page, S., Chaudhari, S.K. 2017 Ethnobotanical profiling of the medicinal flora of Kotli, Azad Jammu and Kashmir, Pakistan: empirical reflections on multinomial logit specifications, *Asian Pac J Trop Med.*;10(5):503–14.
- Ammosov, A. S., Litvinenko, V. I. (1995). Phenol compositions of the genera *Glycyrrhiza* L. and *Meristotropis* Fisch et Mey. Report 1. *RASTITEL'NYE RESURSY*, 31, 116-135.
- Amri, Z., Zaouay, F., Lazreg-Aref, H., Soltana, H., Mneri, A., Mars, M., Hammami, (2017). Phytochemical content, Fatty acids composition and antioxidant potential of different pomegranate parts: Comparison between edible and non edible varieties grown in Tunisia. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 274–280
- Amutha, K., Godavari, A., 2016. *In-vitro*-antidiabetic activity of n-butanol extract of *Sesamum indicum*. *Asian J. Pharmaceut. Clin. Res.* 9, 60–62.
- Amzazi, S., Ghouлами, S., Bakri, Y., Idrissi, A. I., Fkih-Tétouani, S., Benjouad, A. (2003). Human immunodeficiency virus type 1 inhibitory activity of *Mentha longifolia*. *Therapies*, 58(6), 531-534.
- Andersen, M. L., Bittencourt, L. R., Antunes, I. B. & Tufik, S. (2006). Effects of progesterone on sleep: a possible pharmacological treatment for sleep-breathing disorders? *Curr. Med. Chem.* 13, 3575–3582
- Anderson JF (1987) Composition of the floral odor of *Cucurbita maxima* Duchesne (Cucurbitaceae). *J Agric Food Chem* 35:60–62
- Anderson, D. Melby, M.K. Sievert, L.L. Obermeyer, C.M. (2011) Methods used in cross-cultural comparisons of psychological symptoms and their determinants, *Maturitas* 70 (2) 120–126
- Anderson, D. Sievert, L.L. Melby, M.K. Obermeyer, C.M. (2011) Methods used in cross-cultural comparisons of sexual symptoms and their determinants, (2011) *Maturitas* 70 (2) 135–140

- Andrea Pieroni, (2017) Traditional uses of wild food plants, medicinal plants, and domestic remedies in Albanian, Aromanian and Macedonian villages in South-Eastern Albania, *Journal of Herbal Medicine* 9 81–90.
- Andres, K. Abraham, K.E. Appel, A. Lampen, (2011) Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer, *Critical Reviews in Toxicology* 41 (6) 463–506
- Anjaneyulu, K., Bhat, K. M., Srinivasa, S. R., Devkar, R. A., Henry, T. (2018). Beneficial role of hydro-alcoholic seed extract of *Trigonella foenum graecum* on bone structure and strength in menopause induced osteopenia. *Ethiopian journal of health sciences*, 28(6).
- Ankri S. and D. Mirelman. (1999). Antimicrobial properties Of allicin from garlic. *Microbes and infection*. 2: 125-129.
- Anne O, Elmar A, Ain R. 2006. Phytochemical analysis of the essential oil of *Achillea millefolium* L. from various European countries. *Nat Prod Res* 20: 1082–1088
- Ansari, S., Begum, W., Ahmad, H. (2021). Review Article *Trigonella foenum graecum* (Methi): An important botanical drug of Unani system of medicine for the management of gynecological disorders. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(2-S), 167-174.
- Ansari, Z. M., Shamama, N., & Mohammad, N. (2019). Role Of *Nigella Sativa* In Renoprotection. VHL
- Anter, J., Fernández-Bedmar, Z., Villatoro-Pulido, M., Demyda- Peyras, S., Moreno-Millán, M., Alonso-Moraga, Á., de Castro, M. D. L. (2011). A pilot study on the DNA-protective, cytotoxic, and apoptosis-inducing properties of olive-leaf extracts. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 723(2), 165-170.
- Antolić, A., Maleš, Ž. (1997). Quantitative analysis of the polyphenols and tannins of *Vitex agnus-castus* L. *Acta Pharmaceutica*, 47(2), 2017-211.
- Anzoise ML, Marrassini C, Bach H, Gorzalczany S. 2016 Beneficial properties of *Passiflora caerulea* on experimental colitis. *Journal of ethnopharmacology*. Dec 24;194: 137-45

- Apaydin, E., Maher, A., Shanman, R., Booth, M., Miles, J., Sorbero, M., Hempel, S., 2016. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst. Rev.* 5, 148–173
- APCBEE Procedia 2012 The Effect of Celery (*Apium graveolens*) Extract on the Reproductive Hormones in Male, , Volume 4, Pages 99-104.
- Appendino G, Tagliapietra S, Gabriboldi P, Nano GM, Picci V. 1988. Ω -oxygenated prenylated coumarins from *Ferula communis*. *Phytochem.* 27:3619–3624
- Appendino, G., Spagliardi, P., Cravotto, G., Pocock, V., Milligan, S. (2002). Daucane Phytoestrogens: A Structure– Activity Study. *Journal of natural products*, 65(11), 1612-1615
- Appendino G, Mercalli E, Fuzzati N, Arnoldi L, Stavri M, Gibbons S, Ballero M, Maxia A. 2004. Antimycobacterial coumarins from the Sardinian giant fennel (*Ferula communis*). *J Nat Prod.* 67(2):108–110
- Appendino, G., Spagliardi, P., Sterner, O., Milligan, S. (2004). Structure– Activity Relationships of the Estrogenic Sesquiterpene Ester Ferutin. Modification of the Terpenoid Core. *Journal of natural products*, 67(9), 1557-1564
- Apperloo M, Midden M, van der Stege J, Wouda J, Hoek A, Weijmar Schultz W. 2006; Vaginal application of testosterone: a study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med* 3:541-549
- Applequist, W.L., Moerman D.E. (2011) Yarrow (*Achillea millefolium* L.): a neglected panacea? A review of ethnobotany, bioactivity and biomedical research, *Econo Bot* 65: 209–225.
- Arbid, M.S., El Lithey, M.,; (2004). Study on the possible oestrogenic activity of *Origanum majorana* L.[bardaqoush] oil on female albino rats. *Bulletin of the National Research Centre.* 29 (5): 497-504.
- Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F; 1994, for The Menopause Study Group, Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate, *Obstet Gynecol* 83:686;

- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH, 2001. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding, *Fertil Steril* 75:1080;
- Archer DF; 2003. EstroGel Study Group, Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women, *Menopause* 10:516; Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD,,
- Archer, D. F. (2012). Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 2–6
- Ardiana, M., Pikir, B. S., Santoso, A., Hermawan, H. O., Al-Farabi, M. J. (2020). Effect of *Nigella sativa* supplementation on oxidative stress and antioxidant parameters: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Scientific World Journal*, 2020
- Areefa, A., Mohd, A., Shah, C. S. (2020). A Review On *Nigella sativa* (Kalonji) Seeds: A Universal Healer. *Cellmed*, 10(2), 11-1.
- Arfan, M., Khan, R., Rybarczyk, A., Amarowicz, R. (2012). Antioxidant activity of mulberry fruit extracts. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 2472–2480
- Arias-Durán, L., Estrada-Soto, S., Hernández-Morales, M., Millán-Pacheco, C., Navarrete-Vázquez, G., Villalobos-Molina, R., ... & Almanza-Pérez, J. C. (2021). Antihypertensive and vasorelaxant effect of leucodin and achillin isolated from *Achillea millefolium* through calcium channel blockade and NO production: In vivo, functional ex vivo and in silico studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 273, 113948.
- Arici, M., Sagdic, O., Gecgel, U. (2005). Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas y Aceites*, 56(4), 259-262
- Arieh, M., Neta, R., Tatiana, B., Alex, S., Christian, C. F., Shai, S. (2008). Incensole acetate, an incense component, elicits phychoactivity by activating TRPV3 channels in the brain. *FASEB Journal*, 22(8), 24-34.
- Arima HK, Rodríguez-Amaya DB (1990) Carotenoid composition and vitamin A value of a squash and a pumpkin from northeastern Brazil. *Arch Latinoam Nutr* 40(2):284–292

- Arjmandi, B.H. (2001) The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency, *Journal of the American College of Nutrition* 20 (5) 398S–402S, discussion 417S–420S
- Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P (2011) Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed* 1(5):386–390
- Arokiyaraj S, Perinbam K, Vivek P, Udaya Prakash NK. 2012; Free radical scavenging and *in vitro* cytotoxicity activity of agnuside from *Vitex agnus castus* (Verbenaceae). *J Pharm Res*, 5(5):2548–52
- Arranz, E., Jaime, L., de las Hazas, M. L., Reglero, G., Santoyo, S. (2015). Supercritical fluid extraction as an alternative process to obtain essential oils with anti-inflammatory properties from marjoram and sweet basil. *Industrial Crops and Products*, 67, 121-129.
- Arroyo C., 2017, Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women, *International Journal of Women's Health*:9 591–595
- Arslan, N., Gürbüz, B., Sarihan, E. O., Bayrak, A., Gümüşçü, A. (2004). Variation in essential oil content and composition in Turkish anise (*Pimpinella anisum* L.) populations. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 28(3), 173-177
- Arun, K. B., Jayamurthy, P., Anusha, C. V., Mahesh, S. K., Nisha, P. (2017). Studies on activity guided fractionation of pomegranate peel extracts and its effect on antidiabetic and cardiovascular protection properties. *Journal of Food Processing and Preservation*, 41(1), 1–12.
- Aruna D, Chakarvarthy K, Sarath BK (2013b). Diuretic efficacy of *Cynodon dactylon* on guinea pigs with comparison of medium efficacy. *Int. J. Bioassay*. 2(3):500-502
- Asdaq. S.M.B. (2015). Antioxidant and hypolipidemic potential of aged garlic extract and its constituent, s-allyl cysteine, in rats. *J Evid Based Complement Altern Med*. 328545.

- Asgari, P., Bahramnezhad, F. 2015. Clinical study of the effect of Glycyrrhizaglabra plant and exercise on the quality of life of menopausal women. *Prev Chronic Dis* 327986
- Asgary, S., Adelnia, A., Kazemi, S., Shamsi, F., Rafieian- Kopaei, M. (2010). P320 Hypoglycemic Potential of *Cucurbita pepo* L. In Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Atherosclerosis (Supplements)(Component)*, 2(11), 85
- Asghari, B., Zengin, G., Bahadori, M. B., Abbas-Mohammadi, M., & Dinparast, L. (2018). Amylase, glucosidase, tyrosinase, and cholinesterases inhibitory, antioxidant effects, and GC-MS analysis of wild mint (*Mentha longifolia* var. *calliantha*) essential oil: A natural remedy. *European Journal of Integrative Medicine*, 22, 44-49
- Asha, M. K., Debraj, D., Prashanth, D., Edwin, J. R., Srikanth, H. S., Muruganantham, N., ... Agarwal, A. (2013). In vitro anti- *Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 581–586
- Ashokkumar, K., Selvaraj, K., Muthukrishnan, S. D. (2013). *Cynodon dactylon* (L.) Pers.: An updated review of its phytochemistry and pharmacology. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(48), 3477-3483
- Ashraf., R. Aamir., K. Shaikh A.R. and Ahmed. T. (2005). Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 17(3): 60-64
- Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. 2004; Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 34:753–78
- Askarpour, M., Alami, F., Campbell, M. S., Venkatakrishnan, K., Hadi, A., Ghaedi, E. (2020). Effect of fenugreek supplementation on blood lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Ethnopharmacology*, 253, 112538.

- Askun, T., Tumen, G., Satil, F., Ates, M. (2009). Characterization of the phenolic composition and antimicrobial activities of Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, 47(7), 563-571.
- Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2003; 18(3):191–5; Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS. *Vitex agnus castus*: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 2006; 55:55–63.
- Atta, A. H., Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 60(2), 117-124
- Attarde DL, Kadu SS, Chaudhari BJ, Kale SS, Bhambher RS (2010) *In vitro* antioxidant activity of pericarp of *Cucurbita maxima* Duch. ex Lam. *Int J Pharm Tech Res* 2(2):1533–1538
- Attia, E. S., Amer, A. H., Hasanein, M. A. (2019). The hypoglycemic and antioxidant activities of garden cress (*Lepidium sativum* L.) seed on alloxan-induced diabetic male rats. *Natural product research*, 33(6), 901-905
- Avcıoğlu, M. (2019). *Ratlarda Indometazin Ile Oluşturulan Gastrik Ülserde Hypericum Perforatum Ekstraktinin Gastroprotektif Etkisi* (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Aviram, M., Dornfeld, L. (2001). Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*, 158(1), 195-198.
- Avis, N. E. et al. (2015). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med.* 175, 531–539.
- Avis, N. E. et al. (2017) Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the study of women's health across the nation. *Menopause* 24, 379–390
- Avis, N. E. et al. (2009) Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the study of women's health across the nation (SWAN). *Menopause* 16, 442–452

- Avula, B., Wang, Y.H., Rumalla, C. S., Smillie, T. J., Khan, I. A. (2012). Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Natural Product Communications*, 7(9), 1934578X1200700918.
- Avvarai SK, Kattamanchi G, Doni K, Anugu MR, Raju C (2011). Antidiabetic activity of ethanolic extract of *Cynodon dactylon* root stalks in streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Adv. Pharm. Res.* 2(8):418-422
- Awan, M. R., Jamal, Z. A. F. A. R., Khan, A. Z. H. A. R. (2013). Ethno-botanical studies of economically important plants from mountainous region of Gilgit-Baltistan, Pakistan. *Sci Tech Dev*, 32(4), 308-318.
- Awulachew, M. T. (2021). Black Cumin (*Nigella sativa* L): A Review on Effect and Scientific Developments in Animal and Human Ailments. *Int J Med Biotechnol Genetics*, 8(11), 64-72.
- Ayaz, F. A., Bertoft, E. (2001). Sugar and phenolic acid composition of stored commercial oleaster fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14(5), 505-511
- Aydin, S., Seker, E. (2005). Effect of an aqueous distillate of *Origanum onites* L. on isolated rat fundus, duodenum and ileum: evidence for the role of oxygenated monoterpenes. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(2), 147-150.
- Aydin, T., M. Senturk, C. Kazaz, and A. Cakir. 2019. Inhibitory effects and kinetic–docking studies of xanthohumol from *Humulus lupulus* cones against carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase. *Natural Product Communications* 14:1–6
- Aydogan, F., Baykan, S., Soliman, G. A., Yusufoglu, H., & Bedir, E. (2020). Evaluation of the potential aphrodisiac activity of sesquiterpenoids from roots of *Ferula huber-morathii* Peşmen in male rats. *Journal of ethnopharmacology*, 257, 112868.
- Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter M. 2012; Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause*. 19:749-759.

- Ayers, D.C. J.U. Loike, 1990. *Lignans: Chemical, Biological, and Clinical Properties*, Cambridge University Press, Cambridge
- Azam, M., Zhang, S., Abdelghany, A.M., Shaibu, A.S., Feng, Y., Li, Y., Tian, Y., Hong, H., Li, B., Sun, J., 2020. Seed isoflavone profiling of 1168 soybean accessions from major growing ecoregions in China. *Food Res. Int.* 130, 108957. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108957>
- Azcan, N., Kara, M., Demirci, B., Başer, K. (2004). Fatty acids of the seeds of *Origanum onites* L. and *O. vulgare* L. *Lipids*, 39(5), 487-489.
- Azevedo-Meleiro CH, Rodriguez-Amaya DB (2007) Qualitative and quantitative differences in carotenoid composition among *Cucurbita moschata*, *Cucurbita maxima* , and *Cucurbita pepo* . *J Agric Food Chem* 55(10):4027–4033
- Aziz, M. A., Khan, A. H., Ullah, H., Adnan, M., Hashem, A., & Abd_Allah, E. F. (2018). Traditional phytomedicines for gynecological problems used by tribal communities of Mohmand Agency near the Pak-Afghan border area. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 503-511.
- Baananou, S., Bouftira, I., Mahmoud, A., Boukef, K., Marongiu, B., Boughattas, N. A. (2013). Antiulcerogenic and antibacterial activities of *Apium graveolens* essential oil and extract. *Natural product research*, 27(12), 1075-1083.
- Babar, Z. M., Jaswir, I., Tareq, A. M., Ali Reza, A. M., Azizi, W. M., Hafidz, M., Mawa, I. (2021). *In vivo* anxiolytic and *in vitro* anti-inflammatory activities of water-soluble extract (WSE) of *Nigella sativa* (L.) seeds. *Natural product research*, 35(16), 2793-2798.
- Baber, R. (2010) Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 66 344–349
- Baccetti S, Da Fre` M, Becorpi A, et al. 2014; Acupuncture and traditional Chinese medicine for hot flushes in menopause: a randomized trial. *J Altern Complement Med.* 20:550-557
- Baccou JC, Lambert F, Sauvaire Y (1977). Spectrophotometric method for the determination of total steroidal sapogenin. *Analyst* 102(1215):458-465.

- Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M, 2008 Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial, *Obstet Gynecol* 111:67
- Bachmann, G.A. Komi, J.O. (2010) Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study, *Menopause* 17 480–48.
- Bae, J. H. (2004). Antimicrobial effect of *Portulaca oleracea* extracts on food-borne pathogens. *Preventive Nutrition and Food Science*, 9(4), 306-311.
- Bağcı, Y. (2016). Sarıveliler (Karaman) ve çevresinde yetişen bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 42(1), 84-107.
- BAĞCI, Y., SAVRAN, A., & DURAL, H. (2006). Pozantı (Adana) ve çevresindeki bazı bitkilerin yerel adları ve etnobotanik özellikleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 2(27), 77-82.
- Baggio, H.C., Otofui, G.D.M., Freitas, C.S., Torres, L.M.B., Marques, M.C.A., Vela, S.M. 2008. *Brazilian medicinal plants in gastrointestinal therapy*. In Botanical Medicine in Clinical Practice. CABI: Oxon, United Kingdom; 46–51
- Bagheri, S. M., Sahebkar, A., Gohari, A. R., Saeidnia, S., Malmir, M., Iranshahi, M. (2010). Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal *Ferula* species. *Pharmaceutical biology*, 48(3), 242-246.
- Bagri, P., Ali, M., Aeri, V., Sultana, S., Bhowmik, M. (2010). Evalution of anti-inflammatory and analgesic activity of *Punica granatum* linn. *International Journal of Drug Development and Research*, 2(4), 0-0.
- Baharvand-Ahmadi, B., Bahmani, M., Tajeddin, P., Rafieian-Kopae, M., Naghdi, N., (2016)An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension, *Journal of Renal Injury Prevention*; 5(3): 123-128.
- Bahmani,M., Shirzad, H., (2016) Review on Ethnobotanical and Therapeutic Uses of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L) *Journal of Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, Vol. 21(1) 53-62.

- Bahrami, R., Ghobadi, A., Behnoud, N., Akhtari, E. (2018). Medicinal properties of *Daucus carota* in traditional Persian medicine and modern phytotherapy. *J Biochem Tech*, 9(2), 107-14.
- Bahramikia, S., Yazdanparast, R. (2008). Antioxidant and free radical scavenging activities of different fractions of *Anethum graveolens* leaves using in vitro models. *Pharmacol online*, 2, 219-33
- Bailey CA, Chen BH (1988). Simultaneous separation and identification of carotenoids and chlorophylls in turf bermudagrass by highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 455(2):396-400
- Baird DT, Fraser IS. 1974; Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 beta and estrone in women throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 1009- 1017
- Baker, ME (March 2013). "What are the physiological estrogens?". *Steroids*. 78 (3): 337–40. [doi:10.1016/j.steroids.2012.12.011](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.12.011). [PMID 23313336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313336/). [S2CID 11803629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11803629/)
- Bakó, E., Deli, J., Tóth, G. (2002). HPLC study on the carotenoid composition of *Calendula* products. *Journal of biochemical and biophysical methods*, 53(1-3), 241-250.
- Bălan A , Alexandru M. 2020. Moga Royal Jelly—A Traditional and Natural Remedy for Postmenopausal Symptoms and Aging-Related Pathologies, *Molecules*, 25, 3291; doi:10.3390/molecules25143291
- Balderer G, Borbely AA. 1985; Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 87:406–9
- BALOS, M. M., & Haşan, A. K. A. N. (2007). Zeytinbahçe-Akarçay (Birecik, Şanlıurfa) arasında kalan bölgenin etnobotanik özellikleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 2(29), 155-171.
- Baltus, A E, Menke, D B, Hu, Y C, Goodheart, M L, Carpenter, A E, de Rooij, D G, et al., 2006; In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nat Genet* 38: 1430- 4.
- Banu, J. “The ovariectomized mice and rats,” *Osteoporosis Research*, Springer London, 2011.

- Bandera, E. V., Williams, M. G., Sima, C., Bayuga, S., Pulick, K., Wilcox, H., ... & Olson, S. H. (2009). Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer causes & control*, 20(7), 1117-1127.
- Banerjee, S., Grenz, M., Jakupovic, J., Bohlmann, F. (1985). Some alicyclic terpenoids from the tribe *Anthemideae*. *Planta Medica*, 51(02), 177-179
- Bankole Munir, A., Shittu Lukeman, A.J., Ahmed Titilade, A., Bankole Marian, N., Shittu Remilekun, K., Kpela, T., Ashiru Oladapo, A., 2007. Synergistic antimicrobial activities of phytoestrogens in crude extracts of two sesame species against some common pathogenic microorganisms. *Afr. J. Tradit., Complementary Altern. Med.* 4, 427–433.
<https://doi.org/10.4314/ajtcam.v4i4.31237>
- Baquer, N.Z., Kumar, P., Taha, A., Kale, R.K., Cowsik, S.M., McLean, P., (2011); Metabolic and molecular action of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues. *Journal of Biosciences*. 36(2):383-396.
- Barakat, L. A., Mahmoud, R. H. (2011). The antiatherogenic, renal protective and immunomodulatory effects of purslane, pumpkin and flax seeds on hypercholesterolemic rats. *North American journal of medical sciences*, 3(9), 411.
- Baranski, R., Allender, C., Klimek-Chodacka, M. (2012). Towards better tasting and more nutritious carrots: Carotenoid and sugar content variation in carrot genetic resources. *Food research international*, 47(2), 182-187
- Barbieri, R. L., Smith, S. Ryan, K. J. (1988) The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil. Steril.* 50, 197–212.
- Bardai, S. E., Lyoussi, B., Wibo, M., Morel, N. (2001). Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clinical and experimental hypertension*, 23(4), 329-343
- Bardhan, K. D., Cumberland, D. C., Dixon, R. A., Holdsworth, C. D.(1978). Clinical trial of deglycyrrhizinised liquorice in gastric ulcer. *Gut*,19(9), 779–782

- Baretta IP, Felizardo RA, Bimbato VF, et al. 2012. Anxiolytic-like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract. *J Ethnopharmacol* 140: 46–54.
- Barhoumi, T., Abderraba, M. (2019). Ethnobotanical study of medicinal plant in Djerba island, Tunisia. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 5(2), 67-97.
- Baris, O., Karadayi, M., Yanmis, D., Guvenalp, Z., Bal, T., Gulluce, M. (2011). Isolation of 3 flavonoids from *Mentha longifolia* (L.) Hudson subsp. longifolia and determination of their genotoxic potentials by using the E. coli WP2 test system. *Journal of food science*, 76(9), T212-T217
- Barnabei, V.M., et al., 2005. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*, 105(5 Pt 1): p. 1063-73
- Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. 1998. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*; 16:495– 500.
- Basch, E., Ulbricht, C., (2003) Therapeutic Applications of Fenugreek, *Alternative Medicine Review*, Volume 8, Number 1.
- Bashir, S., Janbaz, K. H., Jabeen, Q., Gilani, A. H. (2006). Studies on spasmogenic and spasmolytic activities of *Calendula officinalis* flowers. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(10), 906-910.
- Bassey, M.T., Effiong, E.O. Preliminary investigation of herbs used in paediatric care among the people of AkwaIbom State, Nigeria. *J Nat Prod Plant Resour*, 2011; 1(3): 33-42.
- Basson R, Berman J, Burnett A, et al. 2000; Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 163:888–93.
- Basson, R., McInnes, R., Smith, M. D., Hodgson, G., & Koppiker, N. (2002). Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *Journal of women's health & gender-based medicine*, 11(4), 367-377.

- Bati, C. (2018). *Abbasklık Köyü (Bilecik) florası ve etnobotanik özellikleri* (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Battaglia C, Nappi RE, Mancini F, et al. 2008; Menstrual cycle-related morphometric and vascular modifications of the clitoris. *J Sex Med* 5:2853-2861
- Bauer, U. (1984). 6-Month double-blind randomised clinical trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittel-forschung*, 34(6), 716-720.
- Bayan, L.; Koulivand, P.H.; Gorji, A. 2014Garlic: A review of potential therapeutic effects. *Avicenna J. Phytomed.*, 4, 1–14
- Baydoun, S., Chalak, L., Dalleh, H., Arnold, N. (2015). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon. *Journal of ethnopharmacology*, 173, 139-1569.
- Bayramoglu G, Bayramoglu A, Engur S et al (2014) The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology* 66(3):443–44
- Baytop, T. (1999). *Türkiyede bitkiler ile tedavi*. İstanbul Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, 444.
- Baytop, T., *Türkiye de Bitkiler ile Tedavi*, (1999) 2.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri
- Baytop, T. Ferula Türleri Üzerinde Kimyasal Araştırmalar. II. *Ferula communis* L. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 3, 47-52.
- Baytop, T. (2013). *Ferula meifolia* (Fenzl) Boiss. Bitkisinin Kökleri Üzerinde İlk Araştırmalar. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 1, 157-162.
- Baziz, K. (2021). An ethnobotanical survey of spontaneous plants used in traditional medicine in the region of Aures, Algeria, *Euro. J. Ecol.* 6.
- Beato, M and Klug, J. 2000. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 6: 225–236,
- Bedell, S., Nachtigall, M., & Naftolin, F. (2014). The pros and cons of plant estrogens for menopause. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 139, 225-236
- Beerhues, L., 2006. Hyperforin. *Phytochemistry* 67, 2201–2207

- Behera, J., Ison, J., Rai, H., Tyagi, N. (2021). Allyl sulfide promotes osteoblast differentiation and bone density via reducing mitochondrial DNA release mediated Kdm6b/H3K27me3 epigenetic mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 543, 87-94.
- Behtash, N., Kargarzadeh, F., Shafaroudi, H. (2008). Analgesic effects of seed extract from *Petroselinum crispum* (Tagetes minuta) in animal models. *Toxicology Letters*, (180), S127-S128.
- Belaïd-Nouira, Y., Bakhta, H., Haouas, Z., Flehi-Slim, I., Ben Cheikh., H. 2013 Fenugreek seeds reduce aluminum toxicity associated with renal failure in rats. *Nutr Res Pract. Dec*; 7(6): 466–474
- Belarbi, M., Bendimerad, S., Sour, S., Soualem, Z., Baghdad, C., Hmimed, S., Visioli, F. (2011). Oleaster oil positively modulates plasma lipids in humans. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(16), 8667-8669.
- Belayneh, A., Asfaw, Z., Demissew, S., Bussa, N. F. (2012). Medicinal plants potential and use by pastoral and agro-pastoral communities in Erer Valley of Babile Wereda, Eastern Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 8(1), 1-11.
- Belcheff, E. (2012). *A medical intuitive reveals the wonders of Purslane*. Polished Publishing Group.
- Belgacem, N., Okkacha, H., Benchohra, M., Elhadj, T. Inventory, diversity and therapeutic uses of medicinal plants in the Tiaret Mountains (western Algeria).
- Bell SJ, Grochoski GT. 2008; How safe is vitamin E supplementation? *Crit Rev Food Sci Nutr* 48:760–74
- Belwal, T., Bisht, A., Devkota, H.P., Ullah, H., Khan, H., Pandey, A., Bhatt, I.D. and Echeverría, J., (2020) Phytopharmacology and Clinical Updates of *Berberis* Species Against Diabetes and Other Metabolic Diseases, *Front. Pharmacol.* 11:41.
- Benarba, B., Belabid, L., Righi, K., amine Bekkar, A., Elouissi, M., Khaldi, A., & Hamimed, A. (2015). Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional

- healers in Mascara (North West of Algeria). *Journal of ethnopharmacology*, 175, 626-637
- Bendaikha, S., Gadaut, M., Harakat, D., Magid, A. (2014). Acylated flavonol glycosides from the flower of *Elaeagnus angustifolia* L. *Phytochemistry*, 103, 129-136.
- Benedec, D., Vlase, L., Oniga, I., Mot, A. C., Silaghi-Dumitrescu, R. A. D. U., Hanganu, D., Crişan, G. I. A. N. I. N. A. (2013). LC-MS analysis and antioxidant activity of phenolic compounds from two indigenous species of *Mentha*. *Note I. Farmacia*, 61(2), 262-267.
- Benedek B, Geisz N, Jager W, Thalhammer T, Kopp B. 2006. Choleretic effects of yarrow (*Achillea millefolium*) in the isolated perfused rat liver. *Phytomedicine* 13: 702–706.
- Benedek, B., and Kopp, B. (2007) *Achillea millefolium* L. s.l. revisited: Recent findings confirm the traditional use, *Wien Med Wochenschr* 157/13–14: 312–314 DOI 10.1007/s10354-007-0431-9.
- Benítez G., González-Tejero M.R., Molero-Mesa J. (2010) Pharmaceutical ethnobotany in the western part of Granada province (southern Spain): Ethnopharmacological synthesis, *Journal of Ethnopharmacology* 129 87–105.
- Bentzen, JG, Forman, JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. 2013. Ovarian antral follicle subclasse anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab April*; 98(4): 1602–11.
- Bernard, S. A., Olayinka, O. A. (2010). Search for a novel antioxidant, anti-inflammatory/analgesic or anti-proliferative drug: *Cucurbitacins* hold the ace. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(25), 2821-2826
- Bhaskaran, S., Santanam, N., Penumetcha, M., Parthasarathy, S. (2006). Inhibition of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-negative mice by sesame oil. *Journal of Medicinal Food*, 9(4), 487-490.
- Bhat, K. P., Lantvit, D., Christov, K., Mehta, R. G., Moon, R. C., & Pezzuto, J. M. (2001). Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer research*, 61(20), 7456-7463.

- Bhathena RK, Anklesaria BS, Ganatra AM, 1997, Skin reactions with transdermal estradiol therapy in a tropical environment, *Int J Gynecol Obstet* 60:177.
- Bhuvaneswari, P., Krishnakumari, S., 2012a. Antihyperglycemic potential of *Sesamum indicum* (Linn) seeds in streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 4, 527–531.
- Bhuvaneswari, P., Krishnakumari, S., 2012b. Nephroprotective effects of ethanolic extract of *Sesamum indicum* seeds (Linn.) in streptozotocin induced diabetic male albino rats. *Int. J. Green Pharm.* 6, 330. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.108249>.
- Bianca Tribess, B., Pintarelli, G.M., Bini, L.A., Camargo, A., Funez, L.A., de Gasper, A.L., Bertarello Zeni, A.L., (2015) Ethnobotanical study of plants used for therapeutic purposes in the Atlantic Forest region, Southern Brazil *Journal of Ethnopharmacology* 164 136–146.
- Bibi, S., Sultana, J., Sultana, H., Malik, R. N. (2014). Ethnobotanical uses of medicinal plants in the highlands of Soan Valley, Salt Range, Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 352-361.
- Bickoff, E. M., Livingston, A. L., Booth, A. N. (1960). Estrogenic activity of coumestrol and related compounds. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 88(2), 262-266.
- Bieski, I. G. C., Leonti, M., Arnason, J. T., Ferrier, J., Rapinski, M., Violante, I. M. P., de Oliveira Martins, D. T. (2015). Ethnobotanical study of medicinal plants by population of valley of Jurueña region, legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 173, 383-423.
- Binti Rokik, R., Abdulla, M. A., & Ali, H. M. (2009). Wound Healing Activity of Aqueous Extract of *Allium Sativum* L. in Rats. *Annals of Medicine & Healthcare Research*, 412.
- Biondi, D. M., Rocco, C., Ruberto, G. (2003). New dihydrostilbenederivatives from the leaves of *Glycyrrhiza glabra* and evaluation of their antioxidant activity. *Journal of Natural Products*, 66(4), 477–480
- Birdane, F. M., Cemek, M., Birdane, Y. O., Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E. (2007). Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13(4), 607.

- Birdsall, T. C. (1997). Berberine: Therapeutic potential of alkaloid found in several medicinal plants. *Altern. Med. Rev.*, 2, 94-103.
- Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. 2002 Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. In: *Cochrane database syst rev*; [CD003120].)
- Bitu, V. D. C. N., Bitu, V. D. C. N., Matias, E. F. F., de Lima, W. P., da Costa Portelo, A., Coutinho, H. D. M., de Menezes, I. R. A. (2015). Ethnopharmacological study of plants sold for therapeutic purposes in public markets in Northeast Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 172, 265-272.
- Bjeldanes, L. F., Kim, I. S. (1977). Phthalide components of celery essential oil. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(13), 2333-2335.
- Björntorp, P. (1997). Hormonal control of regional fat distribution. *Hum. Reprod.* 12, 21–25
- Blair, J. A. et al. (2016). Luteinizing hormone downregulation but not estrogen replacement improves ovariectomy associated cognition and spine density loss independently of treatment onset timing. *Horm. Behav.* 78, 60–66
- Blaschek, W. (2016). Wichtl-Teedrogen und Phytopharmaka. In : (pp. 365-366). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Block E. 1952; Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different a *Acta Anat (Basel)* 14(1–2): 108–23.
- Block, E. (1985). The Chemistry of Garlic and Onions. *Scientific American*, 252(3), 114–121. <http://www.jstor.org/stable/24967598>
- Blumenthal M, editor. 2002. Black cohosh. *The ABC clinical guide to herbs*. Austin, TX: American Botanical Council; p. 13–22
- Blumental, M., Werner, RB, The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines, 1st Edition, American Botanical Council, Lippincott Williams& Wilkins, Austin, Texas
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A et al, eds. Klein S, Rister RS, trans. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council; Boston, MA: Integrative Medicine Communication

- Blumenthal, M. (2003). *The ABC clinical guide to herbs*. American Botanical Council.
- Blume-Peytavi, U., Atkin, S., Gieler, U., Grimalt, R. (2012). Skin academy: hair, skin, hormones and menopause — current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. *Eur. J. Dermatol.* 22, 310–318
- Bnouham, M., Merhfou, F. Z., Ziyyat, A., Mekhfi, H., Aziz, M., Legssyer, A. (2003). Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia*, 74(7-8), 677-681.
- Bocca C, Gabriel L, Bozzo F, Miglietta A. 2002. Microtubule-interacting activity and cytotoxicity of the prenylated coumarin ferulenol. *Planta Med.* 68:1135–1137
- Boddy K, Ernst E. 2009; Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 16:602–8
- Bodinet C, Freudenstein J. 2002; Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 76:1–10
- Bohlmann, F., Zdero, C., Schwarz, H. (1974). Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, XXXI. Über neue Nerolidol-Derivate. *Chemische Berichte*, 107(4), 1074-1080
- Bohr, G., Gerhäuser, C., Knauff, J., Zapp, J., and Becker, H. (2005) Anti-inflammatory acylphloroglucinol derivatives from hops (*Humulus lupulus*), *J. Nat. Prod.* 68, 1545–1548
- Bojić, M., Maleš, Ž., Antolić, A., Babić, I., Tomičić, M.(2019). Antithrombotic activity of flavonoids and polyphenols rich plant species. *Acta Pharmaceutica*, 69(4), 483-495.
- Bolanos, R. del Castillo, A., Francia, J. (2010) Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and metaanalysis, *Menopause* 17 (3) 660–666
- Bolkent, Ş., Yanardağ, R., Ozsoy-Sacan, .O, et al. 2004. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study. *Phytother Res*; 18(12): 996-999.
- Bonaterre, G.A.; Schwendler, A.; Hüther, J.; Schwarzbach, H.; Schwarz, A.; Kolb, C.; Abdel-Aziz, H.; Kinscherf, R. 2018. Neurotrophic, Cytoprotective, and anti-

- inflammatory effects of St. John's Wort extract on differentiated mouse hippocampal HT-22 Neurons. *Front. Pharmacol.* 8, 955.
- Bone, K., Mills, S., 2015, *Principles and Practice of Phytotherapy, Modern Herbal Medicine*, 2013, second edition reprinted, Churchill Livingstone Elsevier.
- Bora, K. S., Sharma, A. (2011). Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: A review. *Pharmaceutical biology*, 49(2), 211-220.
- Bora, K. S., Sharma, A. (2011). Evaluation of antioxidant and cerebroprotective effect of *Medicago sativa* Linn. against ischemia and reperfusion insult. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011
- Bora K.S., Sharma, A., (2012); Evaluation of anxiolytic effect of *Medicago sativa* in mice *Pharmaceutical Biology*, 50(7): 878–882
- Bora, L., Avram, S., Pavel, I. Z., Muntean, D., Liga, S., Buda, V., Danciu, C. (2022). An Up-To-Date Review Regarding Cutaneous Benefits of *Origanum vulgare* L. Essential Oil. *Antibiotics*, 11(5), 549.
- Bordoni, L., Fedeli, D., Nasuti, C., Maggi, F., Papa, F., Wabitsch, M., Gabbianelli, R. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Nigella sativa* oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants*, 8(2), 51
- Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C., Nwachukwu, I. D., Slusarenko, A. J. (2014). Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules*, 19(8), 12591-12618.
- Borouhaki, M. T., Boskabady, M. H., Malek, F. (2010). Antitussive effect of *Portulaca oleracea* L. in guinea pigs. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (3), 187-190.
- Borrelli F, Ernst E. 2008; Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res* 58:8–14
- Borrelli F and Ernst E. (2010) Alternative and complementary therapies for the menopause *Maturitas*, 66(4), 333-343 doi:10.1016/j.maturitas.2010.05.0
- Borrelli F, Romano B, Fasolino I, et al. 2012. Prokinetic effect of a standardized yarrow (*Achillea millefolium*) extract and its constituent choline: studies in the mouse and human stomach. *Neurogastroenterol Motil* 24: 164–171.

- Bosi, G., Guarrera, P. M., Rinaldi, R., Bandini Mazzanti, M. (2009). Ethnobotany of purslane (*Portulaca oleracea* L.) in Italy and morfo-biometric analyses of seeds from archaeological sites of Emilia Romagna (Northern Italy). *Plants and Culture: seeds of the cultural heritage of Europe*, 129-139.
- Boskabady, M.H., Ramazani-Assari, M., 2001. Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *J. Ethnopharmacol.* 74, 83–88
- Boskabady, M. H., Sheiravi, N. (2002). Inhibitory effect of *Nigella sativa* on histamine (H1) receptors of isolated guinea pig tracheal chains. *Pharmaceutical biology*, 40(8), 596-602
- Boskabadi, M. H., & Shirmohammadi, B. (2002). Effect of *Nigella sativa* on isolated guinea pig trachea
- Boskabady, M. H., Boroushaki, M., Aslani, M. R. (2004). Relaxant effect of *Portulaca oleraceae* on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism (s) of action. *Med Hypotheses Res*, 1(2/3), 139-47.
- Botlero, R., Davis, S. R., Urquhart, D. M., Shortreed, S. & Bell, R. J. (2009) Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 62, 134–139
- Bouaslaa, A., Bouasla, I., (2017) Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria, *Phytomedicine* 36 68–81. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.007. Epub 2017 Sep 23. PMID: 29157830.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., Ruberto, G. (2013). Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of ethnopharmacology*, 148(2), 395-402.
- Boué S.M., Wiese T.E., (2003), Evaluation of the Estrogenic Effects of Legume Extracts Containing Phytoestrogens, J. Agric. Food Chem. 51, 8, 2193–2199, <https://doi.org/10.1021/jf021114s>).
- Boulant, J. A. (2000) Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin. Infect. Dis.* 31, S157–S161.

- Boulware, M.I., Mermelstein, P.G., 2009. Membrane estrogen receptors activate metabotropic glutamate receptors to influence nervous system physiology. *Steroids*. 74, 608-613.;
- Bouwmeester HJ, Gershenzon J, Konings MC, Croteau R. 1998. Biosynthesis of the monoterpenes limonene and carvone in the fruit of caraway. I. Demonstration Of enzyme activities and their changes with development. *Plant Physiol*; 117: 901-12
- Bowes, K. M., Zheljazkov, V. D., Caldwell, C. D., Pincock, J. A., Roberts, J. C. (2004). Influence of seeding date and harvest stage on yields and essential oil composition of three cultivars of dill (*Anethum graveolens* L.) grown in Nova Scotia. *Canadian journal of plant science*, 84(4), 1155-1160
- Bown, D., 2001. The Herb Society of America New Encyclopedia of Herbs and Their Uses. Dorling Kindersley Ltd., London
- Bozari, S., Güleray, A. Ğ. A. R., Derya, E. F. E., BİNGÖL, Ö. (2021). An overview to the cytological, physiological, genetic and morphological effects of essential oils of *Mentha longifolia*. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 891-897
- Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Samojlik, I., Goran, A., Igic, R. (2008). Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., *Alliaceae*). *Food chemistry*, 111(4), 925-929
- Brandon, T. M., Barnes, D. M. (2009). Polyacetylene diversity and bioactivity in orange market and locally grown colored carrots (*Daucus carota* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 11134e11139.
- Brankovic S, Djosev S, Kitic D, et al. 2008. Hypotensive and negative chronotropic and inotropic effects of the aqueous and ethanol extract from parsley leaves. *J Clin Lipidol*; 2(5) (Suppl 1): S191, S408
- Branković, S., Kitić, D., Radenković, M., Ivetić, V., Veljković, S., Nešić, M. (2010a). Relaxant activity of aqueous and ethanol extracts of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex AW Hill, *Apiaceae*) on isolated ileum of rat. *Medicinski pregled*, 63(7-8), 475-478.

- Branković, S., Kitić, D., Radenković, M., Veljković, S., Kostić, M., Miladinović, B., Pavlović, D. (2010b). Hypotensive and cardioinhibitory effects of the aqueous and ethanol extracts of celery (*Apium graveolens*, *Apiaceae*). *Acta Medica Medianae*, 49(1), 13-16
- Bremner, J., Sengpracha, W., Southwell, I., Bourke, C., Skelton, B., White, A. (2003, February). The Alkaloids of *Tribulus terrestris*: A revised structure for the Alkaloid Tribulusterine. In *III WOCMAP Congress on Medicinal and Aromatic Plants-Volume 3: Perspectives in Natural Product Chemistry* 677 (pp. 11-17).
- Brincat MP, Muscat Baron Y, Galea R. 2005; Estrogens & the skin. *Climacteric* 8: 110–123;
- Brinkley H.J. (1981) Endocrine Signalling and Female Reproduction, *Biology of Reproduction* 24, 22-43 22.
- British Herbal Medicine Association (2003) *A Guide to Traditional Herbal Medicines: A Sourcebook of Accepted Traditional Uses of Medicinal Plants within Europe*, Bournemouth, BHMA.;
- Bromberger, J. T. et al. (2007). Depressive symptoms during the menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN). *J. Affect. Disord.* 103, 267–272
- Bromberger, J. T. et al. (2011). Major depression during and after the menopausal transition: study of women's health across the nation (SWAN). *Psychol Med.* 9, 1–10
- Bromberger, J. T. et al. (2013) Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women's health across the nation (SWAN). *Menopause* 20, 488–495
- Bromberger, J. T., Schott, L., Kravitz, H. M. & Joffe, H. R (2014). Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med.* 45, 1653–1664
- Brown D. 1997, The use of *Vitex agnus castus* for hyperprolactinemia. *Q Rev Nat Med Spring*:19–21.

- Brown, J.M., De Kock, W.T. (1959) Chemical and physiological investigation of geeldikkop in sheep in South Africa, *South African Ind. Chem.* 13: 189–191 *Chem Abstr* 1960; 54: 9012b.
- Bruce D, Robinson J, Rymer J. 2004; Long-term effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. *Climacteric* 7: 261–66
- Brussell, D. E. (2004). Medicinal plants of mt. Pelion, greece. *Economic Botany*, 58(1), S174-S202; Simopoulos, A. P. (2004). The traditional diet of Greece and cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 219-230.
- Bucur, L., Negreanu-Pirjol, T., Giurginca, M. and Istudor, V. (2008a). Some new *Elaeagnus angustifolia* L. extracts and the pharmaceutical products antioxidant activities determined by the chemiluminescence method. *Revue Roumaine de Chimie*, 53(10), 961-964
- Bucur, L., Taralunga, G., Istudor, V. and Badea, V. (2008b). Pharmacological studies on *Elaeagnus angustifolia* L. tinctures and extracts. Note 2. Experimental research about the tincture flowers antitumoral activity. *Archives of the Balkan Medical Union*, 43(2), 107–112
- Budzianowski J (1990) Caffeoylmalic and two pyrrole acids from *Parietaria officinalis*. *Phytochemistry* 29(10):3299–3301. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)80203-S](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)80203-S).
- Budzianowski J (1991) Caffeic acid esters from *Urtica dioica* and *U. urens*. *Planta Med* 57:507. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960190>.
- Bulut, G., Tuzlaci, E., (2013) An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa—Turkey), *Journal of Ethnopharmacology* 149 633–647.
- Bulut, G., Haznedaroğlu, M.Z., Doğan, A., Koyu, H., Tuzlacı, E., (2017) An ethnobotanical study of medicinal plants in Acipayam (Denizli-Turkey) *Journal of Herbal Medicine* 10 64–81.
- Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51:5661–70. S12

- Burger HG. 2002; Androgen production in women. *Fertil Steril* 77(Suppl 4): S3-S5
- Burits, M., Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy research*, 14(5), 323-328.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. 1989; Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction. *Lancet* 2:757-61
- Busmann, R. W. and D. Sharon. 2007. *Plants of the four winds: The magic and medicinal flora of Peru*. Graficart, Trujillo, Peru.
- Busmann, RW., Sharon, D., Vandebroek, I., Jones, A., Revene, Z. J. 2007, Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru, *Ethnobiol Ethnomed* 3: 37.
- Busmann, R. W., Glenn, A. (2011). Medicinal plants used in Northern Peru for the treatment of bacterial and fungal infections and inflammation symptoms. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(8), 1297-1304.
- Busmann, R. W., Zambrana, N. Y. P., Huanca, L. A. M., Hart, R. (2016). Changing markets—medicinal plants in the markets of La Paz and El Alto, Bolivia. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 76-95.
- Busmann, R. W., Batsatsashvili, K., Kikvidze, Z., Kadirova, I., Ghorbani, A., de Boer, H. (2020). *Mentha arvensis* L. *Mentha longifolia* (L.) L. *Mentha spicata* L. *Mentha* × *piperita* L. Lamiaceae. In *Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai* (pp. 1-9). Cham: Springer International Publishing.
- Buster J, Kingsberg S, Kilpatrick C. 2011; Female sexual dysfunction [practice bulletin]. *Ob-Gyn* 119:996–1003
- Buth, G.M., Navchoo, I.A. (1988) Ethnobotany of Ladakh (India) plants used in health care. *J Ethnopharmacol*, 8: 185-194.
- Bygdeman M, Swahn ML. 1996; Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 23:259–63
- Bystrov, N.S., Chernov, B.K., Dobrynin, V.N., Kolosov, M.N., 1975. The structure of hyperforin. *Tetrahedron Lett.* 16, 2791–2794

- Caillouette JC, Sharp CF, Zimmerman GJ, Roy S, 1997. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status, *Am J Obstet Gynecol* 176:1270
- Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, Snetselaar LG, Chen Z. 2009; Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 89:323–30.
- Cakilcioglu, U., Khatun, S., Turkoglu, I., & Hayta, S. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 469-486.
- Cakilcioglu, U., Turkoglu, I. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 165-175.
- ÇAKILCIOĞLU, U., TÜRKOĞLU, İ., & KÜRŞAT, M. HARPUT (ELAZIĞ) VE ÇEVRESİNİN ETNOBOTANİK ÖZELLİKLERİ. Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi, 5(2), 22-28.
- Calabrò, R. S., Cacciola, A., Bruschetta, D., Milardi, D., Quattrini, F., Sciarrone, F., Anastasi, G. (2019). Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? *Brain and Behavior*, 9(12), e01389.
- Caliceti, C., Rizzo, P., Cicero, A. F. G. (2015). Potential benefits of berberine in the management of perimenopausal syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015
- Caliskan, E., Elmastas, M. and Gokce, I. (2010). Evaluation of antioxidant properties of *Elaeagnus angustifolia* flowers. *Asian Journal of Chemistry*, 22(4), 2840–2848
- Calleja-Agius, J. & Brincat, M. (2012). The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 273–277
- Calvo, M. I., Caverio, R. Y. (2014). Medicinal plants used for cardiovascular diseases in Navarra and their validation from official sources. *Journal of ethnopharmacology*, 157, 268-273
- Campbell, I. G. et al. (2011). Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep* 34, 1561–1568).
- Campbell, J.H.; Efendy, J.L.; Smith, N.J.; Campbell, G.R. (2001), Molecular basis by which garlic suppresses atherosclerosis. *J. Nutr.*, 131, 1006S–1009S

- Campos, M.G., Matos, M.P., Cãmara, M.T., Cunha, M.M., 2007. The variability of isoflavones in soy seeds and the possibility of obtaining extracts for over the counter tablet preparations that can be standardized. *Ind. Crops Prod.* 26, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2007.01.011>
- Can OD, Ozturk Y, Ozturk N et al (2011) Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia* 82(4):576–584
- Cannon, T. W., & Smith, J. H. (2007). Kaufman: Improved Ejaculatory Control And Sexual Satisfaction In Pilot Study Of Men Taking *Hypericum Perforatum* Extract. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*, 3(2)
- Cano Asseleih, L. M. 1997. *Flora medicinal de Veracruz. I. Inventario etnobotánico*. Xalapa, Mex Universidad Veracruzana.
- Cano, J. H., Volpato, G. (2004). Herbal mixtures in the traditional medicine of Eastern Cuba. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(2-3), 293-316.
- Capasso, R., Borrelli, F., Montanaro, V., Altieri, V., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2005). EFFECTS OF THE ANTIDEPRESSANT ST. JOHN' S WORT (*HYPERICUM PERFORATUM*) ON RAT AND HUMAN VAS DEFERENS CONTRACTILITY. *The Journal of urology*, 173(6), 2194-2197.
- Cappelletti M, Wallen K. 2016; Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav.* 78:178–93.
- Carbin BE, Larsson B, Lindahl O (1990) Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Br J Urol* 66:639–644
- Carmignani, L.O., Pedro, A.O., Costa-Paiva, L.H, Pinto-Neto, A.M. (2010) The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial, *Maturitas* 67 (3) 262–269
- Carmona, M., Zalacain, A., Sánchez, A. M., Novella, J. L., Alonso, G. L. (2006). Crocetin esters, picrocrocin and its related compounds present in *Crocus sativus* stigmas and *Gardenia jasminoides* fruits. Tentative identification of seven new compounds by LC-ESI-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(3), 973-979

- Carr, L.G., Westey, C., 1945. Surviving folktales and herbal lore among the Shinnecock Indians. *Journal of American Folklore* 58, 113–123
- Carradori, S., D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Secci, D., Bolasco, A. (2014). Selective MAO-B inhibitors: a lesson from natural products. *Molecular diversity*, 18(1), 219-243.
- Carrijo LC, Marques AE, Fontes PP, Games PD, Magalhaes MJ, Baracat-Pereira MC. 2015. Aqueous xtracts from Calendula as natural potential sources to develop phytomedicines and natural defense agents. *International Symposium On Medicinal Plants and Natural Products*; 1098: 117-123
- Carville, S. F., Rutherford, O. M. & Newham, D. J. (2006). Power output, isometric strength and steadiness in the leg muscles of pre- and postmenopausal women; the effects of hormone replacement therapy. *Eur. J. Appl. Physiol.* 96, 292–298
- Casadesus, G. et al. (2005). Evidence for the role of gonadotropin hormones in the development of Alzheimer disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 293–298
- Cassidy, A., Hanley, B., & Lamuela-Raventos, R. M. (2000). *Isoflavones, lignans and stilbenes - origins, metabolism and potential importance to human health*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), 1044–1062. doi:10.1002/(sici)1097-0010(20000515)80:7<1044: aid-jsfa586>3.0.co;2-n
- Castejón, M. L., Montoya, T., Alarcón-de-la-Lastra, C., Sánchez-Hidalgo, M. (2020). Potential protective role exerted by secoiridoids from *Olea europaea* L. in cancer, cardiovascular, neurodegenerative, aging-related, and immunoinflammatory diseases. *Antioxidants*, 9(2), 149.
- Castelo-Branco, C., & Cancelo Hidalgo, M. J. (2011). Isoflavones: effects on bone health. *Climacteric*, 14(2), 204-211
- Castro Vale, F.B., Dias de Souza, K.Z., Russi Rezende, C., and Geber, S., (2017) Efficacy of *Tribulus terrestris* for the treatment of premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial
GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY,
<https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409711>.

- Cattel, L., Balliano, G., Caputo, O. (1979). Sterols and triterpenes from *Cucurbita maxima*. *Planta Medica*, 37(11), 264-267.
- Cauley, J. A., Chalhoub, D., Kassem, A. M. & Fuleihan, G. E.-H. (2014). Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 338–351
- Cella, F, Giordano, G, and Cordera, R, 2000; Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 142: 174- 8
- Cellai I, Di Stasi V 2021, Insight on the Intracrinology of Menopause: Androgen Production within the Human Vagina., *Endocrinology*, 01 Feb 162(2) DOI: [10.1210/endocr/bqaa219](https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa219)
- Cervato, G., Carabelli, M., Gervasio, S., Cittera, A., Cazzola, R., Cestaro, B. (2000). Antioxidant properties of oregano (*Origanum vulgare*) leaf extracts. *Journal of Food Biochemistry*, 24(6), 453-465.
- Ceska, O., Chaudhary, S. K., Warrington, P. J., Ashwood-Smith, M. J. (1985). Furocoumarins in the cultivated carrot, *Daucus carota*. *Phytochemistry*, 25(1), 81-83.
- Ceska O, Chaudhary SK, Warrington PJ, Ashwood-Smith MJ. 1986. Photoactive furocoumarins in fruits of some umbellifers. *Phytochemistry*; 26: 165-169.
- Çevikbaş, H., Gürer, A., Kıran, Ü. S., Üresin, B., Rayaman, Y., P., Büyüköztürk, S. (2010). Potential adjuvant effects of *Nigella sativa* seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Medical Principles and Practice*, 19(3), 206-211
- Chaachouay, N., Benkhniue, O., Fadli, M., El Ibaoui, H., Zidane, L. (2019). Ethnobotanical and ethnopharmacological studies of medicinal and aromatic plants used in the treatment of metabolic diseases in the Moroccan Rif. *Heliyon*, 5(10), e02191.
- Chadwick, L. R., Pauli, G. F., and Farnsworth, N. R. (2006) The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties, *Phytomedicine* 13, 119–131
- Chahardehi, A.M., Ibrahim, D., Abolhassani, F., Sulaiman, S.F., 2012. Antidepressantlike effect of extracts from *Urtica dioica* in mice model of

- depression. In: Proceedings of the 2nd Annual International Conference Syiah Kuala University 2012 the 8th IMT-GT Uninet Biosciences Conference Banda Aceh, 22-24 November 2012, vol. 2. Number 1, 2012.
- Chakravarthi, K. K., Avadhani, R. (2013).; Beneficial effect of aqueous root extract of *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory using different behavioral models: An experimental study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 4(2), 420–42
- Chalupka, S. (2011). Soy isoflavones for the prevention of menopausal symptoms and bone loss—a safe and effective alternative to estrogen?. *AAOHN Journal*, 59(11), 504-504
- Chan, K., Islam, M.W., Kamil, M., Radhakrishnan, R., Zakaria, M.N.M., Habibullah, M., Attas, A., 2000. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. *sativa* (Haw.) Celak. *J. Ethnopharmacol.* 73, 445–451.
- Chandel, E., Kumar, B. (2015). Antimicrobial activity and phytochemical analysis of *Cynodon dactylon*: A review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(11), 515-530
- Chandler, R. F., Hooper, S. N. and Harvey, M. J. 1982a. Ethnobotany and Phytochemistry of Yarrow, *Achillea millefolium*, Compositae. *Economic Botany* 36:203–223.
- Chandler RF, Hooper SN, Hooper DL, Jamieson WD, Flinn CG, Safe LM. 1982b. Herbal remedies of the Maritime Indians: sterols and triterpenes of *Achillea millefolium* L. (Yarrow). *J Pharm Sci* 71: 690–693.
- Chandra, P., Kishore, K., Ghosh, A. K. (2015). Evaluation of antacid capacity and antiulcer activity of *Calendula officinalis* L. in experimental rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 15(4), 277-285
- Chang A, Kwak BY, Yi K, Kim JS. 2012; The effect of herbal extract (EstroG-100) on pre-, peri-and post-menopausal women: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Phytother Res.* 26:510-516
- Chang, E.C., Charn, T.H., Park, S.H., Helferich, W.G., Komm, B., Katzenellenbogen, J.A., Katzenellenbogen, B.S., 2008. Estrogen receptors alpha and beta as

- determinants of gene expression: Influence of ligand, dose, and chromatin binding. *Mol. Endocrinol.* 22, 1032-1043.
- Chapman GW, Burdick D, Higman HC, Robertson JA (1978). Steam volatiles from coastal Bermuda grass. *J. Sci. Food. Agric.* 29(4):312- 316
- Charehsaz, M., Sipahi, H., Celep, E., Üstündağ, A., Cemiloğlu Ülker, Ö., Duydu, Y., Yesilada, E. (2015). The fruit extract of *Berberis crataegina* DC: exerts potent antioxidant activity and protects DNA integrity. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 1-7.
- Charles, DJ. 2013 *Marjoram sweet*. In: *Antioxidant Properties of Spices, Herbs and other Sources*. New York, Springer :393-399.
- Chatterjee, S., Noldner, M., Erdelmeier, C., 1998. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 31, 7–15
- Chatterjee, S., Variyar, P. S., Sharma, A. (2010). Bioactive lipid constituents of fenugreek. *Food chemistry*, 119(1), 349-353.
- Chaturvedi SK (2001) A new flavone from *Urtica dioica* roots. *Acta Cienc Indica Chem* 27(1):17–18.
- Chau, C. F., Chen, C. H., Lee, M. H. (2004). Comparison of the characteristics, functional properties, and in vitro hypoglycemic effects of various carrot insoluble fiber-rich fractions. *LWT-Food Science and technology*, 37(2), 155-160.
- Chaudhary, S., Chaudhary, P. S., Chikara, S. K., Sharma, M. C., Iriti, M. (2018). Review on fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) and its important secondary metabolite diosgenin. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(1), 22-31.
- Chaurasia N, Wichtl M (1986a) Phenylpropanes and lignans from the roots of *Urtica dioica* L. *Dtsch Apoth Ztg* 126(29):1559–1563.
- Chaurasia N, Wichtl M (1986b) Scopoletin, 3 β -sitosterol, and sitosterol 3 β -D-glucoside from stinging nettle root (*Urticae radix*). *Dtsch Apoth Ztg* 126(3):81–83.

- Chedraui, P., Aguirre, W., Hidalgo, L. & Fayad, L. (2007). Assessing menopausal symptoms among healthy middle-aged women with the menopause rating scale. *Maturitas* 57, 271–278
- Chedraui, P., San Miguel, G. & Avila, C. (2009). Quality of life impairment during the female menopausal transition is related to personal and partner factors. *Gynecol. Endocrinol.* 25, 130–135
- Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. 2007; Non-hormonal therapy of postmenopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 276:463–469
- Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C. J., Arafat, H. A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *Hpb*, 11(5), 373-381
- Chelliah, R., Ramakrishnan, S. R., Antony, U., Kim, S. H., Khan, I., Tango, C. N., Oh, H. K. D. (2018). Antihypertensive Effect of Peptides from Sesame, Almond, and Pumpkin Seeds: In-silico and In-vivo Evaluation.
- Chen B, Teranishi R, Kawazoe K, Takaishi Y, Honda G, Itoh M, Takeda Y, Kodzhimatov OK. 2000. Sesquiterpenoids from *Ferula kuhistanica*. *Phytochem.* 54:717–722
- Chen LC, Tsao YT, Yen KY, Chen YF, Chou MH, Lin MF. 2003; A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiao-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas.* 44:55-62
- Chen, C., You, L.J., Abbasi, A.M., Fu, X., Liu, R.H., Li, C. (2016). Characterization of polysaccharide fractions in mulberry fruit and assessment of their antioxidant and hypoglycemic activities *in vitro*. *Food Function*, 7, 530–539
- Chen, L., Liu, J., Zhang, Y., Dai, B., An, Y., & Yu, L. (2015). Structural, thermal, and anti-inflammatory properties of a novel pectic polysaccharide from alfalfa (*Medicago sativa* L.) stem. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(12), 3219-3228.
- Chen, M., Theander, T. G., Christensen, S. B., Hviid, L., Zhai, L., Kharazmi, A. (1994). Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human

- malaria parasite *Plasmodium falciparum* and pro-TECTS mice from *P. yoelii* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(7), 1470–1475
- Chenoy, R., Hussain, S., Tayob, Y., O'Brien, P. M. S., Moss, M. Y., & Morse, P. F. (1994). Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *Bmj*, 308(6927), 501-503.
- Cherif, S., Rahal, N., Haouala, M., Hizaoui, B., Dargouth, F., Gueddiche, M., Boukef, K. (1996). A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial hypertension. *Journal de pharmacie de Belgique*, 51(2), 69-71
- Chermat, S., Gharzouli, R. 2015. Ethnobotanical study of medicinal flora in the North East of Algeria-An empirical knowledge in Djebel Zdim (Setif). *J Mater Sci Eng*, 5: 50-9.
- Cheung, E., Schwabish, M.A., Kraus, W.L., 2003. Chromatin exposes intrinsic differences in the transcriptional activities of estrogen receptors alpha and beta. *E.M.B.O. J.* 22, 600-611
- Chevalier A., 2016, Encyclopedia of Herbal Medicine: Natural Health. *Dorling Kindersley Book. USA*, 336.; Brinker, F. J. (1998).
- Chhatre S, Nesari T, Somani G, Kenjale R, Sathaye S. 2012. Comparative evaluation of diuretic activity of different extracts of *Tribulus terrestris* fruits in experimental animals. *International Journal of Research in Phytochemistry and Pharmacology* 3, 129-133.
- Chintamunnee, V., Mahomoodally, M.F., 2012. Herbal medicine commonly used against non-communicable diseases in the tropical island of Mauritius. *J. Herb. Med.* 2, 113–125
- Choi, E. M., Hwang, J. K. (2004). Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare*. *Fitoterapia*, 75(6), 557-565
- Choi, E. M. (2011). Glabridin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells Against antimycin A induced cytotoxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 193(1), 71–78
- Chopra, RN., Nayar, SL., Chopra, IC. (1956) *Glossary of Indian Medicinal Plants*, New Delhi Council of Scientific Industrial Research, pp. 246–247.

- Chou CH, Young CC (1975). Phytotoxic substances in twelve subtropical grasses. *J. Chem. Ecol.* 1(2):183-193
- Choudhary, M., Kumar, V., Malhotra, H., Singh, S. (2015). Medicinal plants with potential anti-arthritic activity. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(2), 147–179
- Choudhry, M.A., McEwan, I.J., 2004. In vitro regulation of reporter gene transcription by the androgen receptor AF1 domain. *Biochem. Soc. Trans.* 32, 1103-1106
- Choudhry, M.A., Ball, A., McEwan, I.J., 2006. The role of the general transcription factor IIF in androgen receptor-dependent transcription. *Mol. Endocrinol.* 20, 2052-2061
- Chouitah, O., Meddah, B., Aoues, A., Sonnet, P. (2011). Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oil from *Glycyrrhiza glabra* leaves. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 14(3), 284–288.
- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. 2000; Design of physicians' health study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 10:125-34
- Christensen, A., Bentley, G. E., Cabrera, R., Ortega, H. H., Perfito, N., Wu, T. J., & Micevych, P. (2012). Hormonal regulation of female reproduction. *Hormone and metabolic research*, 44(08), 587-591.
- Christie, S., Walker, A.F. (1997) *European Journal of Herbal Medicine*, vol.3(3) :29-45.
- Chrubasik, S., Enderlein, W., Bauer, R., Grabner, W., 1997. Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* III acute arthritis: a pilot study, *Phytomedicine*, 4(2), 105-108.
- Chua, Y. et al. (2017) Genitourinary syndrome of menopause in five Asian countries: results from the Pan-Asian REVIVE survey. *Climacteric* 20, 367–373
- Chung YK, Heo HJ, Kim EK, et al. 2001; Inhibitory effect of ursolic acid purified from *Origanum majorana* L on the acetyl cholinesterase. *Mol Cells*. 11:137-143.
- Chung, S. O., Kim, Y. J., Park, S. U. (2015). An updated review of cucurbitacins and their biological and pharmacological activities. *EXCLI journal*, 14, 562.

- Cianci, A., Cicero, A. F. G., Colacurci, N., Matarazzo, M. G., de Leo, V. (2012). Activity of isoflavones and berberine on vasomotor symptoms and lipid profile in menopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 28, 699–702. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.652250>
- Cicinelli E, de Ziegler D, Alfonso R, Nicoletti R, Bellavia M, Colafiglio G, 2005. Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study, *Fertil Steril* 83(6):1859
- Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, Di Leo S, Andò A, Formuso C. Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with *Vitex agnus castus*. *Minerva Ginecol*, 2011; 63(3):237–45.
- Clarke IJ, Campbell R, Smith JT, Prevot V, Wray S. 2012: *Neuroendocrine control of reproduction*. In: Fink G, Pfaff DW, Levine JE. (eds) *Handbook of Neuroendocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 197–236
- Clasey, J. L. et al. (2001). Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3845–3852
- Clayton, A.H., et al., 2016. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. *Womens Health (Lond)*, 12(3): p. 325-37
- Çoban, J., Öztezcan, S., Doğru-Abbasoğlu, S., Bingül, I., Yeşil- Mizrak, K., Uysal, M. (2014). Olive leaf extract decreases age-induced oxidative stress in major organs of aged rats. *Geriatrics Gerontology International*, 14(4), 996-1002.
- Coccimiglio J, Alipour M, Jiang ZH et al (2016) Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. *Oxid Med Cell Longev*. doi:10.1155/2016/1404505
- Colak, N., Inceer, H., Gruz, J., Strnad, M., Hayirlioglu-Ayaz, S., Aksu Kalmuk, N., Ayaz, F. A. (2017). Antioxidant capacity of phenolics in some representatives of the tribe *Anthemideae* (*Asteraceae*) from Turkey. *Int J Pharm Sci Res*, 8(8), 3265-3277.

- Çölçimen, N., Arıhan, O., Gümüşok, S., Kılıç, C. (2020). Effect of the *Opopanax hispidus* plant's aerial parts extract on mice ovary. *Selçuk Tıp Dergisi*, 36(1).
- Collard, M., 2015, May, The Chemical and Biological Investigation of Plants that Target the Human Estrogen Receptor: *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek), *Honors Thesis* Presented to the College of Arts and Sciences Cornell University.
- Colli MC, Bracht A, Soares AA, et al. 2012; Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food*. 15:840–5.
- Collins B, McLaughlin J, Arnold S. 1997; The anti-oestrogenic activities of phytochemicals with human oestrogen receptors expressed in yeast. *Steroids* 62:365–72
- Colman-Saizarbitoria, T., Boutros, P., Amesty, A., Bahsas, A., Mathison, Y., del Rosario Comeglio, P., Cellai, I., (2016). *Differential Effects of Testosterone and Estradiol on Clitoral Function: An Experimental Study in Rats. The Journal of Sexual Medicine*, 13(12), 1858–1871. doi:10.1016/j.jsxm.2016. 10.007
- Committee on Safety of Medicines. 2004. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants – findings of the Committee on Safety of Medicines (CSM) Working Group. London: CSM
- Complementary and Alternative Medicine for Menopause AJohnson, PhD, Lynae Roberts, *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* Volume 24: 1-14, 2019, DOI:10.1177/2515690X19829380
- Cookson, f. B., Fedoroff, s. (1968). Quantitative relationships between administered cholesterol and alfalfa required to prevent hypercholesterolaemia in rabbits. *British journal of experimental pathology*, 49(4), 348.
- Cooper, R., Mishra, G., Clennell, S., Guralnik, J. & Kuh, D. (2008) Menopausal status and physical performance in midlife: findings from a British birth cohort study. *Menopause* 15, 1079–1085;
- Cornara, L., La Rocca, A., Terrizzano, L., Dente, F., Mariotti, M. G. (2014). Ethnobotanical and phytomedicine knowledge in the North-Western Ligurian Alps. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 463-484.
- Cosma, M., Joy, B., Miles, J. M., Bowers, C. Y. & Veldhuis, J. D. (2008) Pituitary and/or peripheral estrogenreceptor regulates follicle-stimulating hormone secretion,

- whereas central estrogenic pathways direct growth hormone and prolactin secretion in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 951–958
- COSTA, J. P. L. (2018). Efeito do extrato de *Morus Nigra* L. no tratamento de sintomas vasomotores em mulheres com síndrome climatérica—um estudo randomizado, placebo-controlado, Universidade Federal do Maranhão Biblioteca Digital de Teses e Dissertações.
- Costa, J. C., Pereira, B. C., Soares, E. A., Gonçalves, N. L. S., Esteves, A., Junior, W. C. R. (2019). Effects of *Morus nigra* L. in Bone Healing. *Journal of Morphological Sciences*, 36(04), 286-290.
- Crabas, N., Marongiu, B., Piras, A., Pivetta, T., Porcedda, S. (2003). Extraction, separation and isolation of volatiles and dyes from *Calendula officinalis* L. and *Aloysia triphylla* (L'Her.) Britton by supercritical CO₂. *Journal of Essential Oil Research*, 15(4), 272-277
- Cramer DW, Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996. April; 23(3): 319–26
- Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. 2012; Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012:863905
- Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kümmel S, Dobos G. 2015. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—a randomized controlled trial. *Cancer*.121: 2175-2184
- Crisafulli, A., Marini, H., Bitto, A., Altavilla, D., Squadrito, G., Romeo, A., ... & Squadrito, F. (2004). Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT-and placebo-controlled study. *Menopause*, 11(4), 400-404
- Critchley, H O, Kelly, R W, Brenner, R M, and Baird, D T, The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 701-10
- Crowley, W F, Jr., Filicori, M, Spratt, D I, and Santoro, N F, 1985; The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 41: 473- 531.

- Cumaoğlu, A., Rackova, L., Stefek, M., Kartal, M., Maechler, P., Karasu, Ç. (2011). Effects of olive leaf polyphenols against H₂O₂ toxicity in insulin secreting β -cells. *Acta Biochimica Polonica*, 58(1)
- Cvejić, J., Malencic, D., Tepavčević, V., Posa, M., Miladinovic, J., 2009. Determination of phytoestrogen composition in soybean cultivars in Serbia. *Nat. Prod. Commun.* 4, 1069–1074. <https://doi.org/10.1177/1934578x0900400810>
- Cvejić, J., Tepavčević, V., Bursać, M., Miladinović, J., & Malenčić, Đ. (2011). Isoflavone composition in F1 soybean progenies. *Food Research International*, 44(9), 2698-2702
- Cvejić, J., Bursać, M., & Atanacković, M. (2012). Phytoestrogens: “estrogene-like” phytochemicals. *Studies in Natural Products Chemistry*, 38, 1-35. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59530-0.00001-0>
- da Silva Miranda, S., Gandolfo, J. L., Roane Gabelini Caixeta Vieira, M. C., Zanatta, A., Alves, J. R. F., de Almeida, C. C. S., Faria, T. V. (2020) O chá da folha de *Morus nigra* como agente promotor de qualidade de vida em mulheres na transição menopáusicas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health* | ISSN, 2178, 2091.
- Dagenais GR, Marchioli R, Yusuf S, Tognoni G. 2000; Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rep* 2:293-9
- Daher, C. F., Baroody, K. G., Baroody, G. M. (2006). Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia*, 77(3), 183-188.
- Dahham, S. S., Ali, M. N., Tabassum, H., Khan, M. (2010). Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica granatum* L.). *Am. Eurasian J. Agric. Environ. Sci*, 9(3), 273-281
- Dailami, K. N., Azadbakht, M., Pharm, Z. R., Lashgari, M. (2010). Prevention of selenite-induced cataractogenesis by *Origanum vulgare* extract. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 13(15), 743-747.
- Daka, D., (2011) Antibacterial effect of garlic (*Allium sativum*) on *Staphylococcus aureus*: An *in vitro* study, *African Journal of Biotechnology* Vol. 10 (4), pp. 666-669, 24 January.

- Dalibalta, S., Majdalawieh, A. F., Manjikian, H. (2020). Health benefits of sesamin on cardiovascular disease and its associated risk factors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), 1276-1289.
- Dalil Heirati, S. F., KaboudMehri, R., Mojab, F., Sahranavard, S., Nasiri, M., & Ozgoli, G. (2020). Effect of *Vitex agnus-castus* plant on sexual function in women of reproductive age. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 23(4), 62-74;
- Dall'Acqua S, Bolego C, Cignarella A, Gaion RM, Innocenti G. 2011. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. *Phytomedicine* 18: 1031–1036
- Dalmagro, A. P., Camargo, A., Pedron, N. B., Garcia, S. A., Zeni, A. L. B. (2020). *Morus nigra* leaves extract revokes the depressive-like behavior, oxidative stress, and hippocampal damage induced by corticosterone: a pivotal role of the phenolic syringic acid. *Behavioural Pharmacology*, 31(4), 397-406.
- Dande, P., Khan, A. (2012). Evaluation of wound healing potential of *Cynodon dactylon*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3), 161-164.
- Daoudi, A., Bammou, M., Zarkani, S. *et al.* (2016) Étude ethnobotanique de la flore médicinale dans la commune rurale d'Aguelmouss province de Khénifra (Maroc). *Phytothérapie* 14, 220–228. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0953-z>
- Dar, A.A., Arumugam, N., 2013. Lignans of sesame: purification methods, biological activities and biosynthesis - a review. *Bioorg. Chem.* 50, 1–10.
- Darendelioğlu, E., Tartık, M., Aykutoğlu, G., Baydaş, 2016 G. *Astragalus gummifer* çiçeklerinin etanol özütünün PC-3 ve HUVECs üzerindeki biyolojik aktivitesi *Tr. Doğa ve Fen Derg. – Tr. J. Nature Sci.* Vol. 5 No. 1.
- Das, S., Barman, S. (2012). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic extract of leaves of *Punica granatum* in alloxan-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus albino rats. *Indian journal of pharmacology*, 44(2), 219.
- Das, S., Morya, S., Neumann, A., Chattu, V. K. (2021). A Review of the Pharmacological and Nutraceutical Properties of *Cynodon dactylon*. *Pharmacognosy Research*, 13(3)

- Dat, N.T., Dang, N.H., Thanh, L.N., 2016. New flavonoid and pentacyclic triterpene from *Sesamum indicum* leaves. *Nat. Prod. Res.* 30, 311–315. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1057730>
- David RB, Zbigniew AC, Sasha MD. 2010. Aqueous extract of *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) inflorescences suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 murine macrophages. *J Med Plants Res* 4: 225–234.
- David, A. D. M., Gupta, S., Singh, S. N., Moses, A. S. (2020). Antimicrobial activity of *Cynodon dactylon* against MDR bacteria. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(2), 34-36.
- Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. 2008; Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Eng J Med* 359: 2005-2017.).
- Davis, S. R. et al. (2012) Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 15, 419–429
- Davis, S. R. et al. (2015). Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 1, 15004
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. 2005; Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3847–53. doi: 10.1210/jc.2005-0212
- de Albuquerque, U. P., Monteiro, J. M., Ramos, M. A., de Amorim, E. L. C. (2007). Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 110(1), 76-91.
- de Carvalho Nilo Bitu, V., Matias, E.F., de Lima, W.P., da Costa Portelo, A., Coutinho, H.D., de Menezes, I.R. 2015 Ethnopharmacological study of plants sold for therapeutic purposes in public markets in Northeast Brazil. *J Ethnopharmacol.* Aug 22;172:265-72. doi: 10.1016/j.jep.2015.06.022. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26099635.
- De Cooman, L., Everaert, E., De Keukeleire, D. (1998). Quantitative analysis of hop acids, essential oils and flavonoids as a clue to the identification of hop varieties. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 9(3), 145-150

- De Falco E, Mancini E, Roscigno G, Mignola E, Taglialatela-Scafati O, Senatore F. 2013. Chemical composition and biological activity of essential oils of *Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* L. under different growth conditions. *Molecules*. 18:14948–14960.
- De Franciscis, P., Grauso, F., Luisi, A., Schettino, M. T., Torella, M., Colacurci, N. (2017). Adding Agnus Castus and Magnolia to Soy Isoflavones Relieves Sleep Disturbances Besides Postmenopausal Vasomotor Symptoms-Long Term Safety and Effectiveness. *Nutrients*, 9(2), 129. <https://doi.org/10.3390/nu9020129>.
- De Keukeleire, D., Milligan, S. R., Kalita, J. C., Pocock, V., De Cooman, L., Heyerick, A., Rong, H. (2001). Prenylated hop flavonoids are key agents in relation to health-beneficial properties of beer. In *Proceedings of the 28th International Congress of the European Brewery Convention, Budapest, Hungary, 12-17 May 2001 CD-ROM, Contribution 8, 10 pp. Fachverlag Hans Carl, Nürnberg, Germany, 2001*
- De Souza P, Gasparotto A Jr, Crestani S, et al. 2011. Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in rats. *Phytomedicine* 18: 819–825.
- De souza D 2016
- de Vet, A, Laven, J S, de Jong, F H, Themmen, A P, and Fauser, B C, 2002; Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 77: 357-62
- de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women. *Menopause Int* 2009; 15:35–40
- de Ziegler D, Ferriani R, Moraes L A, Bulletti C, 2000. Vaginal progesterone in menopause: crinone 4% in cyclical and constant combined regimens, *Hum Reprod* 15(Suppl 1) 149
- Dei Cas, L., Pagni, F., (2015) Gelsomina Fico Tradition of use on medicinal species in Valfurva (Sondrio, Italy), / *Journal of Ethnopharmacology* 163 113–134.
- Dekanski D, Jančićjević-Hudomal S, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Piperski V, Mitrović DM. 2009; Attenuation of cold restraint stress-induced gastric lesions by an olive leaf extract. *Gen Physiol Biophys*. 28:135-42

- del Carmen Juárez-Vázquez, M., Carranza-Álvarez, C., Alonso-Castro, A. J., González-Alcaraz, V. F., Bravo-Acevedo, E., Chamarro-Tinajero, F. J., Solano, E. (2013). Ethnobotany of medicinal plants used in Xalpatlahuac, Guerrero, México. *Journal of ethnopharmacology*, 148(2), 521-527.
- Del Río, J P., Molina, S. 2020, Tibolone as Hormonal Therapy and Neuroprotective Agent, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, October Vol. 31, No. 10
- DeLeo V, Lanzetta D, Cazzavacca R, Morgante G. 1998; Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol.* 50(5): 207-11. PMID: 9677811.
- della Pepa, T., Elshafie, H.S., Capasso, R., De Feo, V., Camele, I., Nazzaro, F., Scognamiglio, M.R., Caputo, L., 2019. Antimicrobial and phytotoxic activity of *Origanum heracleoticum* and *O. majorana* essential oils growing in cilento (Southern Italy). *Molecules* 24, 2576. Deuschle, R.A.N., Deuschle, V.C.K.N
- Demirci, F., Paper, D. H., Franz, G., Başer, K. H. C. (2004). Investigation of the *Origanum onites* L. essential oil using the chorioallantoic membrane (CAM) assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(2), 251-254.
- Demirci, M., Tomas, M., Tekin-Çakmak, Z.H., Karasu, S. (2021) *Berberis crataegina* DC. as a novel natural food colorant source: ultrasound-assisted extraction optimization using response surface methodology and thermal stability studies, *Food Sci. Technol*, Campinas, Ahead of Print.
- Demirci, S., & Özhatay, N. (2012). An ethnobotanical study in Kahramanmaraş (Turkey); wild plants used for medicinal purpose in Andirin, Kahramanmaraş. *Turk J Pharm Sci*, 9(1), 75-92.
- Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saracoğlu, İ. (2020) *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*. (4.Baskı) İstanbul Hayykitap.
- Demirezer, Ö.,(Ed) Ersöz, Saracoğlu, İ.(Ed)(2017) *FFD Monografıları, Bitkiler ve Etkileri*, İstanbul, Akademisyen Kitabevi.; [PDR.for.Herbal.Medicines.2nd.ed-1563633612-with-cover-page-v2.pdf](https://www.researchgate.net/publication/3563633612-with-cover-page-v2.pdf).
- Deng, Q. P., Wang, M. J., Zeng, X., Chen, G. G., Huang, R. Y. (2017). Effects of glycyrrhizin in a mouse model of lung adenocarcinoma. *Cellular Physiology and*

- Biochemistry: *International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 41(4), 1383–1392
- Deniz, L., Serteser, A., KARGIOĞLU, M. (2010). Uşak Üniversitesi ve yakın çevresindeki bazı bitkilerin mahalli adları ve etnobotanik özellikleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 10(1), 57-72
- Dennerstein, L., Lehert, P. & Burger, H. (2005). The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil. Steril.* 84, 174–180
- Depypere, H., Lademacher, C., Siddiqui, E., & Fraser, G. L. (2021). Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 30(7), 681-694
- Derakhshan, Z., Ferrante, M., Tadi, M., Ansari, F., Heydari, A., Hosseini, M. S., Conti, G. O., Sadrabad, E. K. (2018). Antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic extract of pomegranate peels, juice and seeds. *Food and chemical toxicology*, published for the British Industrial Biological Research Association, 114, 108–111. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.023
- Derkach, A. I., Komissarenko, N. F., Chernobai, V. T. (1987). Coumarins of the inflorescences of *Calendula officinalis* and *Helichrysum arenarium*. *Chemistry of natural compounds (USA)*; Asif M. 2015 Pharmacological activities and phytochemistry of various plants containing coumarin derivatives. *Current Sci Perspectives*; 1: 77-90
- DerMarderosian, A., Liberti, L., Beutler, J. A., Grauds, C., Tatro, D. S., Cirigliano, M., DeSilva Jr, D. (2005). Alfalfa. Review of natural products: Facts and comparisons. *Alphen aan den Rijn, the Netherlands: Wolters Kluwer Health*.
- Derogatis, L.R., et al., 2012. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med*, 9(4): p. 1074-85
- Deshmukh, AR, A, Kim BS 2019. Ultrasound Assisted Green Synthesis of Silver and Iron Oxide Nanoparticles Using Fenugreek Seed Extract and Their Enhanced Antibacterial and Antioxidant Activities. *Biomed Res Int. Apr* 8:1714358

- Deshpande, V., PV, W., 1976. Wood phenolics of *Morus* species: part V-Isolation of a new flavone, mulberranol and a novel phenol, alboctalol from *Morus alba*. *Indian J. Chem* 14B, 647–650
- Devi, M. M., Khomdram, K. P., Akham, S. (2008, October). Anti-convulsant activity of aqueous extract of *Portulaca oleracea* leaves in albino mice. In *Indian Journal of Pharmacology* (Vol. 40, pp. 135-135). A-108-109 KANARA BUSINESS CENTRE, GHAKTOPAR, MUMBAI, 400075, INDIA: MEDKNOW PUBLICATIONS.
- Devogelaer JP, Lecart C, Dupret P, De Nayer P, Nagant De Deuxchaisnes C, 1998. Long-term effects of percutaneous estradiol on bone loss and bone metabolism in postmenopausal hysterectomized women, *Maturitas* 28:243
- Dew, T.P. ve Williamson G. 2013; Controlled flax interventions for the improvement of menopausal symptoms and postmenopausal bone health: a systematic review. *Menopause (New York, N.Y.)*. 20(11): 1207-1215
- Dexter, D.F., Martin, K., Travis, L. 2014. Prehistoric Plant Use at Beaver Creek Rock Shelter, Southwestern Montana, USA. *Ethnobot Res Appl*, 12: 355-384.
- Dhananjaya, D. R., Vijay, K. S., Chandrashekar, G. P., Makhija, I. K., Shivakumara, S. (2011). Anxiolytic activity of ethanolic extract of *Trigonella foenum-graecum* seeds. *Archives of Applied Science Research*, 3(1), 91-95.
- Dhande, S. R. (2013). Anti-inflammatory and analgesic properties of the 50% ethanolic extract of *Cynodon dactylon*. *Int Res J Invent Pharm Sci*, 1, 8- 16.
- Dhar, S. K. (1995). Anti-fertility activity and hormonal profile of trans-anethole in rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 39, 63-63.
- Dhawan, K., Kumar, S., & Sharma, A. (2003). Aphrodisiac activity of methanol extract of leaves of *Passiflora incarnata* Linn. in mice. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(4), 401-403
- Dhingra, D., Parle, M., Kulkarni, S. K. (2004) Memory enhancing activity of *Glycyrrhiza glabra* in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 91(2-3), 361-365.

- Dhingra, D., Sharma, A. (2006). Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests. *Progress in Neuro-Psycho-pharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 449–454
- Dhouibi, R., Moalla, D., Ksouda, K., Ben Salem, M., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K.M., Affes, H., 2017. Screening of analgesic activity of Tunisian *Urtica dioica* and analysis of its major bioactive compounds by GCMS. *Arch. Physiol. Biochem.* 1e9 <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1402352>.
- Di Novella, R., Di Novella, N., De Martino, L., Mancini, E., De Feo, V. (2013). Traditional plant use in the national park of Cilento and Vallo Di Diano, Campania, Southern, Italy. *Journal of ethnopharmacology*, 145(1), 328-342.
- Di Viesti, V., Carnevale, G., Zavatti, M., Benelli, A., Zanolini, P. (2011). Increased sexual motivation in female rats treated with *Humulus lupulus* L. extract. *Journal of ethnopharmacology*, 134(2), 514-517.
- Diaz-Maroto, M.C., Hidalgo, I.J.D., Sanchez-Palomo, E., Perez-Coello, M.S., 2005. Volatile components and key odorants of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) Oil extracts obtained by simultaneous distillation–extraction and supercritical fluid extraction. *J. Agric. Food Chem.* 53, 5385–5389
- Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Labrie F. 1996; Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 150:43–50
- Diao, W. R., Hu, Q. P., Zhang, H., Xu, J. G. (2014). Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *Food control*, 35(1), 109-116
- Dias de Souza, K.Z., Castro Vale, F.B., Geber, S., (2016) Efficacy of *Tribulus terrestris* for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial Menopause: *The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 23, No. 11, pp. 1252-1256 DOI: 10.1097/GME.0000000000000766 by The North American Menopause Society.
- Dikmen, M., Ozturk, N., Ozturk, Y. (2011). The antioxidant potency of *Punica granatum* L. Fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. *Journal of Medicinal Food*, 14(12), 1638–1646

- Ding Z, Dai Y, Hao H, Pan R, Yao X, Wang Z (2009). Anti-Inflammatory Effects of Scopoletin and Underlying Mechanisms *Pharm. Biol.*, 46(12): 854-860
- Dingermann, T. (2007). *Herbal Medicines*. Von Joanne Barnes, Linda A. Anderson und J. David Philipson. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 36(6), 478–478. doi:10.1002/pauz.200790116
- Dixit Y, Kar A (2010) Protective role of three vegetable peels in alloxan induced *diabetes mellitus* in male mice. *Plant Foods Hum Nutr* 65(3):284–289)
- Dizavandi, F.R., Ghazanfarpour, M., Roozbeh, N., Kargarfard, L., Khadivzadeh, T., and Dashti, S. (2019) An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women *Post Reproductive Health*, Vol. 25(1) 11–20
- Docherty, J.J. Fu, M.M. Stiffler, B.S. Limperos R.J., Pokabla, C.M. DeLucia, A.L (1999) Resveratrol inhibition of herpes simplex virus replication, *Antiviral Research* 43 (3) 145–155.
- do Nascimento Magalhães, K., Guarniz, W. A. S., Sá, K. M., Freire, A. B., Monteiro, M. P., Nojosa, R. T., Bandeira, M. A. M. (2019). Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. *Journal of ethnopharmacology*, 237, 314-353.
- Dodin, S., Lemay, A., Jacques, H., Légaré, F., Forest, J. C., & Masse, B. (2005). The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1390-1397.
- Dog T, Powell K, Weisman S. 2003; Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause* 10:299–313.
- Doğan, G., & Bağcı, E. (2011). Elazığ’ın Bazı Yerleşim Alanlarında Halkın Geleneksel Ekolojik Bilgisine Dayanarak Kullandığı Bitkiler ve Etnobotanik Özellikleri. *Firat University Journal of Science*, 23(2).
- Dokras, A. (2008). Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders, R. Azziz, JE Nestler, D. Dewailly (Eds.), Humana Press, Totowa, NJ (2006), pp. 1-466

- Dolati, K., Rakhshandeh, H., Golestani, M., Forouzanfar, F., Sadeghnia, R., Sadeghnia, H. R. (2018). Inhibitory effects of *Apium graveolens* on xanthine oxidase activity and serum uric acid levels in hyperuricemic mice. *Preventiv Nutrition and Food Science*, 23(2), 127.
- Dolatkhahi, M., Dolatkhahi, A., Nejad, J. B. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants used in Arjan–Parishan protected area in Fars Province of Iran. *Avicenna journal of phytomedicine*, 4(6), 402.
- Dong, L. W., Wang, W. Y., Yue, Y. T., Li, M. (2005). Effects of flavones extracted from *Portulaca oleracea* on ability of hypoxia tolerance in mice and its mechanism. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese Integrative Medicine*, 3(6), 450-454.
- Dongare, V. R., Arvindekar, A. U., Magadum, C. S. (2010). Hypoglycemic effect of *Foeniculum vulgare* Mill. fruit on dexamethasone induced insulin resistance rats. *Insulin*, 25, 0-36
- Đorđević, A. S. (2015). Chemical composition of *Hypericum perforatum* L. essential oil. *Advanced technologies*, 4(1), 64-68.
- dos Santos Silva, F., Albuquerque, U. P., Júnior, L. M. C., da Silva Lima, A., do Nascimento, A. L. B., Monteiro, J. M. (2014). An ethnopharmacological assessment of the use of plants against parasitic diseases in humans and animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1332-1341.
- Douchi, T. et al. (2002). Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas* 42, 301–306
- Doukkali, Z., Boudida, H., Srfi, A., Taghzouti, K., Cherrah, Y., Alaoui, K., 2015. Anxiolytic plants in Morocco. Ethnobotanical and ethno-pharmacological study. *Phytothérapie* 13, 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10298-015-0921-z>.
- Draper, C. R., Edel, M. J., Dick, I. M., Randall, A. G., Martin, G. B., & Prince, R. L. (1997). Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *The Journal of nutrition*, 127(9), 1795-1799.
- Drewes, E.S., George, J., Khan, F. (2003) Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity, *Phytochemistry* 62: 1019–102.

- Drews, K., Seremak-Mrozikiewicz, A., Puk, E., Kaluba-Skotarczak, A., Malec, M., Kazikowska, A. (2007) Efficacy of standardized isoflavones extract (Soyfem) (52–104 mg/24 h) in moderate and medium-severe climacteric syndrome, *Ginekologia Polska* 78 (4) 307–311
- Drobiova, H., Thomson, M., Al-Qattan, K., Peltonen-Shalaby, R., Al-Amin, Z., Ali, M. 2011. Garlic increases antioxidant levels in diabetic and hypertensive rats determined by a modified peroxidase method. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 703049.
- Drogos, L. L. et al. (2013) Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 20, 10
- Drummond AE. 2006; Intraovarian actions of oestrogen. *Reproduction* 122: 215–226
- Dua A, Garg G, Mahajan R. Polyphenols, flavonoids and antimicrobial properties of methanolic extract of fennel (*Foeniculum vulgare* Miller). *Eur J Exp Biol* 2013;3(4):203-208
- Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleeidet O, Wickstrom E, 2000. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy, *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:292
- Duke, J. A. 1986. *Isthmian ethnobotanical dictionary*. Jodhpur, India. Scientific Publishers, — and E. S. Ayensu. 1985. *Medicinal Plants of China*. Algonac, Michigan Reference Publications.
- Dülger, B., Uğurlu, E., Gücin, F. (2002). *Vitex agnus-castus* L. (*Hayıt*) 'un Antimikrobiyal Aktivitesi, *Çev-Kor*, 11(45), 1-5.
- Duncan AM, Phipps WR, Coetze MS. 2003; Phytoestrogens: best practice. *Res Clin Endocrinol Metab* 17:253–71
- Duncan KL, Duncan MD, Alley MC, Sausville EA (1996) *Cucurbitacin* E-induced disruption of the actin and vimentin cytoskeleton in prostate carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 52(10):1553–1560
- Dundon, C. M. & Rellini, A. H. (2010). More than sexual function: predictors of sexual satisfaction in a sample of women age 40–70. *J. Sex. Med.* 7, 896–904

- Durak, I., Biri, H., Devrim, E., Sözen, S., Avcı, A. (2004). Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer biology therapy*, 3(9), 855-857.
- Durlinger, A L, Kramer, P, Karels, B, de Jong, Uilenbroek, F H, J T, Grootegeod, J A, et al., 1999; Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140: 5789- 96.
- Durlinger, A L, Grujters, M J, Kramer, P, Karels, B, Ingraham, H A, Nachtigal, M W, et al., 2002; Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 143: 1076- 84.),
- Durna, G., Ülbe, S., Dirik, G. 2020; Kadında Cinsel İşlev Bozukluğunun Tedavisinde Bilinçli Farkındalık Temelli Müdahaleler: Sistematik Bir Derleme Mindfulness-Based Interventions in the Treatment of Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 12(1):72-90).
- Dustberg S, Nishino Y, 1982, Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate, *Maturitas* 4:315
- Dutt, H. C., Bhagat, N., Pandita, S. (2015). Oral traditional knowledge on medicinal plants in jeopardy among Gaddi shepherds in hills of northwestern Himalaya, J&K, India. *Journal of ethnopharmacology*, 168, 337-348.
- Dutu LE, Istudor V, Loloïu T, Radulescu V. (2002). Research on polyphenolic compounds from *Medicago sativa* L. *Farmacia (Bucharest Romania)*, 50, 44–56
- Eastell, R. et al. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 29, 16069
- Eatemadnia, A., Ansari, S., Abedi, P., Najar, S. (2019). The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 45, 109-113.
- Ebrahimi, E., Shirali, S., Talaei, R. (2016). The protective effect of marigold hydroalcoholic extract in STZ-induced diabetic rats: evaluation of cardiac and pancreatic biomarkers in the serum. *Journal of Botany*, 2016
- Ebrahimi, E., Kheirollah, A., Mansouri, E., Babaahmadi-Rezaei, H., Mohammadzadeh, G. (2019). Effects of Hydroalcoholic Flower Extract of Marigold (*Calendula officinalis*) on the Biochemical and Histological Parameters in STZ-Induced Diabetic Rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 14(3), e55456

- Economou, G., Panagopoulos, G., Tarantilis, P., Kalivas, D., Kotoulas, V., Travlos, I.S., Polysiou, M., Karamanos, A., 2011. Variability in essential oil content and composition of *Origanum hirtum* L., *Origanum onites* L., *Coridothymus capitatus* (L.) and *Satureja thymbra* L. populations from the Greek island Ikaria. *Ind. Crops Prod.* 33, 236–241, <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.10.021>
- Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, et al. 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J Ethnopharmacol*; 82(2-3): 97-103
- Eddouks, M., Maghrani, M., Zeggwagh, N. A., Michel, J. B. (2005). Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 391-395
- Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.-L., Jouad, H., 2007. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.* 82, 97–103
- Eddouks, M., Ajebli, M., Hebi, M. (2017) Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in Daraa-Tafilalet region (Province of Errachidia), Morocco. *J Ethnopharmacol. Feb* 23;198:516-530. doi: 10.1016/j.jep.2016.12.017. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28003130.
- Efentakis, P., Rizakou, A., Christodoulou, E., Chatzianastasiou, A., López, M. G., León, R., ... Andreadou, I. (2017). Saffron (*Crocus sativus*) intake provides nutritional preconditioning against myocardial ischemia–reperfusion injury in Wild Type and ApoE (–/–) mice: Involvement of Nrf2 activation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(10), 919-929
- Efstratiou, E., Hussain, AI., Nigam., P.S, Moore., J.E., Ayub, M.A., Rao, J.R. 2012. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complement Ther Clin Pract.*; 18(3):173- 176.

- Eidi, A., Eidi, M., Esmaeili, E. (2006). Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 13(9-10), 624-629
- Eidi, A., Mortazavi, P., Moghadam, J.Z., Mardani, P.M., 2015. Hepatoprotective effects of *Portulaca oleracea* extract against CCl₄-induced damage in rats. *Pharm. Biol.* 53, 1042–1051.
- Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996; 25:149–53.
- El Haouari, M., Rosado, J.A., 2019. Phytochemical, anti-diabetic and cardiovascular properties of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*): a review. *Mini Rev. Med. Chem.* 19 (1), 63e71. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180924121528>. Review, 2019.
- El Khoudary, S. R. et al. (2015) Cardiovascular fat, menopause, and sex hormones in women: the SWAN cardiovascular fat ancillary study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 3304–3312
- El Khoudary, S. R. et al. (2016) Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *J. Clin. Lipidol.* 10, 962–969
- Elahi, R. K., Asl, S., Shahian, F. (2013). Study on the effects of various doses of *Tribulus terrestris* extract on epididymal sperm morphology and count in rat. *Glob Veterin*, 10(1), 13-7.
- Elansary, HO, Szopa, A, Kubica, P, Ekiert, H, Klimek-Szczykutowicz, M, El-Ansary, DO, Mahmoud, EA. 2020. Polyphenol Profile and Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Natural *Mentha × piperita* and *Mentha longifolia* Populations in Northern Saudi Arabia. *Processes*; 8(4):479. <https://doi.org/10.3390/pr8040479>
- El-Askary HI, Haggag MY, Abou-Hussein DR, Hussein SM. 2017 Phytochemical investigation of the lipoidal fraction of *Passiflora caerulea* L. grown in Egypt. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Mar 1;1(1): 1-5.
- Eldeighdye, S. M., Abdel-Khalek, T., Allam, H. (2016). The therapeutic effect of Purslane (*Portulaca oleracea*) extract on wound healing in diabetic albino rats. *World J Pharm Pharmaceut Sci*, 5(11), 1454-69.

- Elfalleh, W., Hannachi, H., Tlili, N., Yahia, Y., Nasri, N., Ferchichi, A. (2012). Total phenolic contents and antioxidant activities of pomegranate peel, seed, leaf and flower. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6, 4724-4730. 10.5897/JMPR11.995. DOI: 10.5897/JMPR11.995.
- El-Haggar, M., El-Hosseiny, L., Ghazy, N. M., El-Fiky, F. K., El-Hawiet, A. (2021). Phytochemical investigation, antimicrobial and cytotoxic activities of suspension cultures of *Lepidium sativum* L. *South African Journal of Botany*, 138, 500-505.) Gruenwald, J., (2000) PDR for Herbal Medicines, Second Edition Thomson PDR | ISBN: [1563633612](#) 858 pages
- Elhanafi, L., Benkhadda, Z.B., Rais, C., Houhou, M., Lebtar, S., Channo, A., Greche, H., 2020. Biochemical composition, antioxidant power and anti-inflammatory of Dehulled *Sesamum indicum* seeds and its coat fraction. *Jordan J. Biol. Sci.* 13, 289–294.
- El-Haroun, H., Soliman, M., El-Gawad, A. (2020). Comparative study on the possible protective effect of *Lepidium Sativum* versus Teriparatide in induced osteoporosis in adult male Guinea pigs. *Egyptian Journal of Histology*, 43(3), 931-947
- El-Hilaly, J., Hmamouchi, M., Lyoussi, B. (2003). Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3), 149-158
- Elizabeth AA, Josephine G, Muthiah NS and Muniappan M. 2014 Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of *Foeniculum vulgare*. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*; 5(2): 658-668
- El-kamali, H H and Mahioub S A (2009). Antibacterial activities of *Francoeuria crispa*, *Pulicaria undulate*, *Zizyphus spina-christi* and *Cucurbita pepo* against seven standard pathogenic bacteria. *Ethnobotany, Leaflets*, 13: 722-733
- Elkhalal, D., Alzaghabay, E., Attia, H., & Hamad, S. (2020). hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Origanum vulgare* against doxycycline toxicity. *Benha Veterinary Medical Journal*, 39(1), 85-90.
- Elkhayat, E.S., Ibrahim, S.R., Aziz, M.A., 2008. Portulene, a new diterpene from *Portulaca oleracea* L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 10, 1039–1043.

- Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan Rajab M. 2007; Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 16:487-492
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. 2008; Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 26:5022-5026.
- Elkins GE, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. 2013; Clinical hypnosis in the treatment of post-menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 20: 291-298.
- Elks J (14 November 2014). The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies. *Springer*. pp. 1024–. ISBN 978-1-4757-2085-3.
- Elmastas M, Ozturk L, Gokce I et al. Determination of Antioxidant activity of marshmallow flower (*Althaea officinalis* L.). *Analytical Letters* 2004; 37: 1859–1869
- El-Mokasabi, F. M., Al-Sanousi, M. F., El-Mabrouk, R. M. (2018). Taxonomy and ethnobotany of medicinal plants in eastern region of Libya. *J. Environ. Sci. Toxicol. Food Technol*, 12, 14-23.
- Elsabagh, S., Hartley, D. E., & File, S. E. (2005). Limited cognitive benefits in Stage+ 2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *Journal of Psychopharmacology*, 19(2), 173-181
- El-Saber Batiha, G., Beshbishy, A.M., Wasef, L.G., Elewa, Y.H.A., Al-Sagan, A.A., Abd El-Hack, M.E., Taha, A.E., Abd-Elhakim, Y.M., and Devkota, H.P., 2020a, Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review *Nutrients* 12, 873.
- El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., et al. (2020b) Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*, 10(3), 352. <https://doi.org/10.3390/biom10030352>
- ElSawy, N. A. (2019). Role of fenugreek seeds on both ovarian and vaginal cytology on rat's reproductive system: histological review. *AJRRU*, 2, 1e11.

- ElSawy, N. A., Mosa, O. F. (2021). The antiurolithic activity of *Origanum vulgare* on rats treated with ethylene glycol and ammonium chloride: Possible pharmacobiochemical and ultrastructure effects. *Current Urology*, 15(2), 119.
- Elshafie, H.S.; Armentano, M.F.; Carmosino, M.; Bufo, S.A.; De Feo, V.; Camele, I. 2017, Cytotoxic activity of *Origanum vulgare* L. on hepatocellular carcinoma cell line HepG2 and evaluation of its biological activity. *Molecules* 22, 1435.
- El-Shaibany, A., Molham, A. H., Al-Tahami, B., Al-Massarani, S. (2015). Anti-hyperglycaemic activity of *Tribulus terrestris* L aerial part extract in glucose-loaded normal rabbits. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(12), 2263-2268.
- El-Sherbini GM, Ibrahim KM, El Sherbiny ET, Abdel-Hady NM, Morsy TA., 2010; Efficacy of *Punica granatum* extract on *in-vitro* and *in-vivo* control of *Trichomonas vaginalis*. *J Egypt Soc Parasitol* 40:229-44
- Elswijk et al. (2004) isolated from the pomegranate oil steroidal estrogens (gtocopherol, 17-a- oestradiol, stigmasterol, β oestriol sitosterol and testosterone) and nonsteroidal compounds (compestrol, coumestrol
- EMA (2017) European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbous (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/allii-sativi-bulbus>).
- EMA, 2014, March. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. *European Medicines Agency*. EMA/HMPC/669738/2013.
- EMA/HMPC/136024/2012 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Community herbal monograph on *Cucurbita pepo* L., semen.; WHO monographs on selected medicinal plants Volume 4, 2009.
- Emami A, Fasihi SH, Mehregan I. (1969). *PDR for Herbal Medicines*, 4th ed. Tehran: Institute for the History of Islamic and Complementary Medicine. 1389.
- Emaminia, F., Rezaei, A., Badehnoosh, B., Ramezani, R., Shabani, M. (2020). The effects of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit on the sex hormone profile in menopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Ethnopharmacology*, 246, 112229.

- Eminağaoğlu, Ö., Göktürk, T., & AKYILDIRIM BEĞEN, H. A. Y. A. L. (2017). Traditional uses of medicinal plants and animals of Hatila Valley National Park, Artvin. *Biological Diversity and Conservation*, 10(3), 33-42.
- Emmanuel, N. Ethno medicines used for treatment of prostatic disease in Fouban, Cameroon. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, 2010; 4(11):793-805.
- Enayatifard, L., Mohebbati, R., Niazmand, S., Hosseini, M., Shafei, M. N. (2019). The standardized extract of *Nigella sativa* and its major ingredient, thymoquinone, ameliorates angiotensin II-induced hypertension in rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30(1), 51-58
- Eneh, F. U., Ugochukwu, G. C., Okoye, C. M. (2018). Effect of Ethanol Extract of *Cucurbita pepo* Leaves on the Lipid Profile of Wistar Albino Rats. *Asian Journal of Research in Biochemistry*, 2(4), 1-7
- Epperson, C. N., Sammel, M. D. & Freeman, E. W. (2013). Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 3829–3838
- Ercan, P., El, S. N. (2016). Inhibitory effects of chickpea and *Tribulus terrestris* on lipase, α -amylase and α -glucosidase. *Food Chemistry*, 205, 163-169.
- Erdoğan O, Süntar H, F. S. et al. (2009). Women have increased rates of cartilage loss and progression of cartilage defects at the knee than men: a gender study of adults without clinical knee osteoarthritis. *Menopause* 16, 666–670
- Erenler R, Sen O, Aksit H, et al. 2016; Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities. *J Sci Food Agric.* 96 :822-836
- Erkkola, R., Vervarcke, S., Vansteelandt, S., Rompotti, P., De Keukeleire, D., Heyerick, A. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine*, 17(6), 389-396.
- Eroglu, A.Y., Çakır, O., Sagdıç, M., and Dertli, E., (2020) Bioactive Characteristics of Wild *Berberis vulgaris* and *Berberis crataegina* Fruits *Hindawi Journal of Chemistry Volume*, Article ID 8908301, 9 pages

- Ertuğ, F. (2004). *Bodrum Yöresinde Halk Tıbbında Yararlanılan Bitkiler*. 14 Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (29–31 Mayıs, 2002, Eskişehir) Bildiri Kitabı, 76-93.
- Escribano, J., Alonso, G. L., Coca-Prados, M., Fernández, J. A. (1996). Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer letters*, 100(1-2), 23-30
- Eser, N., Yoldaş, A., Yigin, A., Yumusak, N., Bozkurt, A. S., Kokbas, U., & Aslan, M. (2020). The protective effect of *Ferula elaeochytris* on age-related erectile dysfunction. *Journal of ethnopharmacology*, 258, 112921;
- Esmaili-Mahani, S., Rezaeezadeh-Roukerd, M., Esmailpour, K., Abbasnejad, M., Rasoulia, B., Sheibani, V., Hajializadeh, Z. (2010). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 200-205.
- Etemad L, Heidari MR, Heidari M et al (2011) Investigation of *Hypericum perforatum* extract on convulsion induced by picrotoxin in mice. *Pak J Pharm Sci* 24(2):233–236
- Zingue1 S, Magne (2017) Ethanol-extracted Cameroonian propolis exerts estrogenic effects and alleviates hot flushes in ovariectomized Wistar rats CBBMC Complementary and Alternative Medicine 17:65 DOI 10.1186/s12906-017-1568-8
- Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(3), 254
- eto, C., Tuttolomondo, T., La Bella, S., Licata, M. (2013). Ethnobotanical study in the Madonie Regional Park (Central Sicily, Italy)—Medicinal use of wild shrub and herbaceous plant species. *Journal of ethnopharmacology*, 146(1), 90-112.
- European Union herbal monograph on *Calendula officinalis* L., flos EMA/HMPC/437450/2017
- Evans H, Howe P, Wong R. 2016;Clinical evaluation of effects of chronic resveratrol supplementation on cerebrovascular function, cognition, mood, physical function and general well-being in postmenopausal women: rationale and study design. *Nutrients* 8:150

- Evans H, Howe P, Wong R. 2017; Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* 9:27
- Evelyn, S. S., Chitra, V. (2019). Medicinal Plants for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Biomedical Pharmacology Journal*, 12(3), 1561.
- Everest, A., and Ozturk, E., (2005), Focusing on the ethnobotanical uses of plants in Mersin and Adana provinces (Turkey) *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 1:1-6 doi:10.1186/1746-4269-1-6
- Ewa, M., Piotr, P. (2014). Antifungal Activity of the Carrot Seed Oil and its Major Sesquiterpene Compounds. *Zeitschrift für Naturforschung C*.
- Eyduran, S. P., Ercisli, S., Akin, M., Beyhan, O., Geçer, M. K., Eyduran, E., & Erturk, Y. E. (2015). Organic acids, sugars, vitamin C, antioxidant capacity, and phenolic compounds in fruits of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry genotypes. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 88.
- Ezer, N., & Arisan, Ö. M. (2006). Folk medicines in Merzifon (Amasya, Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 30(3), 223-230.
- Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, Sances G, Costa A, Genazzani AR. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitaryadrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom Med*, 1994; 56(5):418–22.
- FÆSTE, C.K., (2010) Differentiating Cross-Reacting Allergens in the Immunological Analysis of Celery (*Apium graveolens*) by Mass Spectrometry, *JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL* VOL. 93, NO. 2.
- Fahami, F., Asali, Z., Aslani, A., Fathizadeh, N. (2010). A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 15(4), 202.
- Fahim, A. T., Abd-El Fattah, A. A., Agha, A. M., Gad, M. Z. (1995). Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacological research*, 31(1), 73-79.

- Fakari, F. R., Simbar, M., Nasab, M. B., Ghazanfarpour, M., Fakari, F. R. (2020). A Review of Pharmacological Treatments for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women in Iran. *Journal of Menopausal Medicine*, 26(2), 104.
- Fakhree, M.A.B. and Nazemiyeh, H. 2011. Are anthocyanins and flavanoids responsible for the blood pressure lowering effect and antiplatelet activity of *Morus nigra*. *BiomedicineInternational*, 2: 97-98.
- FALKENSTEIN E, NORMAN AW, AND WEHLING M. 2000. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2072–2075
- Fallah Huseini, H., Kianbakht, S. and Hoormand, M. (2013). Protective effects of *Vaccinium arctostaphylos* L., *Berberis thunbergii* var. *A.tropurpurea* chenault, *Elaeagnus angustifolia* L. and *Launaea acanthodes* (Boiss.) O. Kuntze against indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Medicinal Plants*, 12(47), 62- 69.
- Fanciulli, G., Delitala, A. & Delitala, G. 2009). Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for ‘rejuvenation’ with growth hormone. *Hum. Reprod. Update* 15, 341–358
- Fard, M.A., Shojaii, A., 2013. Efficacy of Iranian traditional medicine in the treatment of epilepsy. *Biomed. Res. Int.*, Article Number: 692751
- Farooq U, Khan A, Khan SS, et al. 2012. Isolation and structure determination of three new sesquiterpenoids from *Achillea millefolium*. *Z Naturforsch B Chem Sci* 67: 421–425.
- Faroughi, F.; Mohammad-Alizadeh Charandabi, S.; Javadzadeh, Y.; Mirghafourvand, M. 2018. Effects of garlic pill on blood glucose level in borderline gestational diabetes mellitus: A triple blind, randomized clinical trial. *Iran. Red. Crescent Med. J.*, 20, e60675
- Farrell VA, Harris M, Lohman TG, et al. 2009; Comparison between dietary assessment methods for determining associations between nutrient intakes and bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Diet Assoc* 109:899–904.
- Faruque, M. O., Feng, G., Khan, M. N. A., Barlow, J. W., Ankhi, U. R., Hu, S., Hu, X. (2019). Qualitative and quantitative ethnobotanical study of the Pangkhua

- community in Bilaichari Upazilla, Rangamati District, Bangladesh. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 15(1), 1-29.
- Farzaei, M. H., Z., Ardekani, M. R. S., Rahimi, R., Farzaei, F. (2013). Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *Journal of traditional Chinese medicine*, 33(6), 815-826.
- Farzaei, M. H., Abbasabadi, Z., Ardekani, M. R. S., Rahimi, R., Farzaei, F. (2013). Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *Journal of traditional Chinese medicine*, 33(6), 815-826.
- Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abbasabadi, Z., Rahimi, R. (2015). A comprehensive review on phytochemical and pharmacological aspects of *Elaeagnus angustifolia* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(11), 1467-1480.
- Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Ghobadi, A., Farzaei, F., Najafi, F. (2017). Pharmacological activity of *Mentha longifolia* and its phytoconstituents. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 37(5), 710-720.
- Fata, A., Rakhshandeh, H., Berenji, F., JALALIAN, F. A. (2006). Treatment of cutaneous leishmaniasis in murine model by alcoholic extract of *Berberis vulgaris*.
- Fatahian, A., Haftcheshmeh, S. M., Azhdari, S., Farshchi, H. K., Nikfar, B., Momtazi-Borojeni, A. A. (2020). Promising anti-atherosclerotic effect of *berberine*: evidence from *in vitro*, *in vivo*, and clinical studies. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 83-110.
- Fatehi, M., Rashidabady, T., and Fatehi-Hassanabad, Z. (2003). Effects of *Crocus sativus* petals' extract on rat blood pressure and on responses induced by electrical field stimulation in the rat isolated vas deferens and guinea-pig ileum. *J. Ethnopharmacol.* 84, 199–203
- Fatehi, M., Farifteh, F., Fatehi-Hassanabad, Z. (2004). Antispasmodic and hypotensive effects of *Ferula asafoetida* gum extract. *Journal of ethnopharmacology*, 91(2-3), 321-324
- Fatehi-Hassanabad, Z., Jafarzadeh, M., Tarhini, A., Fatehi, M. (2005). The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from *Berberis vulgaris* fruit on hypertensive rats. *Phytotherapy Research: An International Journal*

Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 19(3), 222-225

- Fatima, L., Sultana, A. (2017). Efficacy of *Tribulus terrestris* L.(fruits) in menopausal transition symptoms: A randomized placebo controlled study. *Advances in Integrative Medicine*, 4(2), 56-65.
- Fávaro, W.J., Cagnon, V.H., 2008. Immunolocalization of androgen and oestrogen receptors in the ventral lobe of rat (*Rattus norvegicus*) prostate after long-term treatment with ethanol and nicotine. *Int. J. Androl.* 31, 609-618.;
- Fayyazi Bordbar, M.R., GhorA., Motavasselian, M., (2018), Effects of a food product (based on *Daucus carota*) and education based on traditional Persian medicine on female sexual dysfunction: a randomized clinical trial, *Electronic Physician Volume: 10*, April <http://www.ephysician.ir> Issue: 4, Pages: 6577-6587, DOI: <http://dx.doi.org/10.19082/6577>.
- Fejes, S. Z., Blazovics, A., Lemberkovics, E., Petri, G., Szöke, E., Kery, A. (2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L.(Hoffm.) and *Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex AW Hill. *Phytotherapy Research*, 14(5), 362-365.
- Felson, D. T. (2009). Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 11, 203 Felson, D. T. (2009). Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 11, 203
- Fenwick, G. R., Lutomski, J., Nieman, C. (1990). Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L.—Composition, uses and analysis. *Food chemistry*, 38(2), 119-143.
- Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, et al. 2016; Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause* 23:792-798.
- Fernández E, Gallus S, La Vecchia C. 2006; Nutrition and cancer risk: an overview. *J Br Menopause Soc* 12:139–42
- Fernandez, E. C., Sandi, Y. E., Kokoska, L. (2003). Ethnobotanical inventory of medicinal plants used in the Bustillo Province of the Potosi Department, Bolivia. *Fitoterapia*, 74(4), 407-416.

- Ferreira, F. R. 2019. Phenolic composition and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties of hop (*Humulus lupulus* L.) seeds. *Industrial Crops and Products* 134:154–159
- Ferreres, F. García-Viguera C., Tomás-Lorente F., and Tomás-Barberán, F. A. “Hesperetin: a marker of the floral origin of citrus honey,” *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 61, no. 1, pp. 121–123, 1993
- Ferretti, M., Bertoni, L., Cavani, F., Benincasa, M., Sena, P., Carnevale, G., Palumbo, C. (2012). Structural and histomorphometric evaluations of ferutinin effects on the uterus of ovariectomized rats during osteoporosis treatment. *Life sciences*, 90(3-4), 161-168
- Feuerstein G. 2001. *The Yoga Tradition: Its History, Literature, Philosophy, and Practice*. 3rd ed. Prescott, AZ: Hohm Press
- Fierascu I, Ungureanu C, Avramescu SM, et al. 2015. In vitro antioxidant and antifungal properties of *Achillea millefolium* L. *Rom Biotech Lett* 20: 10626–10636
- Filicori, M, Santoro, N, Merriam, G R, and Crowley, W F, Jr., 1986; Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1136- 44
- Finkelstein, J. S. et al. (2008). Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 861–868
- Fizuli, B. K., Agababa, S. P., Shamistan, I. A., Yusub, A. R., Muchtar, I. J., Iqbal, A. R., Zair, G. G. (2022). The Effect of Saffron (*Crocus sativus* L. *Iridaceae*) Orally Administration on Blood Level of Sex Hormones in Rats. *Journal of Diseases and Medicinal Plants*, 8(2), 24-27.
- Flores-Ocelotl, M.R., Rosas-Murrieta, N.H., Moreno, D.A., Vallejo-Ruiz, V., ReyesLeyva, J., Domínguez, F., Santos-Lopez, G., 2018. *Taraxacum officinale* and *Urtica dioica* extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro. *BMC Complement Altern. Med.* 18 (1).
- Flower G, Fritz H, Balneaves LG, et al. 2014; Flax and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther.* 13:181–92

- Foadoddini, M., Javdani, H., Farahi, A., Hosseini, M. (2022). Therapeutic potential of *Ferula foetida* (Bunge) Regel on gastric ulcer model in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(8), 12147-12156.
- Fogle, R. H. et al. (2007). Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3040–3043
- Formelli F, Meneghini E, Cavadini E, et al. 2009; Plasma retinol and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:42–8.
- Freedman, R. R. & Roehrs, T. A. (2006) Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash induced sleep disturbance. *Menopause* 13, 576–583
- Freedman, R. R. (2005) Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am. J. Med.* 118, 124–130
- Freeman, E. W. et al. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 62–70
- Freeman, E. W. et al. (2007). Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet. Gynecol.* 110, 230–240
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R. & Kapoor, S. (2008) Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet. Gynecol.* 111, 127–136
- Freeman, E. W. (2015). Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population. *Womens Midlife Health* 1
- Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res* 2002; 62:3448–52.
- Fu, H. W., Zhang, L., Yi, T., Feng, Y. L., Tian, J. K. (2010). Two new guaiane-type sesquiterpenoids from the fruits of *Daucus carota* L. *Fitoterapia*, 81(5), 443-446.
- Fugh-Berman A. 2000; Herb–drug interactions. *Lancet* 355: 134–8.
- Fugh-Berman A, Bythrow J, 2007. Bioidentical hormones for menopausal hormone therapy: variation on a theme, *J Gen Intern Med* 22(7):1030

- Fuh, J. L., Wang, S. J., Lee, S. J., Lu, S. R. & Juang, K. D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 53, 447–453).
- Fuhrman, B., Aviram, M. (2001). Flavonoids protect LDL from Oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 12(1), 41–48
- Fuji, Y., Ohtsuki, T., Matsufuji, H., 2018a. Accumulation and Subcellular Localization of acteoside in sesame plants (*Sesamum indicum* L.). *ACS Omega* 3, 17287–1729
- Fujimoto VY, Klein NA, Battaglia DE, Bremner WJ, Soules MR. 1996; The anterior pituitary response to a gonadotropin releasing hormone challenge test in normal older reproductive-age women. *Fertil Steril* 65(3): 539–44.
- Fukai T, Satoh K, Nomura T, et al. 2003; Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. *Fitoterapia*. 74:624–629
- Fukui, H., Goto, K., Tabata, M. (1988). Two antimicrobial flavanones from the leaves of *Glycyrrhiza glabra*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 36(10), 4174–4176
- Furumoto, T., Iwata, M., Hasan, F.M.F., Fukui, H., 2003. Anthrasesamones from roots of *Sesamum indicum*. *Phytochemistry* 64, 863–866
- Fushiya S, Tamura T, Tashiro T, Nozoe S. (1984). Structure and synthesis of medicanine, a new amino acid from *Medicago sativa*. *Heterocycles*, 22, 1039–1040
- GA, M., SRM, I., HM, S. (2009). Phenolic constituents of *Cucurbita pepo* L. CV'eskandrani'[summer squash] flowers.
- Gadi, D., Bnouham, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., Bruel, A., Mekhfi, H. (2012). Flavonoids purified from parsley inhibit human blood platelet aggregation and adhesion to collagen under flow. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 9(1).
- Gairola, S., Sharma, J., Bedi, Y. S. (2014). A cross-cultural analysis of Jammu, Kashmir and Ladakh (India) medicinal plant use. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 925-986.

- Galeotti, N., Farzad, M., Bianchi, E., Ghelardini, C., 2014. PKC-Mediated potentiation of morphine analgesia by St. John's Wort in rodents and humans. *J. Pharmacol. Sci.* 124, 409–417.
- Galeotti, N., Vivoli, E., Bilia, A.R., Bergonzi, M.C., Bartolini, A., Ghelardini, C., 2010. A prolonged protein kinase C-mediated, opioid-related antinociceptive effect of St John's Wort in mice. *J. Pain* 11, 149–159
- Gamberini, M. T., Rodrigues, D. S., Rodrigues, D., Pontes, V. B. (2015). Effects of the aqueous extract of *Pimpinella anisum* L. seeds on exploratory activity and emotional behavior in rats using the open field and elevated plus maze tests. *Journal of ethnopharmacology*, 168, 45-49.
- Ganji V, Kuo J. 2008; Serum lipid responses to psyllium fiber: differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. *Nutr J* 7:22
- Gao, D., Li, Q., Fan, Y. (2010). Hypoglycemic effects and mechanisms of *Portulaca oleracea* L. in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(19), 1996-2003.
- Gao, Y., Islam, M. S., Tian, J., Lui, V. W. Y., Xiao, D. (2014). Inactivation of ATP citrate lyase by *Cucurbitacin B*: A bioactive compound from cucumber, inhibits prostate cancer growth. *Cancer letters*, 349(1), 15-25
- García Barriga, H. 1975. *Flora medicinal de Colombia*. Bogotá, D.E, Imprenta Nacional.
- García-Villalba, R., Larrosa, M., Possemiers, S., Tomás-Barberán, F. A., Espín, J. C. (2014). Bioavailability of phenolics from an oleuropein-rich olive (*Olea europaea*) leaf extract and its acute effect on plasma antioxidant status: Comparison between pre- and postmenopausal women. *European Journal of Nutrition*, 53(4), 1015-1027
- Garg, S. K., Sharma, N. D., Gupta, S. R. (1981). A new dihydrofurocoumarin from *Apium graveolens*. *Planta medica*, 43(11), 306-308
- Garg, V. K., Paliwal, S. K. (2011). Anticonvulsant activity of ethanolic extract of *Cynodon dactylon*. *J Der Pharmacia*, 2, 86-90
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, 2009; Vitamin. D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 19:468–83.

- Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Chapuy, M. C. & Delmas, P. D. (1996) Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 11, 337–349
- Garrido, M., Israel, A. (2006). Ferutinin stimulates nitric oxide synthase activity in median eminence of the rat. *Journal of ethnopharmacology*, 106(3), 327-332
- Gartoulla, P. et al. (2016). Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas* 87, 33–39
- Gaspard, U. (2009). Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 62, 362–365
- Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJBC, Zinaman MJ; 2009. for the Dyspareunia Study Group, A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women, *Menopause* 16:247
- Gaur, V., Bodhankar, S. L., Mohan, V., Thakurdesai, (2012). Antidepressant-like effect of 4-hydroxyisoleucine from *Trigonella foenum graecum* L. seeds in mice. *Biomedicine & Aging Pathology*, 2(3), 121-125.
- Gaur, V., Bodhankar, S.L., (2012), Antidepressant-like effect of 4-hydroxyisoleucine from *Trigonella foenum graecum* L. seeds in mice, [Biomedicine Aging Pathology Volume 2, Issue 3](#), July–September Pages 121-125.
- Gauthaman, K Adaikan, PG Prasad RN: Aphrodisiac properties of *Tribulus Terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sci*, 71(12), 1385-96 (2002)
- Gauthaman, K., Adaikan, P. G., Prasad, R. N. V. (2002). Aphrodisiac properties of *Tribulus Terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life sciences*, 71(12), 1385-1396.
- Gazová, A., Valaskova, S., Zufková, V., Castejon, A. M., Kyselovic, J. (2019). Clinical study of effectiveness and safety of CELcomplex ((R)) containing Cucurbita Pepo Seed extract and Flax and Casuarina on stress urinary incontinence in women. *J. Tradit. Complement. Med*, 9(2), 138-142.
- Gehm, B. D., McAndrews, J. M., Chien, P. Y., & Jameson, J. L. (1997). Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(25), 14138-14143.

- Geller S, Studee L. 2006; Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas* 55 (Suppl 1):3–13
- Geller, S.E.L. Studee / 2003; *Maturitas* 55S (2006) S3–S13 [31] Mahady GB. Is black cohosh estrogenic? *Nutr Rev* 61:183–6.
- Gemma V. Espí-López, Lucas Monzani, (2020) The beneficial effects of therapeutic craniofacial massage on quality of life, mental health and menopausal symptoms and body image: A randomized controlled clinical trial, *Complementary Therapies in Medicine* 51 1024152
- Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR. 2003; Longterm low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 80:1495–501
- Genazzani, A. R. et al. (2006). The European menopause survey 2005: women's perceptions on menopause and postmenopause hormone therapy. *Gynecol. Endocrinol.* 22, 369–375
- Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S. & Luisi, M. (2007) Estrogen, cognition and female ageing. *Hum. Reprod. Update* 13, 175–187
- Gentilli, M., Mazoit, J. X., Bouaziz, H., Fletcher, D., Casper, R. F., Benhamou, D., & Savouret, J. F. (2001). Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sciences*, 68(11), 1317-1321
- Georgieva L, Gadjalova A, Mihaylova D, Pavlov A. 2015. *Achillea millefolium* L. phytochemical profile and in vitro antioxidant activity. *Int Food Res J* 22: 1347–1352.
- Gerhauser, C., Alt, A., Heiss, E., Gamal-Eldeen, A., Klimo, K., Knauf, J., Becker, H. (2002). Cancer Chemopreventive Activity of Xanthohumol, a Natural Product Derived from Hop 1 Support for this work has been provided by Verein zur Förderung der Krebsforschung in Deutschland eV and by Wissenschaftsförderung der Deutschen Brauwirtschaft eV These data were presented, in part, at the 92nd annual meeting of the American Association of Cancer Research, March 24–28, 2001 in New Orleans, LA (64). 1. *Molecular cancer therapeutics*, 1(11), 959-969.

- Germ, M., Stibilj, V., Kreft, S., Gaberščik, A., & Kreft, I. (2010). Flavonoid, tannin and hypericin concentrations in the leaves of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) are affected by UV-B radiation levels. *Food Chemistry*, 122(3), 471-474.
- Geroushi, A., Auzi, A. A., Elhwuegi, A. S., Elzawam, F., Elsherif, A., Nahar, L., Sarker, S. D. (2011). Antiinflammatory sesquiterpenes from the root oil of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research*, 25(5), 774-777.
- Ghadrdoost, B., Vafaei, A. A., Rashidy-Pour, A., Hajisoltani, R., Bandegi, A. R., Motamedi, F., ... Pahlvan, S. (2011). Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *European Journal of Pharmacology*, 667(1-3), 222-229
- Ghaffari, P., Hosseininik, M., Afrasiabifar, A., Sadeghi, H., Hosseininik, A., Tabatabaei, S. M., Hosseini, N. (2020). The effect of Fennel seed powder on estradiol levels, menopausal symptoms, and sexual desire in postmenopausal women. *Menopause*, 27(11), 1281-1286.
- Gharib Naseri, M. K., Pilehvaran, A. A., Shamansouri, N. (2007). Investigating the spasmolytic activity of celery (*Apium Graveolens*) leaf hydroalcoholic extract on rat's ileum. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 11(3), 1-7.
- Ghasemi Pirbalouti, A., Momeni, M. Ve Bahmani, M. (2013) Ethnobotanical study of medicinal plants used by kurd tribe in Dehloran and Abdanan districts, Ilam province, IRAN *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 10(2):368-385 <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v10i2.24>.
- Ghasemi Pirbalouti, A., Fatahi Vanani, M., Craker, L., Shirmardi, H. (2014). Chemical composition and bioactivity of essential oils of *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum*. *Pharmaceutical biology*, 52(2), 175-181
- Ghasemi, S., Habibi, Z. (2014). A new dihydrofuranocoumarin from *Opopanax hispidus* (Friv.) Griseb. *Natural Product Research*, 28(21), 1808-1812.
- Ghazanfarpour M, Latifnejad Roudsari R, Treglia G, et al. (2015) Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: a

- systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol*; 35: 783–787.
- Ghazanfarpour M 2016. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review *Int J Reprod* 14315566
- Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R, et al. 2016; Effects of flaxseed and *Hypericum perforatum* on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed.* 6:273–83
- Ghazanfarpour, M., Mohammadzadeh, F., Shokrollahi, P., Khadivzadeh, T., Najaf Najafi, M., Hajirezaee, H., Afiat, M. (2018). Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) on symptoms of depression and anxiety in postmenopausal women: a double-blind randomised controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(1), 121-126
- Ghazanfarpour, M., Najafi, M. N., Sharghi, N. B., Mousavi, M. S., Babakhanian, M., Rakhshandeh, H. (2018). A double-blind, placebo-controlled trial of Fennel (*Foeniculum vulgare*) on menopausal symptoms: a high placebo response. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 19(3), 122.
- Ghazanfarpour, M., Shokrollahi, P., Khadivzadeh, T., Baharian Sharghi, N., Mirzaei Najmabadi, K., Babakhanian, M., Jafarian, A. H. (2017). Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Post reproductive health*, 23(4), 171-176.
- Gholamnezhad, Z., Keyhanmanesh, R., Boskabady, M. H. (2015). Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory aspects of *Nigella sativa* for its preventive and bronchodilatory effects on obstructive respiratory diseases: A review of basic and clinical evidence. *Journal of Functional Foods*, 17, 910-927
- Gholitabar, S., Roshan, V. D. (2013). Effect of treadmill exercise and *Ferula gummosa* on myocardial HSP72, vascular function, and antioxidant defenses in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and experimental hypertension*, 35(5), 347-354

- Ghorbani, A. (2005). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahra, north of Iran:(Part 1): General results. *Journal of ethnopharmacology*, 102(1), 58-68.
- Gibson, C. J., Thurston, R. C., El Khoudary, S. R., Sutton-Tyrrell, K. & Matthews, K. A. (2013). Body mass index following natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy. *Int. J. Obes.* 37, 809–813
- Gibson, C. J., Thurston, R. C. & Matthews, K. A. (2016) Cortisol dysregulation is associated with daily diaryreported hot flashes among midlife women. *Clin. Endocrinol.* 85, 645–651
- Gilani, A. H., Aziz, N., Khurram, I. M., Chaudhary, K. S., & Iqbal, A. (2001). Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds (Kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. *Journal of Pakistan Medical Association*, 51(3), 115
- Gilani, A. H., Rehman, N. U., Mehmood, M. H., & Alkharfy, K. M. (2013). Species differences in the antidiarrheal and antispasmodic activities of *Lepidium sativum* and insight into underlying mechanisms. *Phytotherapy Research*, 27(7), 1086-1094.
- Gilani, S.A., Qureshi, R.A., Gilani, S.J. 2006, Indigenous uses of some important ethnomedicinal herbs of Ayubia National Park, Abbottabad, Pakistan, *Ethnobot Leafl.*(1):32.
- Gilca, M Tiplica, GS., Salavastru,CM. 2018, Traditional and ethnobotanical dermatology practices in Romania and other Eastern European countries, *Clinics in Dermatology*, Volume36, Issue3, Pages 338-352, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.03.008>
- Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. 2002a; Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 87(5): 2297–302
- Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. 2002b; Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 87(5): 2290–6.

- Gipson, I K, Moccia, R, Spurr-Michaud, S, Argueso, P, Gargiulo, A R, Hill, J A, 3rd, et al. 2001; The Amount of MUC5B mucin in cervical mucus peaks at midcycle. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 594- 600.
- Gîrd, C.E.; Duțu, L.E.; Costea, T.; Nencu, I.; Popescu, M.L.; Tudorel, O.O. 2016. Preliminary research concerning the obtaining of herbal extracts with potential neuroprotective activity note I. Obtaining and characterization of a selective *Origanum vulgare* L. dry extract. *Farmacia (Bucharest, Rom.)*, 64, 680–687
- Gîrzu, M., Carnat, A., Privat, A. M., Fialip, J., Carnat, A. P., Lamaison, J. L. (1997). Sedative activity in mice of a hydroalcohol extract of *Hypericum perforatum* L. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Medical and Scientific Research on Plants and Plant Products*, 11(5), 395-397
- GISSI-Prevenzione Investigators. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*, 354(9177), 447-455.
- Glabgen, W. E., Wray, V., Strack, D., Metzger, J. W., Seitz, H. U. (1992). Anthocyanins from cell suspension cultures of *Daucus carota*. *Phytochemistry*, 31, 1593e1601
- Godavari, A., Amutha, K., & Moorthi, N. M. (2018). In-vitro hypoglycemic effect of *Foeniculum vulgare* Mill. Seeds on the carbohydrate hydrolysing enzymes, alpha-amylase and alpha-glucosidase. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(10), 4441-4445.
- Gogilashvili, L. M., Kemertelidze, E. P. (2000). Lectin from *Bryonia alba* roots. *Chemistry of natural compounds*, 36(4), 399-401
- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, et al. 2001; Factors associated with age natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 153(9): 865–74.).
- Gold, E.B. (2011) The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs *Obstet Gynecol Clin N Am* 38 425–440 doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.002
- Goldberg RM, Loprinzi CL, O’Fallon JR, Veeder MH, Miser MW, Mailliard JA, et al. 1994; Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 12:155–8

- Goldstein KM, Shepherd-Banigan M, Coeytaux RR, et al. 2017; Use of mindfulness, meditation and relaxation to treat vasomotor symptoms. *Climacteric*. 20:178-182.
- Golkar, P., Hadian, F., Koohi Dehkordi, M. (2019). Production of a new mucilage compound in *Lepidium sativum* callus by optimizing *in vitro* growth conditions. *Natural product research*, 33(1), 130-135
- Golmakani, N., Parnan Emamverdikhani, A., Zarifian, A., Sajadi Tabassi, S. A., & Hassanzadeh, M. (2019). Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *International Urogynecology Journal*, 30(5), 831-837.
- Gomaa, C. S., Elmoghazy, M. A., Halim, F. A., Elsayyad, A. E. (1978). Flavonoids and iridoids from *Vitex agnus castus* [drug plant]. *Planta Medica*. Gomathi, K., Akshaya, N., Srinaath, N., Moorthi, A., & Selvamurugan, N. (2020). Regulation of Runx2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation. *Life sciences*, 245, 117389
- Gómez-Caravaca, A. M. Gómez-Romero, D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, and A. Fernández-Gutiérrez, 2006. "Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 41, no. 4, pp. 1220–1234
- Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. 2000; Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 36 (suppl 4): S76–77
- Gonca, E., Kurt, Ç. (2015). Cardioprotective effect of Thymoquinone: A constituent of *Nigella sativa* L., against myocardial ischemia/reperfusion injury and ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 28(4)
- Gong G, Qin Y, Huang W, Zhou S, Wu X, Yang X, Zhao Y and Li D (2010). Protective effects of diosgenin in the hyperlipidemic rat model and in human vascular endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Chemico-Biological Interactions* 184(3):366-375.
- Gong, F., Li, F., Zhang, L., Li, J., Zhang, Z., Wang, G., 2009. Hypoglycemic effects of crude polysaccharide from purslane. *Int. J. Mol. Sci.* 10, 880–888.

- Gonny M, Bradesi P, Casanova J 2004 Identification of the components of the essential oil from wild corsican *Daucus carota* L. using ¹³C-NMR spectroscopy. *Flavour and Fragrance Journal* 19:424–433
- González-Tejero, M. R., Casares-Porcel, M., Sánchez-Rojas, C. P., Ramiro-Gutiérrez, J. M., Molero-Mesa, J., Pieroni, A., ElJohrig, S. (2008). Medicinal plants in the Mediterranean area: synthesis of the results of the project Rubia. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(2), 341-357
- González-Tejero, M.R., Casares-Porcel, M., Sánchez-Rojas, C.P., Ramiro-Gutiérrez, J.M., Molero-Mesa, J., Pieroni, A., Giusti, M.E., Censorii, E., de Pasquale, C., Della, A., Paraskeva-Hadijchambi, D., Hadjichambis, Page 24/41 A., Houmani, Z., El-Demerdash, M., El-Zayat, M., Hmamouchi, M., ElJohrig, S., 2008. Medicinal plants in the Mediterranean area: Synthesis of the results of the project Rubia. *J. Ethnopharmacol.* 116, 341–357.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.045>
- Görler, K., Oehlke, D., Soicke, H. (1985). Iridoidführung von *Vitex agnus-castus*. *Planta medica*, 51(06), 530-531.
- Gosden RG, Faddy MJ. 1994; Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis. *ExpGerontol* 29(3–4): 74
- Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N (2006) Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of Sprague-Dawley rats by pumpkin seed oil. *J Med Food* 9(2):284–286
- Gossell-Williams, M., Lyttle, K., Clarke, T., Gardner, M., Simon, O. (2008). Supplementation with pumpkin seed oil improves plasma lipid profile and cardiovascular outcomes of female non-ovariectomized and ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Phytotherapy Research*, 22(7), 873-877
- Goufo, P., Singh, R. K., Cortez, I. (2020). A reference list of phenolic compounds (including stilbenes) in grapevine (*Vitis vinifera* L.) roots, woods, canes, stems, and leaves. *Antioxidants*, 9(5), 398.)
- Gougeon, A, 1986; Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1: 81- 7.

- Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. 1994; Age-related changes of the population of human ovarian follicles: in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *BiolReprod* 50(3): 63.
- Gougeon A 1998; Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles Regula ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Maturitas* 30(2): 137–42.
- Gozuyesil, Ebru Muruvvet Baser(2016) The effect of foot reflexology applied to women aged between 40 and 60 on vasomotor complaints and quality of life, *Complementary Therapies in Clinical Practice* 24 78e85
- Gras, A., Parada, M., Rigat, M., Valles, J., Garnatje, T. (2018). Folk medicinal plant mixtures: establishing a protocol for further studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 214, 244-273.
- Grassi, D., Desideri, G., Ferri, C. (2010). Flavonoids: Antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients*, 2(8), 889–902
- Grauso, L., de Falco, B., Lanzotti, V., Motti, R. (2020). Stinging nettle, *Urtica dioica* L.: Botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 19(6), 1341-1377.
- Gray, A. M., & Flatt, P. R. (1997). Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne). *British Journal of Nutrition*, 78(2), 325-334.
- Green, R. & Santoro, N. (2009). Menopausal symptoms and ethnicity: the study of women's health across the nation. *Womens Health (Lond.)* 5, 127–133
- Greenblatt RB. 1943; Testosterone propionate pellet implantation in gynecic disorders. *JAMA* 121:17-24
- Greendale, G. A. et al. (2009) Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 72, 1850–1857
- Greendale, G. A., Derby, C. A. & Maki, P. M. (2011) Perimenopause and cognition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 38, 519–535
- Greenspan E. 1983; Ginseng and vaginal bleeding. *JAMA* 249:2018
- Griga, I. V. (1983). Effect of a summation agent from *Astragalus scicer* on the arterial pressure of animals. *Farm. Zh. Kiev* 38, 52–54 (*Int. Pharm. Abstr.* 23.07070

- Grishina, I., Fenton, A. & Sankaran-Walters, S. (2014). Gender differences, aging and hormonal status in mucosal injury and repair. *Aging Dis.* 5, 160–169
- Groothuis PG, Dassen HHNM, Romano A, Punyadeera C. 2007; Estrogen & the endometrium: Lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. *Hum Reprod Update* 13: 405–417
- Grube B, Walper A, Wheatley D. 1999; St. John's wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther* 16:177–86.
- Gruenwald, J., (2000) *PDR for Herbal Medicines*, Second Edition Thomson PDR | ISBN: [15633612](https://doi.org/10.1111/j.1563-3612.2000.00000.x) 858 pages
- Guarino, C., De Simone, L., Santoro, S. 2008. Ethnobotanical study of the Sannio area, Campania, southern Italy. *Ethnobot Res Appl*, 6:255-317.
- Guarrera P.M. , Savo, V., (2013) Perceived health properties of wild and cultivated food plants in local and popular traditions of Italy: A review, *Journal of Ethnopharmacology* 146 659–68.
- Guarrera, P. M., Forti, G., Marignoli, S. (2005). Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *Journal of ethnopharmacology*, 96(3), 429-444
- Guarrera, P. M. (2006) *Usi e tradizioni della flora Italiana. Medicina Popolare ed Etnobotanica*. Aracne, Rome
- Guarrera, P. M., Savo, V. (2013). Perceived health properties of wild and cultivated food plants in local and popular traditions of Italy: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 146(3), 659-680.
- Gudej J (1991). Flavonoids phenolic acids and coumarins from the roots of *A. officinalis*. *Planta Med.*, 57(3): 284-285.
- Gülçin I, Küfrevioğlu O I, Oktay M, Bu"yu"kokurog"lu ME (2004) Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol* 90:205–215. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.028>
- Gülçin, İ., Gören, A. C., Taslimi, P., Alwasel, S. H., Kılıc, O., & Bursal, E. (2020). Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of Anatolian pennyroyal

- (*Mentha pulegium*)-analysis of its polyphenol contents by LC-MS/MS. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 23, 101441.
- Gülçin, İ., Oktay, M., Kireççi, E., Küfrevioğlu, Ö. İ. (2003). Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food chemistry*, 83(3), 371-382
- Güler, B., Kümüştekin, G., Uğurlu, E. (2015). Contribution to the traditional uses of medicinal plants of Turgutlu (Manisa–Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 176, 102-108
- Güler, B., Manav, E., Uğurlu, E. (2015). Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 39-47.
- Gulluce, M., Sahin, F., Sokmen, M. Ü. N. E. V. V. E. R., Ozer, H., Daferera, D., Sokmen, A. T. A. L. A. Y., ... Ozkan, H. İ. C. A. B. İ. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of the essential oils and methanol extract from *Mentha longifolia* L. ssp. *longifolia*. *Food chemistry*, 103(4), 1449-1456
- Gülsoy S., Ozkan G., Ozkan K. (2011), Mineral Elements, Phenolics and Organic Acids of Leaves and Fruits from *Berberis crataegina* DC., *Asian Journal of Chemistry*; Vol. 23, No. 7 3071-3074.
- Güney, M., Oral, B., Karahanli, N., Mungan, T., Akdogan, M. (2006). The effect of *Mentha spicata* Labiatae on uterine tissue in rats. *Toxicology and industrial health*, 22(8), 343-348.
- Gupta BK, Nandra KS, Chopra AK. (1981). Chemical and mineral composition on different cuttings of lucerne (*Medicago sativa*). *J Res (Punjab Agricultural University)*, 18, 345–348
- Gupta RK, Jain DC, Thakur RS (1986) Minor steroidal sapogenins from fenugreek seeds, *Trigonella foenum-graecum*. *J Nat Prod* 49(6):1153. doi:10.1021/np50048a043;
- Gupta, R., Singh, M., Kumar, M., Kumar, S., Singh, S. P. (2014). Anti-osteoporotic effect of *Urtica dioica* on ovariectomised rat. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2(1), 1015.

- Gupta, V. K., Fatima, A., Faridi, U., Negi, A. S., Shanker, K., Kumar, J. K.,...Khanuja, S. P. S. (2008). Antimicrobial potential of *Glycyrrhiza glabra* roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(2), 377–380
- Gürbüz, I., Üstün, O., Yesilada, E., Sezik, E., Kutsal, O. (2003). Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 88(1), 93-97
- Gürdal, B., & Kültür, Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 113-126.
- Gutiérrez-Grijalva, E.P.; Picos-Salas, M.A.; Leyva-López, N.; Criollo-Mendoza, M.S.; Vazquez-Olivo, G.; Heredia, J.B. 2017. Flavonoids and phenolic acids from oregano: occurrence, biological activity and health benefits. *Plants*, 7, 2.
- Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburz K. 2003; Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 101:337–45
- Güzel Y, Güzelşemme M, Miski M. 2015; Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: A multicultural district in Hatay Province of Turkey. *J Ethnopharmacol*. 174: 118 – 152
- Hachul, H., Brandão, L. C., D'Almeida, V., Bittencourt, L. R. A., Baracat, E. C., & Tufik, S. (2011). Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause*, 18(2), 178-184
- Hackbert L, Heiman JR. 2002; Acute dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on sexual arousal in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 11:155–62
- Hadi, A., Arab, A., Ghaedi, E., Rafie, N., Miraghajani, M., Kafeshani, M. (2019). Barberry (*Berberis vulgaris* L.) is a safe approach for management of lipid parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 117-124.
- Hadizadeh, I., Peivastegan, B., Kolahi, M., 2009. Antifungal activity of nettle (*Urtica dioica* L.), colocynth (*Citrullus colocynthis* L. Schrad), oleander (*Nerium oleander* L.) and konar (*Ziziphus spina-christi* L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pak J Biol Sci Jan* 12 (1), 58e63.

- Haerifar, N., Vaezi, G., Samani, Z. G., Lak, S. S. (2020). The effect of *Vitex agnus castus* extract on the blood level of prolactin, sex hormones levels, and the histological effects on the endometrial tissue in hyperprolactinemic women. *Crescent J Med Biol Sci*, 7(4), 545-50.
- Hafizi, S., Abbassian, A., and Tabarrai, M., (2021), The Effect of *Jazar* Supplement on Quality of Life and Sexual Function in Postmenopausal Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine *Volume, Article ID 8854182*, 8 pages.
- Hage-Sleiman, R., Mroueh, M., Daher, C. F. (2011). Pharmacological evaluation of aqueous extract of *Althaea officinalis* flower grown in Lebanon. *Pharmaceutical biology*, 49(3), 327-333.
- Haghjoo, E., Shojaii, A., Parvizi, M.M. 2019. Efficacy of topical herbal remedies for insomnia in Iranian traditional medicine. *Phcog Res*; 11:188-91.
- Haidara K, Zamir L, Shi QW, Batist G. 2006. The flavonoid casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett* 242: 180–190
- Hajhashemi, M., Ghanbari, Z., Movahedi, M., Rafieian, M., Keivani, A., & Haghollahi, F. (2018). The effect of *Achillea millefolium* and *Hypericum perforatum* ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(1), 63-69.
- Hajhashemi, V., Klooshani, V., 2013. Antinociceptive and anti inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna J Phytomed* 3 (2).
- Haj-Husein, I., Tukan, S., Alkazaleh, F. (2016). The effect of marjoram (*Origanum majorana*) tea on the hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled pilot study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29(1), 105-111.
- Hajiaghamohammadi, A. A., Ziaee, A., Samimi, R. (2012). The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 26(9), 1381–1384
- Hajirahimkhan, A., Simmler, C., Yuan, Y., Anderson, J. R., Chen, S. N., Nikolić, D., Bolton, J. L. (2013). Evaluation of estrogenic activity of licorice species in

- comparison with hops used in botanicals for menopausal symptoms. *PloS one*, 8(7), e67947.
- Hakemi-Vala, M., Makhmor, M., Kobarfar, F., Kamalinejad, M., Heidary, M., Khoshnood, S. (2014). Investigation of antimicrobial effect of *Tribulus terrestris* L. against some gram positive and negative bacteria and candida spp. *Novelty Biomed*, 2(3), 85-90.
- Hakimi, S., Mohammad, A. 2005. Effect of Fenugreek seed on early menopausal symptoms *Pharm Sci* 200529
- Hale, G. E., Hitchcock, C. L., Williams, L. A., Vigna, Y. M. & Prior, J. C. (2003). Cyclicity of breast tenderness and night-time vasomotor symptoms in mid-life women: information collected using the Daily Perimenopause Diary. *Climacteric* 6, 128–139
- Hale, G. E., Hughes, C. L., Burger, H. G., Robertson, D. M. & Fraser, I. S. (2009). Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 16, 50–59.
- Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. 2000; Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85(5): 1794–800.
- Hall JE. (2004) Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 637–59
- Hall, J.E. ed. 2009, *Neuroendocrine control of the menstrual cycle*. 6 ed., ed. J.F.S.a.R.L. Barbieri. Vol. 1. Saunders Elsevier: Philadelphia. 139- 54.
- Hall JE, Endocrinology of the Menopause (2015), *Endocrinol Metab Clin North Am* . 2015 September; 44(3): 485–496. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.010;
- Halvorsen MB, Lambrecht LJ, 2009. Transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women, *Menopause* 16:132).
- Hamayun, M., Khan, S. A., Sohn, E. Y., and Lee, I.-J. (2006). Folk medicinal knowledge and conservation status of some economically valued medicinal plants of District Swat, Pakistan. *Lyonia* 11, 101–113. doi: 10.1300/ J044v12n04_02.

- Hamdan, A., Haji Idrus, R., Mokhtar, M. H. (2019). Effects of *Nigella sativa* on type-2 diabetes mellitus: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 16(24), 4911
- Hamel, Paul B. and Mary U. Chiltoskey, 1975, *Cherokee Plants and Their Uses -- A 400 Year History*, Sylva, N.C. Herald Publishing.,page51
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., Sohraby, M., Shahlari, N., Hamidpour, R. (2017). Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(1), 24-29.
- Hamissou, M., Smith, A. C., Carter Jr, R. E., Triplett II, J. K. (2013). Antioxidative properties of bitter gourd (*Momordica charantia*) and zucchini (*Cucurbita pepo*). *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 641-647
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. 1998; A doubleblind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *BJOG* 105: 904–11
- Hammes, S. R., & Levin, E. R. (2019). Impact of estrogens in males and androgens in females. *The Journal of clinical investigation*, 129(5), 1818-1826. <https://doi.org/10.1172/JCI125755>.
- Han, C.Y.; Ki, S.H.; Kim, Y.W.; Noh, K.; Lee da, Y.; Kang, B.; Ryu, J.H.; Jeon, R.; Kim, E.H.; Hwang, S.J.; et al. 2011. Ajoene, a stable garlic by-product, inhibits high fat diet-induced hepatic steatosis and oxidative injury through LKB1-dependent AMPK activation. *Antioxid. Redox Signal.*, 14, 187–202
- Han, M. İ., & Bulut, G. (2015). The folk-medicinal plants of Kadisehri (Yozgat-Turkey). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 84(2).
- Hanafy, D. M. M. M. (2018). *In vitro evaluation of extracts from Mentha species for potential treatment of Alzheimer's disease* (Doctoral dissertation, Charles Sturt University Wagga Wagga, NSW, Australia
- Hänsel, R., Wohlfart, R., Coper, H. (1980). Versuche, sedative hypnotische Wirkstoffe im Hopfen nachzuweisen, II/Narcotic Action of 2-Methyl-3-butene-2-ol

- Contained in the Exhalation of Hops. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 35(11-12), 1096-1097
- Hänsel, R., and Schulz, J. (1988) Desmethylxanthohumol: Isolierung aus Hopfen und Cyclisierung zu Flavanonen, *Archiv Pharm.* 321, 37–40.
- Hanumantappa, B.N., Ramesh, L., Umesh, M., 2014. Evaluation of potential Antifertility activity of total flavonoids, isolated from *Portulaca oleracea* L on female albino rats. *Int. J. PharmTech. Res.* 6, 783–793.
- Harborne, J. B., Williams, C.A. (1972). Flavonoid patterns in the fruits of the Umbelliferae. *Phytochemistry*, 11(5), 1741-1750
- Hardani, A., Afzalzadeh, M. R., Amirzargar, A., Mansouri, E., & Meamar, Z. (2015). Effects of aqueous extract of celery (*Apium graveolens* L.) leaves on spermatogenesis in healthy male rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(2), 113.
- Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatographytandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:408–15. doi: 10.1210/jc.2011-2134
- Hartley DE, Heinze L, Elsabagh S, File SE. 2003; Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with Ginkgo biloba. *Pharmacol Biochem Behav* 75:711–20
- Hasan, A.F.M.F., Begum, S., Furumoto, T., Fuku, H., 2000. A new chlorinated red naphthoquinone from roots of *Sesamum indicum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64, 873-874
- Hasanein, P. (2011). Glabridin as a major active isoflavan from *Glycyrrhiza glabra*(licorice) reverses learning and memory deficits in diabetic rats. *Acta Physiologica Hungarica*,98(2), 221–23
- Hashemzaei, M. A. H. M. O. U. D., Dousti, T., Tsarouhas, K., Bagheri, G., Nikolouzakis, T. K., Rezaee, R., Shakraki, J. (2020). Effect of umbelliprenin on blood pressure in high-fat diet hypertensive rats. *Farmacia*, 68(3), 447-452

- Hashmi, M. A., Khan, A., Hanif, M., Farooq, U., Perveen, S. (2015). Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Olea europaea* (olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Haşim, Ö. T. N. Ü., Hasan, A. K. A. N. (2020). Şanlıurfa'daki eczanelerde ve aktarlarda fitoterapi amaçlı satılan bitkiler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(4), 947-965.
- Hassan, H. A. (2012). Effect of garlic (*Allium sativum*) extract on lipid profile in Rats. *Diyala Journal For Pure Science*, 8(2)
- Hatziagapiou, K., Lambrou, G. I. (2018). The protective role of *Crocus sativus* L. (Saffron) against ischemia-reperfusion injury, hyperlipidemia and atherosclerosis: Nature opposing cardiovascular diseases. *Current Cardiology Reviews*, 14(4), 272–289.
- Hausen, B. M. (1988). *Allergiepflanzen-Pflanzenallergene: Handbuch u. Atlas d. allergie-induzierenden Wild-und Kulturpflanzen-Kontaktallergene*. Landsberg/München: Ecomed Verlagsgesellschaft mbH, 67-69.
- Hausen, B. M., J. Breuer, J. Weglewski, and G. Rücker. 1991. α -Peroxyachifolid and other new sensitizing sesquiterpene lactones from yarrow (*Achillea millefolium* L., Compositae). *Contact Dermatitis* 24:274–280.
- Hawas, U.W.; El-Desoky, S.K.; Kawashty, S.A.; Sharaf, M. 2008, Two new flavonoids from *Origanum vulgare*. *Nat. Prod. Res.* 22, 1540–1543.
- Hayashi, H., Hiraoka, N., Ikeshiro, Y., YAMAMOTO, H., YOSHIKAWA, T. (1998). Seasonal variation of glycyrrhizin and isoliquiritigenin glycosides in the root of *Glycyrrhiza glabra* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21(9), 987-989.
- Hayashi, H., Tamura, S., Chiba, R., Fujii, I., Yoshikawa, N., Fattokhov, I., Saidov, M. (2016). Field survey of *Glycyrrhiza* plants in Central Asia (4). Characterization of *G. glabra* and *G. bucharica* collected in Tajikistan. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 39(11), 1781–1786

- Hayat, K., Asim, M. R., Nawaz, M., Li, M., Zhang, L., Sun, N. (2011). Ameliorative effect of thymoquinone on ovalbumin-induced allergic conjunctivitis in Balb/c mice. *Current Eye Research*, 36(7), 591-598
- Hayduck, M. (1888) Über die bitteren und harzigen Bestandteile des Hopfens, *Wochenschrift für Brauerei* 5, 937–947
- Hayta, S., Polat, R., & Selvi, S. (2014). Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 154(3), 613-623
- He, Z., He, Y.J., Day, A.L., Simpkins, J.W., 2002. Proestrus levels of estradiol during transient global cerebral ischemia improves the histological outcome of the hippocampal CA1 region: Perfusion-dependent and-independent mechanisms. *J. Neurol. Sci.* 193, 79-87
- Heaney RP. 2008; Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 27:519–27; Reid IR, Bolland MJ. 2008; Calcium supplementation and vascular disease. *Climacteric* 11:280–6
- Heard-Davison A, Heiman JR, Kuffel S. 2007; Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs. placebo in postmenopausal women. *J Sex Med* 4:209-217
- Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ, 2009. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women, *Menopause* 16:132
- Heirati,D., Fatemeh,S ve Mehri, K, Roya and Mojab, Faraz and Sahranavard, Shamim and Nasiri, Maliheh and Ozgoli, Giti (2020) *Effect of Vitex agnus-castus plant on sexual function in women of reproductive age*. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility, 23 (4). pp. 62-74.
- Hekmatshoar, Y., Ozkan, T., Saadat, Y. R., Saadat, Y. R. (2021). Evidence for health-promoting properties of *Lepidium sativum* L.: an updated comprehensive review *Lepidium sativum* L.'nin sağlığı destekleyici özellikleri için kanıt: güncellenmiş kapsamlı bir derleme. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.07504
- Hellstrom AC, Muntzing J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012; 19:825-829

- Hennecke, J.,(2006), *Allergie und Schwingung*, 5.Auflage, Aachen, Astro Spiegel Verlag
- Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I, 1996. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging, *Am J Obstet Gynecol* 174:85
- Henriques Monteiro, E.M., ´ Apolin´ ario Chibli, L., Hitomi Yamamoto, C., Santana Pereira, M.C., Pinto Vilela, F.M., Pereira Rodarte, M., de Oliveira Pinto, M.A., da Henriques Amaral, M.P., Silva Silv´erio, M., de Matos Araújo, A.L.S., da Andr´e de Araújo, A.L., Del-Vechio-Vieira, G., de Sousa, O.V., 2014. Antinociceptive and antiinflammatory activities of the sesame oil and sesamin. *Nutrients* 6, 1931–1944. <https://doi.org/10.3390/nu6051931>.
- Henry, F., Piérard-Franchimont, C., Cauwenbergh, G. & Piérard, G. E. (1997). Age-related changes in facial skin contours and rheology. *J. Am. Geriatr. Soc.* 45, 220–222
- Heredia-Díaz, Y., García-Díaz, J., López-González, T., Chil-Nuñez, I., Arias-Ramos, D., Escalona-Arranz, J. C., Martínez-Figueroa, Y. (2018). An ethnobotanical survey of medicinal plants used by inhabitants of Holguín, Eastern Region, Cuba. *Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 17(2).
- Hernandez Munoz G, Pluchino S. 2003; Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 44(Suppl. 1): S59–65.
- Hernández-Saavedra, D., Pérez-Ramírez, I. F., Ramos Gómez, M., Mendoza-Díaz, S., Loarca-Pina, G., Reynoso-Camacho, R. (2016). Phytochemical characterization and effect of *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, and *Salvia officinalis* infusions on obesity-associated cardiovascular risk. *Medicinal Chemistry Research*, 25(1), 163-172.
- Herrick, J. W. (1977). *Iroquois Medical Botany*. State University of New York, Albany (Doctoral dissertation, PhD Thesis).
- Herskovitz, I. & Tosti, A. (2013). Female pattern hair loss. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 11, e986
- Hessami, K., Rahnavard, T., Hosseinkhani, A., Azima, S., Sayadi, M., (2021) Treatment of women’s sexual dysfunction using *Apium graveolens* L. Fruit (celery seed): A

- double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 264, 10 January, 113400
- Heydarirad, G., Choopani, R. (2014). "Dry Mouth" From the Perspective of Traditional Persian Medicine and Comparison with Current Management. *Journal of Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 20(2), 137–142. <https://doi.org/10.1177/2156587214558596>.
- Heyerick, A., Vervarcke, S., Depypere, H., Bracke, M., De Keukeleire, D. (2006). A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*, 54(2), 164-175
- Hidalgo-Mora, J. J., Cortés-Sierra, L., García-Pérez, M. Á., Tarín, J. J., & Cano, A. (2020). Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. The Logic for Olive Oil. *Nutrients*, 12(10), 3184.
- Hinneburg, I., Dorman, H. D., Hiltunen, R. (2006). Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food chemistry*, 97(1), 122-129.
- Hirahara, Y., Matsuda, K., Gao, W., Arvanitis, D.N., Kawata, M., Boggs, J.M., 2009. The localization and non-genomic function of the membrane-associated estrogen receptor in oligodendrocytes. *Glia*. 57, 153-165;
- Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. 1997; Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? *Fertil Steril* 168:981-6.
- Hishe, M., Asfaw, Z. 2014. Review paper review on ethnobotanical studies on traditional medicinal plants used to treat livestock and human ailments in tigray region, Ethiopia. *AJBSR*, 3: 8-36.
- Hoberg, Eva, et al. (1999) "Diterpenoids from the fruits of *Vitex agnus-castus*." *Phytochemistry* 52.8: 1555-1558.
- Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. 1998; An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 105:216-222
- Hodgson, T., & Braunstein, G. D. (2006). Physiological effects of androgens in women. In *Androgen Excess Disorders in Women* (pp. 49-62). Humana Press.

- Hoffmann, K. M., Beltrán, L., Ziemba, P. M., Hatt, H., Gisselmann, G.(2016). Potentiating effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on GABAA receptors. *Biochemistry and Biophysics Reports*,6, 197–202
- Hofte, A. J. P., van der Hoven, R. A. M., Fung S. Y., Verpoorte, R.,Tjaden, U. R., and van der Greef, J. (1998) Characterization of hopacids by liquid chromatography with negative electrospray ionization mass spectrometry, *J. Am. Soc. Brew. Chem.* 56, 118–122
- Hogade, M.G., Patil, K.S., Wadkar, G.H., Mathapati, S.S., Dhumal, P.B. (2010). Hepatoprotective activity of *Morus alba* (Linn.) leaves extract against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4, 731–734.
- Hojden, B. (1996). Medicinal plants – a rich source of mucilage. *Wiad. Ziel.*, 7(8): 14-16
- Holger Cramer, Wenbo Peng, (2018) Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis *Maturitas* 109 13–25
- Holick, M. F., Lamb, J. J., Lerman, R. H., Konda, V. R., Darland, G., Minich, D. M., Tripp, M. L. (2010). Hop rho iso-alpha acids, berberine, vitamin D3 and vitamin K1 favorably impact biomarkers of bone turnover in postmenopausal women in a 14-week trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28, 342–350. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0141-z>
- Holte A, 1992. Influences of natural menopause on health complaints: a prospective study of healthy Norwegian women, *Maturitas* 14:127
- Hong, J.H., Ahn, J.M., Choi, S.W., Rhee, S.J. (2004). The effects of mulberry fruit on the antioxidative defense systems and oxidative stress in the erythrocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutritional Sciences*, 7, 127–132
- Hong, Y. H., Wang, S. C., Hsu, C., Lin, B. F., Kuo, Y. H., & Huang, C. J. (2011). Phytoestrogenic compounds in alfalfa sprout (*Medicago sativa*) beyond coumestrol. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(1), 131-137.
- Hong, Y.K., Wu, H.T., Ma, T., Liu, W.J., He, X.J., 2009. Effects of *Glycyrrhiza glabra* polysaccharides on immune and antioxidant activities in high-fat mice. *International Journal of Biological Macromolecules* 45, 61–64

- Hongxing, Z., Nancai, Y., Guofu, H., Jianbo, S., Yanxia, W., Hanju, H., Hao, H. (2007). Neuroprotective effects of purslane herb aqueous extracts against D-galactose induced neurotoxicity. *Chemico-biological interactions*, 170(3), 145-152.
- Hopkins M, Androff L, Benninghoff A. 1988; Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 159:1121–1122
- Horn-Ross, P. L., John, E. M., Canchola, A. J., Stewart, S. L., & Lee, M. M. (2003). Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(15), 1158-1164
- Hoshyar, R., Mollaei, H. (2017). A comprehensive review on anticancer mechanisms of the main carotenoid of saffron, crocin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(11), 1419–1427
- Hoss, E., Kollipara, R., & Fabi, S. (2019). Noninvasive Vaginal Rejuvenation: Radiofrequency Devices. *Skinmed*, 17(6), 396-398
- Hossain, M. S., Sharfaraz, A., Dutta, A., Ahsan, A., Masud, M. A., Ahmed, I. A., ... & Ming, L. C. (2021). A review of ethnobotany, phytochemistry, antimicrobial pharmacology and toxicology of *Nigella sativa* L. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112182.
- Hosseini, M., Nargol Ahmady, M. A., Akbar, V. (2005). Effects of hydroalcoholic extract of *Anethum graveolens* [DILL] on plasma glucose and lipid levels in diabetes induced rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* ; 5 (2): 109-116
- Hosseini, E., Frozanfar, M., & Payehdar, A. (2013). The effect of hydroalcoholic extract of purslane on serum concentration of estradiol, progesterone, prolactin and gonadotropins in mature female rats. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 15(5).
- Hosseini-Rashidi, B., Nemati, M. (2017). Effects of *Vitex agnus-castus* extract on the secretory function of pituitary-gonadal axis and pregnancy rate in patients with premature ovarian aging (POA). *Journal of herbal medicine*, 10, 24-30.
- Hosseinzadeh, H., Younesi, H. M. (2002). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC pharmacology*, 2(1), 1-8

- Hosseinzadeh, H., Karimi, G.R. and Ameri, M. (2002) Effects of *Anethum graveolens* L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice, *BMC Pharmacol.* 2: 1–5
- Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., Namjo, N. (2003). Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 84(2-3), 275-278.
- Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. 2008; effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. *Phytomedicine* 15:491-5.
- Hosseinzadeh, H., Tafaghodi, M., Abedzadeh, S., Taghiabadi, E. (2014). Effect of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* L. seeds on milk production in rats. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 7(4), 211-216.
- Hozayen, W. G., El-Desouky, M. A., Soliman, H. A., Ahmed, R. R., Khaliefa, A. K. (2016). Antiosteoporotic effect of *Petroselinum crispum*, *Ocimum basilicum* and *Cichorium intybus* L. in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-11.
- Hsu CC, Kuo HC, Chang SY, Wu TC, Huang KE. 2011; The assessment of efficacy of *Dioscorea alata* for menopausal symptom treatment in Taiwanese women. *Climacteric*. 14:132-139
- Hsu, D.Z., Chen, K.T., Chien, S.P., Li, Y.H., Huang, B.M., Chuang, Y.C., Liu, M.Y., 2006. Sesame oil attenuates acute iron-induced lipid peroxidation-associated hepatic damage in mice. *Shock* 26, 625–630. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000232274.88354.8d>.
- Hu, K., Yao, X. (2002). Protodioscin (NSC-698 796): its spectrum of cytotoxicity against sixty human cancer cell lines in an anticancer drug screen panel. *Planta medica*, 68(04), 297-301.
- Huang, H.P., Chang, Y.C., Wu, C.H., Hung, C.N., Wang, C.J. (2011). Anthocyanin-rich Mulberry extract inhibit the gastric cancer cell growth in vitro and xenograft mice by inducing signals of p38/p53 and c-jun. *Food Chemistry*, 129, 1703–1709. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.035>

- Huang, S.C.-P. Zhang, K. Wang, G. Q. Li, and F.-L. Hu, 2014 “Recent advances in the chemical composition of propolis,” *Molecules*, vol. 19, no. 12, pp. 19610–19632
- Huber, R., Gminski, R., Tang, T., Weinert, T., Schulz, S., Linke-Cordes, M., Martin, I., Fischer, H. (2017). Pomegranate (*Punica granatum*) Seed Oil for Treating Menopausal Symptoms: An Individually Controlled Cohort Study. *Alternative therapies in health and medicine*, 23(2), 28–34.
- Hudec J, Burdova´ M, Kobida L et al (2007) Antioxidant capacity changes and phenolic profile of Echinacea purpurea, nettle (*Urtica dioica* L.), and dandelion (*Taraxacum officinale*) after application of polyamine and phenolic biosynthesis regulators. *J Agric Food Chem* 55:5689–5696. <https://doi.org/10.1021/jf070777c>.
- Hudson, P L, Douglas, I, Donahoe, P K, Cate, R L, Epstein, J, Pepinsky, R B, et al., 1990; An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 16- 22.
- Hugh S. Taylor, editor, Lubna Pal, editor, Emre Seli, editor *Speroffs Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*, 2020, Ninth edition ; Christensen A, Bentley GE, Cabrera R (2012).
- Hulley, S., et al., 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen /progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 280(7): p. 605-13.
- Hunter, M. S. et al. (2013) The International menopause study of climate, altitude, temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms. *Climacteric* 16, 8–16
- Huntley A, Ernst E. 2003; A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 10:465–476
- Huo, H. Z., Wang, B., Liang, Y. K., Bao, Y. Y., Gu, Y. (2011). Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCl₄-induced oxidative damage in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(10), 6529–6543
- Hurrell, J.A., Puentes, J.P., and Arenas, P.M., (2015) Medicinal plants with cholesterol-lowering effect marketed in the Buenos Aires-La Plata conurbation, Argentina: An Urban Ethnobotany study, *Ethnobiology and Conservation*, 4:7 (16 November 2015).

- Hurrell, J.A., Puentes, J.P. 2017. Plant species and products of the Traditional Chinese Phytotherapy in the Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. *Ethnobiol Conserv*, 6: 1-43.
- Hussain, A. A., Mohammed, A. A., Ibrahim, H. H., Abbas, A. H. (2009). Study the biological activities of *Tribulus terrestris* extracts. *World Acad Sci Eng Technol*, 57, 433-435.
- Hussain, K., Nisar, M.F., Majeed, A., Nawaz, K., Bhatti, K.H. 2010, Ethnomedicinal survey for important plants of Jalalpur Jattan, district Gujrat, Punjab, Pakistan, *Ethnobotanical Leaflets* 11.
- Hussain, M. J., Sarboot, A. K., Hussein, E. F. (2018). Histological study of celery aqueous seeds extract (*apium graveolens* l.) on ovaries in adult female rats. *Plant Archives*, 18(2), 2717-2722.
- Hussein, S., Dhabe, A., 2018. Ethnobotanical study of folk medicinal plants used by villagers in Hajjah district - Republic of Yemen. *J. Med. Plants Res. Studies* 6
- Hutchins AM, Martini MC, Olson BA, et al. 2001; Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 39:58–65
- Hwang, J. R., Cartron, A. M., Khachemoune, A. (2021). A review of *Nigella sativa* plant-based therapy in dermatology. *International Journal of Dermatology*, 60(12), e493-e499
- Iannicelli, J., Guariniello, J., Pitta Alvarez, S., & Escandon, A. S. (2018). *Traditional uses, conservation status and biotechnological advances for a group of aromatic/medicinal native plants from America= Usos tradicionales, estado de conservación y avances biotecnológicos para un grupo de plantas aromáticas/medicinales nativas de América*. Universidad de Santiago de Chile.
- Ibrahim, R. M., Hamdan, N. S., Mahmud, R., Imam, M. U., Saini, S. M., Rashid, S. N. A., Ismail, M. (2014). A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *Journal of translational medicine*, 12(1), 1-7
- IbrahimRM HamdanNS Protective Effects of *Nigella sativa* on Metabolic Syndrome in Menopausal Women2014412933

- Ibrar, M., Rauf, A., Hadda, T. B., Mubarak, M. S., Patel, S. (2015). Quantitative ethnobotanical survey of medicinal flora thriving in Malakand Pass Hills, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 169, 335-346.
- Idrus, R. B. H., Saim, A. B. (2019). *Olea europaea* and its constituents promote bone health by enhancing osteoblast differentiation and proliferation: a review. *Pharmacognosy Journal*, 11(1)
- Ielciu, I., Frédérich, M., Tits, M., Angenot, L., Păltinean, R., Cieciewicz, E., Crişan, G., Vlase, L., (2016) Review *Bryonia alba* L. and *Ecballium elaterium* (L.) a. rich. - two related species of the *cucurbitaceae* family with important pharmaceutical potential, *FARMACIA*, Vol. 64, 3 323
- Iglésias, J., Garnatje, T., (2013) Traditional and alternative natural therapeutic products used in the treatment of respiratory tract infectious diseases in the eastern Catalan Pyrenees (Iberian Peninsula); Montse Rigat, Joan Vallès, *Journal of Ethnopharmacology* 148 411–422, *Journal of Ethnopharmacology* 113 (2007) 363–381.
- Iizuka N, Miyamoto K, Okita K, Tangoku A, Hayashi H, Yosino S, Abe T, Morioka T, Hazama S, and Oka M (2000) Inhibitory effect of *Coptidis Rhizoma* and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Cancer Lett* 148 :19–25.
- Ijaz, F., Nawaz, H., Hanif, M. A., & Ferreira, P. M. P. (2020). Yarrow. In *Medicinal Plants of South Asia* (pp. 685-697). Elsevier.
- Ilhan, M., Ali, Z., Khan, I. A., Taştan, H., Akkol, E. K. (2019). Promising activity of *Anthemis austriaca* Jacq. on the endometriosis rat model and isolation of its active constituents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(6), 889-899.
- İlhan, M., Ali, Z., Khan, I.A., Tastan, H., Küpeli Akkol, E., (2020) Isolation and identification of triterpenes from *Anthemis austriaca* Jacq. through bioactivity-guided fractionation on polycystic ovary syndrome rat model Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature Archives of Gynecology and Obstetrics <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05493-7>.

- Ilker, U., Suleyman, B., Nurettin, Y., & Yunus, D. (2009). The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey. *Journal of Medicinal plants research*, 3(5), 345-367.
- Imai, M. A. Umezawa, J. Qin, K. Miyado, N. Yamakawa, and Y. Takahashi, "Molecular Alterations during Female Reproductive Aging: Can Aged Oocytes Remind Youth?" in INTECH Open Access Publisher, Croatia, 2012.
- Imade, O. V., Erinfoami, W. A., Ajadi, R. A., Abioja, M. O., Rahman, S. A., Smith, O. F., Gazal, O. S. (2018). Effects of *Lepidium sativum* supplementation on growth and gonadotropins secretion in ovariectomized, estrogen-implanted rabbits. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 7(4), 155.
- Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H. (2019). Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): a clinical review. *Phytotherapy Research*, 33(3), 504-523.
- Inamul H. (2004). Safety of medicinal plants. *Pakistan J Med Res*, 43, 1–8.; Michael, A., Francine, G., Matthias, H., (2007). Plants traditionally used in age related brain disorders—A survey of ethnobotanical literature. *J Ethnopharmacol*, 113, 363–381.
- Innocenti, L. G., Vegeto, E., Dall'Acqua, S., Ciana, P., Giorgettia, M., Agradi, E., Sozzi, A. Fico, G. Tome, F. (2007) In vitro estrogenic activity of *Achillea millefolium*, *Phytomedicine* 14 147–152.
- Ipek, E., Zeytinoglu, H., Okay, S., Tuylu, B. A., Kurkcuglu, M., Baser, K. H. C. (2005). Genotoxicity and antigenotoxicity of *Origanum* oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test. *Food Chemistry*, 93(3), 551-556.
- Iranshahi M, Kalategi F, Rezaee R, Shahverdi AR, Ito C, Furukawa H, Tokuda H, Itoigawa M (2008): Cancer chemopreventive activity of terpenoid coumarins from *Ferula* species. *Planta Med* 74: 147–150
- Iranshahi M, Masullo M, Asili A, Hamedzadeh A, Jahanbin B, Festa M. 2010. Sesquiterpene coumarins from *Ferula gumosa*. *J Nat Prod*. 73:1958–1962
- Iranshahy, M., Javadi, B., Iranshahi, M., Jahanbakhsh, S. P., Mahyari, S., Hassani, F. V., Karimi, G. (2017). A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Portulaca oleracea* L. *Journal of ethnopharmacology*, 205, 158-172.

- Iranshahi, M., Rezaee, R., Najafi, M. N., Haghbin, A., Kasaian, J. (2018). Cytotoxic activity of the genus *Ferula* (*Apiaceae*) and its bioactive constituents. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8(4), 296.
- Iriti, M., Faoro, F. (2006). Grape phytochemicals: a bouquet of old and new nutraceuticals for human health. *Medical hypotheses*, 67(4), 833-838
- Iriti, M., Rossoni, M., Faoro, F. (2006). Melatonin content in grape: myth or panacea?. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86(10), 1432-1438
- Ishtiaq, M., Mahmood, A., & Maqbool, M. (2015). Indigenous knowledge of medicinal plants from Sudhanoti district (AJK), Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 168, 201-207.
- Islam M.S., Samsuddin, S.B. 2013 Studies on nutritious distinct vegetable plants species mentioned in the Holy Qur'En and their folk medicinal importance. *Aust. J. Basic Appl. Sci.*,; 7(10): 455-466.
- Islam, R. M., Bell, R. J., Rizvi, F. & Davis, S. R. (2017). Vasomotor symptoms in women in Asia appear comparable with women in Western countries: a systematic review. *Menopause* 24, 1313–1322; Sriprasert, I. et al. (2017). An International menopause society study of vasomotor symptoms in Bangkok and Chiang Mai, Thailand. *Climacteric* 20, 171–177
- Itokawa H, Oshida Y, Ikuta A, Inatomi H, Ikegami S (1981) Flavonol glycosides from the fl owers of *Cucurbita pepo* . *Phytochemistry* 20(10):2421–2422
- Ivancheva S., Stantcheva B., (2000) Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria, *Journal of Ethnopharmacology* 69 165–172.
- Ivanovska, N., Philipov, S. (1996). Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *International journal of immunopharmacology*, 18(10), 553-561
- Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. 1998; Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 29:139-46
- Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. 2009; High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res* 29:221–8.

- Iweala, E.E.; Akubugwo, E.I.; Okeke, C.U. 2005. Effect of ethanolic extracts of *Allium sativum* Linn. *Liliaceae* on serum cholesterol and blood sugar levels of albino rabbits. *Plant Prod. Res. J.*, 9, 14–18
- Jabbour, H N, Kelly, R W, Fraser, H M, and Critchley, H O, Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17- 46.
- Jack, G. et al. (2016). Menopause in the workplace: what employers should be doing. *Maturitas* 85, 88–95
- Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. 2007; The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM* 100:185– 92.
- Jackson HA, Sheehan AH. 2005; Effect of vitamin A on fracture risk. *Ann Pharmacother* 39:2086–90.
- Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. 2001; Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2739–45.
- Jafari, B., Fatemi, S., Pashazadeh, M., Al-Snafi, A. E., Shariat, A. (2020). Antibacterial effects of *Thymus vulgaris*, *Mentha pulegium*, *Crocus sativus* and *Salvia officinalis* on pathogenic bacteria: A brief review study based on gram-positive and gram-negative bacteria. *Jorjani Biomedicine Journal*, 8(3), 58-74
- Jafari, B., Babazadeh, R., Salari, R., Jamali, J., Sadeghi, T. (2021). The effect of *Elaeagnus angustifolia* flower essence inhalation on dyspareunia and sexual satisfaction of women at reproductive age: A randomized clinical trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 24(4), 56-67.
- Jain, S., Jain, D. K., Balekar, N. (2012). *In-Vivo* Antioxidant activity of ethanolic extract of *Mentha pulegium* leaf against CCl₄ induced toxicity in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S737-S740.
- Jalalvand, F., Rezaei, A., Badehnoosh, B., Yaseri, M., Qorbani, M., Emaminia, F., Shabani, M. (2021). The Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. on the Thyroid-Stimulating Hormone, Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Prolactin and Cortisol Levels in Post-Menopausal Women: A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1670.

- James, H. (2014). On the Essential Oil Components from *Humulus lupulus* L. var. *neomexicanus* Nels. Cockerell. I. Contribution. *Zeitschrift für Naturforschung C*
- Jamila, F., Mostafa, E. (2014). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *Journal of ethnopharmacology*, 154(1), 76-87.
- Jana, S., Shekhawat, G. S. (2010a). *Anethum graveolens*: An Indian traditional medicinal herb and spice. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 179.
- Jana, S., Shekhawat, G. S. (2010b). Phytochemical analysis and antibacterial screening of *in vivo* and *in vitro* extracts of Indian medicinal herb: *Anethum graveolens*. *Research journal of medicinal Plant*, 4(4), 206-212.
- Janačković, P., Gavrilović, M., Savić, J., Marin, P.D., Dajić Stevanović, Z., (2019), Traditional knowledge on plant use from Negotin Krajina (Eastern Serbia): An ethnobotanical study *Indian Journal of Traditional Knowledge Vol 18 (1)*, January pp 25-33.
- Janiszowska, W., Michalski, W., Kasprzyk, Z. (1976). Polyprenyl quinones and α -tocopherol in *Calendula officinalis*. *Phytochemistry*, 15(1), 125-127
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M. & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass & distribution in 468 men & women aged 18–88yr. *J. Appl. Physiol.* 89, 81–88
- Janssen, I., Powell, L. H., Kazlauskaitė, R. & Dugan, S. A. (2010) Testosterone and visceral fat in midlife women: the study of women's health across the nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 18, 604–610
- Janssen, I., Powell, L. H., Jasielec, M. S. & Kazlauskaitė, R. 2015: Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obesity (Silver Spring)* 23, 488–494.
- Jaradat, N., Zaid, A. N. (2019). Herbal remedies used for the treatment of infertility in males and females by traditional healers in the rural areas of the West Bank/Palestine. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-12.
- Jarald, E. E., Joshi, S. B., Jain, D. C. (2008). Antidiabetic activity of aqueous extract and non polysaccharide fraction of *Cynodon dactylon* Pers.

- Jari, S., Popovic, Z., Macukanovi, M., Djurdjevic, J.L., Mijatovic, M., Karadzi, B., Mitrovic, M., Pavlovic, P., (2007) An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia) *Journal of Ethnopharmacology* 111 160–175.
- Jarić, S., Mačukanović-Jocić, M., Djurdjević, L., Mitrović, M., Kostić, O., Karadžić, B., Pavlović, P. (2015). An ethnobotanical survey of traditionally used plants on Suva planina mountain (south-eastern Serbia). *Journal of ethnopharmacology*, 175, 93-108
- Jarić, S., Popović, Z., Mačukanović-Jocić, M., Djurdjević, L., Mijatović, M., Karadžić, B., Mitrovic, M., Pavlović, P. (2007). An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *Journal of ethnopharmacology*, 111(1), 160-175.
- Abu-Irmaileh Jarry ve ark., (2003). Evidence for estrogen receptor beta selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Medica*, 69, 945-947.
- Jasicka-Misiak, I., Lipok, J., Nowakowska, E. M., Wieczorek, P.P., Młynarz, P., Kafarski, P. (2004). Antifungal activity of the carrot seed oil and its major sesquiterpene compounds. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(11-12), 791-796
- Jasim, A. H. D. H. H., & Hadi, A. S. T. (2019). Estimation of Total Phenolic Compounds, Essential Oils and Antibacterial Activity of Tannins and Glycosides Extracted from Rosemary (*Rosemarinus officinalis* L.) and Wild Mint (*Mentha longifolia* L.
- Jayne, C. J., Heard, M. J., Zubair, S., & Johnson, D. L. (2017). New developments in the treatment of hypoactive sexual desire disorder—a focus on flibanserin. *International Journal of Women's Health*, 9, 171.
- Jemal, A. (2015). *Evaluation of the diuretic activity of aqueous and 80% methanol extracts of Foeniculum vulgare Mill (Apiaceae) leaf in rats* (Doctoral dissertation, Addis Ababa University).
- Jeszka-Skowron, M., Flaczyk, E., Jeszka, J., Krejpcio, Z., Król, E., Buchowski, M.S. (2014). Mulberry leaf extract intake reduces hyperglycaemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats fed high-fat diet. *Journal of Functional Foods*, 8, 9–17. doi:10.1016/j.jff.2014.02.018

- Jiangsu NMC. 1986. Dictionary of Chinese herbal medicine. Jiangsu New Medical College, eds. Shanghai Science and Technology Press, Shanghai, China.; Yang, S.-L., Walters, T. W. (1992). Ethnobotany and the economic role of the cucurbitaceae of china. *Economic Botany*, 46(4), 349–367. doi:10.1007/bf02866506.
- Jin, Z., Kim, S., Cho, S., Kim, I. H., Han, D., Jin, Y. H. (2013). Potentiating effect of glabridin on GABAA receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons. *Planta Medica*, 79(15), 1408–1412
- Jindal, P., Kundal, I., Kalra, R., Sahdev, S. (2022). *Genitourinary Syndrome of Menopause*. In: Jindal, P., Malhotra, N., Joshi, S. (eds) *Aesthetic and Regenerative Gynecology*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-1743-0_26
- Jiofack, T., Fokunang, C., Guedje, N., Kemeuze, V. (2009). Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong valley forest in Cameroon. *African Journal of Pharmacy and pharmacology*, 3(4), 144-150.
- Jiofack, T., Fokunang, C., Guedje, N., Kemeuze, V., Fongnzossie, E., Nkongmeneck, B. A., Tsabang, N. (2010). Ethnobotanical uses of medicinal plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(3), 60-79.
- Jnaid Y, Yacoub R, Al-Biski F (2016) Antioxidant and antimicrobial activities of *Origanum vulgare* essential oil. *Int Food Res J* 23:1706–1710.
- Joffe, H., Massler, A. & Sharkey, K. M. (2010); Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin. Reprod. Med.* 28, 404–421
- Polo-Kantola, P. (2011). Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas* 68, 224–232
- Johannes, C.B., et al., 2009. Distressing sexual problems in United States women revisited: prevalence after accounting for depression. *J Clin Psychiatry*, 70(12): p. 1698- 706. 78
- Johnell, O., Gullberg, B., Allander, E. & Kanis, J. A. (1992). The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos. Int.* 2, 298–302

- Johnson AK, Johnson AJ, Barton D, Elkins GE. 2016; Hypnotic relaxation therapy and sexual function in postmenopausal women: results of a randomized controlled clinical trial. *Int J Clin Exp Hypn.* 64:213-224
- Johnson AW, Snook ME, Wiseman BR (2002). Green leaf chemistry of various turf grasses differentiation and resistance to fall Army worm. *Crop Sci.* 42:2004-2010
- Johnson, A., Roberts, L., & Elkins, G. (2019). Complementary and alternative medicine for menopause. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 24, 2515690X19829380.
- Johnson, A., Roberts, L., 2019, *Complementary and Alternative Medicine for Menopause Journal of Evidence-Based Integrative Medicine Volume 24: 1-14*, DOI:10.1177/2515690X19829380
- Johnston A, 1996. Estrogens—pharmacokinetics and pharmacodynamics with special reference to vaginal administration and the new estradiol formulation—Estring®, *Acta Obstet Gynecol Scand* 75(Suppl 163):16
- Joshi, H., Parle, M. (2006). Cholinergic basis of memory-strengthening effect of *Foeniculum vulgare* Linn. *Journal of medicinal food*, 9(3), 413-417
- Jouad, H., Haloui, M., Rhiouani, H., El Hilaly, J., Eddouks, M. (2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology*, 77(2-3), 175-182.
- Jovel, E. M., Cabanillas, J., Towers, G. N. (1996). An ethnobotanical study of the traditional medicine of the Mestizo people of Suni Mirano, Loreto, Peru. *Journal of ethnopharmacology*, 53(3), 149-156.
- Judzentiene, A. (2016). Atypical chemical profiles of wild yarrow (*Achillea millefolium* L.) essential oils. *Records of Natural Products*, 10(2), 262.
- Julene B. Samuels; Martin A. Garcia, 2019, Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO2 Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women, *Aesthetic Surgery Journal*, Vol 39(1) 83–93

- Jung, W. S., Chung, I. M., Kim, S. H., Kim, M. Y., Ahmad, A., Praveen, N. (2011). In vitro antioxidant activity, total phenolics and flavonoids from celery (*Apium graveolens*) leaves. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(32), 7022-7030
- Jurzysta M and Waller GR 1996; Antifungal and hemolytic activity of aerial parts of alfalfa (*Medicago*) species in relation to saponin composition. *Advance in Experimental Medicine and Biology*, 404: 565-574
- Kagan, R. Williams, R.S. Pan, K. Mirkin, S. Pickar, J.H. (2010) A randomized, placebo and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE) for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women, *Menopause* 17, 281–289
- Kain, D., Kumar, S., Suryavanshi, A., & Arya, A. (2020). Phytochemical analysis and antibacterial activity of *Achillea millefolium* L. *Medicinal Plants-International Journal of Phytomedicines and Related Industries*, 12(3), 457-462.
- Kakouri, E., Daferera, D., Paramithiotis, S., Astraka, K., Drosinos, E. H., Polissiou, M. G. (2017). *Crocus sativus* L. tepals: The natural source of antioxidant and antimicrobial factors. *Journal of applied research on medicinal and aromatic plants*, 4, 66-74.
- Kala, C. P. (2006). Preserving Ayurvedic herbal formulations by vaidyas: The traditional healers of the Uttaranchal Himalaya region in India.[Erratum: 2006 Aug-Oct, no. 71, p. 24.]. *HerbalGram*.
- KALANKAN, G., ÖZKAN, Z. C., & AKBULUT, S. (2015). Medicinal and aromatic wild plants and traditional usage of them in Mount Ida (Balıkesir/Turkey). *Journal of Applied Biological Sciences*, 9(3), 25-33.
- Kalyani, R. R. et al. (2009). The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4127–4135
- Kamani, M., Hosseini, E. S., Kashani, H. H., Atlasi, M. A., Nikzad, H. (2017). Protective Effect of *Lepidium sativum* Seed Extract on Histopathology and Morphology of Epididymis in Diabetic Rat Model. *International Journal of Morphology*, 35(2)

- Kamei, J., Nakamura, R., Ichiki, H., Kubo, M. (2003). Antitussive Principles of *Glycyrrhizae radix*, a main component of the Kampo preparations Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang). *European Journal of Pharmacology*, 469(1–3), 159–163
- Kamiloglu, S., Serali, O., Unal, N., and Capanoglu, E. (2013). Antioxidant activity and polyphenol composition of black mulberry (*Morus nigra* L.) products. *Journal of Berry Research*, 3(1), 41-51
- Kammhuber, K. (2006) Quercetin and kaempferol – Two flavonoids which are present in hops with positive properties for health, *Hopfenrundschau Int.* 2006/2007, 52–55
- Kanaley, J. A., Giannopoulou, I., Tillapaugh-Fay, G., Nappi, J. S. & Ploutz-Snyder, L. L. (2003). Racial differences in subcutaneous and visceral fat distribution in postmenopausal black and white women. *Metabolism* 52, 186–191;
- Kang H, Ansbacher R, Hammoud M. 2002; Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 79:195–207
- Kang, P., Kim, K. Y., Lee, H. S., Min, S. S., Seol, G. H. (2013). Anti-inflammatory effects of anethole in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Life sciences*, 93(24), 955-961
- Kang, S. Y., Sung, S. H., Park, J. H., Kim, Y. C. (1998). Hepatoprotective activity of scopoletin, a constituent of *Solanum lyratum*. *Archives of pharmacal research*, 21(6), 718-722.
- Kanter, M., Coskun, O., Budancamanak, M. (2005). Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, 11(42), 6684.
- Kaplan HS. 1969 Hypoactive sexual desire. *J Sex Marital Ther*; 3:3–9
- Kara, S. M., Acikgoz, M. A. (2018). Morphogenetic, Ontogenetic and Diurnal Variability in Antioxidant Activity, Total Phenol and Flavonoids of *Foeniculum vulgare* Miller var. *vulgare* Extracts. *YuzuncuYil University Journal of Agricultural Sciences*, 28, 96-101.
- Karageuzyan, K. G., Vartanyan, G. S., Agadjanov, M. I., Panossian, A. G., Hoult, J. R. S. (1998). Restoration of the disordered glucose-fatty acid cycle in alloxan-diabetic

- rats by trihydroxyoctadecadienoic acids from *Bryonia alba*, a native Armenian medicinal plant. *Planta medica*, 64(05), 417-422
- Karakaya, S., Polat, A., (2020) Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in Aziziye District (Erzurum, Turkey), *Turk J Pharm Sci* 17(2):211-220.
- Karaköse, M., Akbulut, S., ve Özkan, Z.C. (2019) Ethnobotanical study of medicinal plants in Torul district, Turkey, *Bangladesh J. Plant Taxon.* 26(1): 29–37.
- Karakose, S. E. F. A., Akbulut, S., & Ozkan, Z. (2019). Ethnobotanical study of medicinal plants in Torul district, Turkey. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy*, 26(1).
- Karaköse, M. (2022). An ethnobotanical study of medicinal plants in Güce district, north-eastern Turkey. *Plant Diversity*.
- Karakuş, A., & Yanikkerem, E. (2016). Klimakterik dönemde cinsel disfonksiyon: Female sexual function index (FSFI)-Kadın cinsel fonksiyon indeksi ile yapılan son 5 yıllık çalışmalar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 64-85.
- Kardaş, C. (2019). Muş'ta yabani bitkilerin halk hekimliğinde kullanılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 9(1), 85-96.
- Kargioğlu, M., Ceneci, S., Serteser, A., Konuk, M., & Vural, G. (2010). Traditional uses of wild plants in the middle Aegean region of Turkey. *Human Ecology*, 38(3), 429-450.
- Kargozar, R., Azizi, H., & Salari, R. (2017). A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electronic physician*, 9(11), 5826. DOI: <http://dx.doi.org/10.19082/582>)
- Kargozar, R., Salari, R., Jarahi, L., Yousefi, M., Pourhoseini, S. A., Sahebkar-Khorasani, M., Azizi, H. (2019). *Urtica dioica* in comparison with placebo and acupuncture: a new possibility for menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Complementary therapies in medicine*, 44, 166-173.
- Karimian, P., Kavooosi, G., Amirghofran, Z. (2013). Anti- inflammatory effect of *Mentha longifolia* in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: reduction of nitric oxide production through inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Journal of immunotoxicology*, 10(4), 393-400.

- Karioti A, Bilia AR (2010) Hypericins as potential leads for new therapeutics. *Int J Mol Sci* 11(2):562–594
- Karkhaneh, A., Ansari, M., Emamgholipour, S. & Rafiee, M. H. (2015). The effect of 17 β -estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 18, 894–901).
- Karnick, C.R., 1994. Pharmacopoeial Standards of Herbal Plants, vol.12. Sri Satguru Publications, Delhi, vol. 1, pp. 183–184, vol. 2, p. 67
- Karousou, R., Deirmentzoglou, S. (2011). The herbal market of Cyprus: Traditional links and cultural exchanges. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 191-203.
- Karuppagounder, S.S. J.T. Pinto, H. Xu, H.L. Chen, M.F. Beal, G.E. Gibson, (2009) Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease, *Neurochemistry International* 54 (2) 111–118
- Karvonen-Gutierrez, C. & Kim, C. (2016). Association of midlife changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare* 4, E42
- Kassem, I. A., Farghaly, A. A., Ghaly, N. S., Hassan, Z. M., & Nabil, M. (2020). Composition and Genoprotective Effect of the Flavonoidal Content of *Lepidium sativum* L. Methanolic Seed Extract against Cyclophosphamide-Induced DNA Damage in Mice. *Pharmacognosy Journal*, 12(1).
- Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, Chambon P (May 1990). (Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B". The EMBO Journal. 9 (5):1603–14. doi:10.1002/j.1460 2075.1990.tb08280.x. PMC 551856. PMID 2328727.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, et al. 2003; Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78: 965–78
- Katana, L. K. (2020). *Effectiveness of pomegranate punica granatum l. fruit extract on the sexual function in rats* (Doctoral dissertation, Egerton University).

- Katana, L. K., Maina, C. I., & Orenge, C. O. (2020). Aphrodisiac Activity of Pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit extract on the sexual function in rats. *Discovery Phytomedicine*, 7(2), 65-71.
- Katzenellenbogen, B.S., Choi, I., Delage-Mourroux, R., Ediger, T.R., Martini, P.G., Montano, M., Sun, J., Weis, K., Katzenellenbogen, J.A., 2000. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 74, 279-285;
- Kaup, S. R., Arunkumar, N., Bernhardt, L. K., Vasavi, R. G., Shetty, S. S., Pai, S. R., Arunkumar, B. (2011). Antihyperlipedemic activity of *Cynodon dactylon* extract in high-cholesterol diet fed Wistar rats. *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences*, 3(3-4), 98-102.
- Kaur, G. J., Arora, D. S. (2009). Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi*. *BMC complementary and alternative medicine*, 9(1), 1-10)
- Kaval, I., Behçet, L., & Cakilcioglu, U. (2014). Ethnobotanical study on medicinal plants in Geçitli and its surrounding (Hakkari-Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 171-184.
- Kaya, M., Ravikumara, P., Ilk, S., Muhtabaa, M., Akyuz, L., Labidi, J., Salaberria, A.M., Cakmak Y.S., Karaman Erkul, S., (2018) Production and characterization of chitosan based edible films from *Berberis crataegina*'s fruit extract and seed oil, *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 45 287–297
- Kayani, S., Ahmad, M., Zafar, M., Sultana, S., Khan, M. P. Z., Ashraf, M. A., Yaseen, G. (2014). Ethnobotanical uses of medicinal plants for respiratory disorders among the inhabitants of Gallies–Abbottabad, Northern Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 156, 47-60.
- Kayani, S., Ahmad, M., Sultana, S., Shinwari, Z.K., M., Zafar, Yaseen, G., Hussain, M., Bibi, T., (2015) Ethnobotany of medicinal plants among the communities of Alpine and Sub-alpine regions of Pakistan *Journal of Ethnopharmacology* 164 186–202.

- Kazemian, A., Sereshti, M., Forouzandeh, N., & Akbari, N. (2006). Effects of passion flower on hot flash in menopausal women supervised by Esfahan health centers, 2002. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 14(2).
- Keefer L, Blanchard EB. 2005; A behavioral group treatment program for menopausal hot flashes: results of a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 30:21-30.
- Kennedy SH, Rizvi S. 2009; Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 29:157–64
- Kerner, N. A. Roose, S. P. (2016) Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 496–508
- Keser S, Celik S, Turkoglu S, Yilmaz O, Turkoglu I. 2013. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content of water and ethanol extracts from *Achillea millefolium* L. *Turk J Pharm Sci* 10: 385–392
- Keskin C., Kaçar S. Fatty acid composition of root and shoot samples of some *Astragalus* L. (*Fabaceae*) taxa growing in the east and southeast of Turkey, *Turk J Biol*, 37, 122-128, 2013.
- Keskin, C.; Aktepe, N.; Yükselten, Y.; Sunguroglu, A.; Boğa, M. 2017, *In-vitro* antioxidant, cytotoxic, cholinesterase inhibitory activities and anti-genotoxic effects of *Hypericum retusum* Aucher flowers, fruits and seeds methanol extracts in human mononuclear leukocytes. *Iran. J. Pharm. Res.*, 16(1), 210-220. [PMID: 28496476]
- Keskin, I., Gunal, Y., Ayla, S., Kolbasi, B., Sakul, A., Kilic, U., ... Ozbek, H. (2017). Effects of *Foeniculum vulgare* essential oil compounds, fenchone and limonene, on experimental wound healing. *Biotechnic Histochemistry*, 92(4), 274-282.
- Kessler, R. C. et al. 2003 The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*. 289, 3095–3105
- Keukeleire, J. D., Ooms, G., Heyerick, A., Roland-Ruiz, I., Bockstaele, E. V., and Keukeleire, D. D. (2003) Formation and accumulation of α -Acids, β -Acids, desmethylxanthohumol, and xanthohumol during flowering of hops (*Humulus lupulus* L.), *J. Agric. Food Chem*. 51, 4436–4441

- Khadivzadeh, T., Najafi, M. N., Kargarfard, L., Ghazanfarpour, M., Dizavandi, F. R., Khorsand, I. (2018). Effect of fennel on the health status of menopausal women: a systematic and meta-analysis. *Journal of menopausal medicine*, 24(1), 67-74.
- Khalaj, A. (2018). The Effect of Hydroalcoholic Extract of *Elaeagnus angustifolia* Flower on Serum Level of Estrogen and Progesterone in Mature Female Rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 11(11), 41-48.
- Khalid B, Hamid S, Ashraf CM. 2005 Chemical Constituents of seed oils/meals of Pakistani Umbelliferae species as potential industrial raw material. *J Chem Soc Pak*; 27: 358-362.
- Khalid, K. A., Da Silva, J. T. (2012). Biology of *Calendula officinalis* Linn.: focus on pharmacology, biological activities and agronomic practices. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 6(1), 12-27.
- Khalid, N., Fawad, S. A., and Ahmed, I. (2011). Antimicrobial activity, phytochemical profile and trace minerals of black mulberry (*Morus nigra* L.) fresh juice. *Pak. J. Bot*, 43(6), 91-96
- Khalil, E. A. (2004). Antidiabetic effect of an aqueous extract of Pomegranate (*Punica granatum* L.) peels in normal and alloxan diabetic rats. *The Egyptian. Journal of Hospital Medicine*, 16(1), 92–99.
- Khan AU, Gilani AH. 2011. Blood pressure lowering, Cardiovascular inhibitory and bronchodilatory actions of *Achillea millefolium*. *Phytother Res* 25: 577–583
- Khan, A.; Bashir, S.; Khan, S.R.; Gilani, A.H. 2011, Antiuro lithic activity of *Origanum vulgare* is mediated through multiple pathways. *BMC Complement. Altern. Med.* 11, 96.
- Khan, M. A. U., Ashfaq, M. K., Zuberi, H. S., Mahmood, M. S., Gilani, A. H. (2003). The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(2), 183-186

- Khan, M. P. Z., Ahmad, M. (2015). Traditional preference of Wild Edible Fruits (WEFs) for digestive disorders (DDs) among the indigenous communities of Swat Valley-Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 174, 339-354
- Khan, S. U., Khan, A. U., Shah, A. U. H. A., Shah, S. M., Hussain, S., Ayaz, M. and Ayaz, S. (2016). Heavy metals content, phytochemical composition, antimicrobial and insecticidal evaluation of *Elaeagnus angustifolia*. *Toxicology and Industrial Health*, 32(1), 154-161
- Khanam, B., Begum, W., Tipu, F.A., Naim, M., 2020. Effect of Tukhme Khurfa (Purslane seeds) in abnormal uterine bleeding: A prospective study. *Adv. Integr. Med.* S221295881930494X. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.03.001>
- Khani, A., Asghari, J. (2012). Insecticide activity of essential oils of *Mentha longifolia*, *Pulicaria gnaphalodes* and *Achillea wilhelmsii* against two stored product pests, the flour beetle, *Tribolium castaneum*, and the cowpea weevil, *Callosobruchus maculatus*. *Journal of Insect Science*, 12(1).
- Khanna, A., John, F., (2020) Efficacy of a novel extract of fenugreek seeds in alleviating vasomotor symptoms and depression in perimenopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study, *J Food Biochem.* 00:e13507;
- Kharchoufa, L., Bouhrim, M., Bencheikh, N., Addi, M., Hano, C., Mechchate, H., Elachouri, M. (2021). Potential Toxicity of Medicinal Plants Inventoried in Northeastern Morocco: An Ethnobotanical Approach. *Plants*, 10(6), 1108. <https://doi.org/10.3390/plants10061108>.
- Khare, C.P. 2004 *Encyclopedia of Indian Medicinal Plants*. Germany, Springer-Verlag Publisher, pp 116-117
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. (1993). Indian Medicinal Plants. Vol. 2. Dehradun. *International book distributors*, 1991.
- Khatibi, S., Taban, Z. F., Roushandeh, A. M. (2017). In vitro evaluation of cytotoxic and antiproliferative effects of *Portulaca oleracea* ethanolic extract on HeLa cell line. *Gene, Cell and Tissue*, 4(1).
- Khelifi, D., Hayouni, E. A., Valentin, A., Cazaux, S., Moukarzel, B., Hamdi, M., Bouajila, J. (2013). LC–MS analysis, anticancer, antioxidant and antimalarial activities of *Cynodon dactylon* L. extracts. *Industrial crops and products*, 45, 240-247.

- Khokar, R., Hachani, K., Hasan, M., Othmani, F., Essam, M., Al Mamari, A., Khan, S. A. (2021). Anti-Alzheimer potential of a waste by-product (peel) of Omani pomegranate fruits: Quantification of phenolic compounds, in-vitro antioxidant, anti-cholinesterase and in-silico studies. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 38, 102223.
- Khoshbooi R, Hassan SA, Hamzah MSG, Baba MB. 2011, Effectiveness of group cognitive behavioral therapy on depression among Iranian women around menopause. *Aust J Basic Appl Sci*.5: 991-995.
- Kian, F. R., Bekhradi, R., Rahimi, R., Golzareh, P., Mehran, A. (2017). Evaluating the effect of fennel soft capsules on the quality of life and its different aspects in menopausal women: a randomized clinical trial. *Nursing Practice Today*, 4(2), 87-95.
- Kianitalaei, A., Qaraaty, M., Hamed, S., Akhlaghi, F., Behnampour, N., Feyzabadi, Z. (2021). Effect of Alcea on sexual function in postmenopausal women: a randomized, controlled clinical trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 23(11), 24-32.
- Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Roghani M (2016) *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-Hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 36(4):521–530
- Kikuchi, T., Takebayashi, M., Shinto, M., Yamada, T., Tanaka, R. (2013). Three new multiflorane-type triterpenes from pumpkin (*Cucurbita maxima*) seeds. *Molecules*, 18(5), 5568-5579
- Kikuchi, T., Ando, H., Maekawa, K. I., Arie, H., Yamada, T., Tanaka, R. (2015). Two new ent-kaurane-type diterpene glycosides from zucchini (*Cucurbita pepo* L.) seeds. *Fitoterapia*, 107, 69-76
- Kilibarda, V., Nanusević, N., Dogović, N., Ivanić, R., Savin, K. (1996). Content of the essential oil of the carrot and its antibacterial activity. *Die Pharmazie*, 51(10), 777-778.

- Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kusu E. *Fructus agni casti* and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynecol Obstet*, 2004; 85(3):292–3.
- Kim SY, Seo SK, Choi YM, et al. 2012; Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause*. 19:461-466
- Kim, H., Cha, K., Kim, D., Koo, N., & Oh, S. H. (2018). Ameliorating Effect of *Trigonella foenum-graecum* Seed Extract on Andropause Symptoms via Increased Testosterone. *Journal of The Korean Society of Food Science and Nutrition*.
- Kim, H.; Kim, S.W.; Seok, K.H.; Hwang, C.W.; Ahn, J.C.; Jin, J.O.; Kang, H.W. 2018, Hypericin-assisted photodynamic therapy against anaplastic thyroid cancer. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 24, 15-21
- Kim, S. H., Hong, J. H., Lee, J. E., Lee, Y. C. (2017). 18 β - Glycyrrhetic acid, the major bioactive component of *Glycyrrhizae radix*, attenuates airway inflammation by modulating Th2 cytokines, GATA-3, STAT6, and Foxp3 transcription factors in an asthmatic mouse model. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 52, 99–113
- Kim, Y. O., Lee, S. W., Na, S. W., Park, H. R., Son, E. S. (2015). Anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. on the LPS-induced RAW 264.7 cells. *Journal of Medicinal Plants Research*, 9(12), 407-411.
- Kim, Y., Choi, Y., Park, T. (2010). Hepatoprotective effect of oleuropein in mice: mechanisms uncovered by gene expression profiling. *Biotechnology journal*, 5(9), 950-960.
- Kim, Y., & Ilich, J. Z. (2011). Implications of dietary α -linolenic acid in bone health. *Nutrition*, 27(11-12), 1101-1107.
- King SR (9 November 2012). Neurosteroids and the Nervous System. Springer *Science & Business Media*. pp. 44–46. ISBN 978-1-4614-5559-2)
- King R, Whitehead M, 1986. Assessment of the potency of orally administered progestins in women, *Fertil Steril* 46:1062

- Kingsberg, S.A., Clayton, A.H., Pfaus, J.G. (2015). The Female Sexual Response: Current Models, Neurobiological Underpinnings and Agents Currently Approved or Under Investigation for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder. *CNS Drugs*, 29, 915-933.
- Kinoshita, T., Tamura, Y., Mizutani, K. (2005). The isolation and structure elucidation of minor isoflavonoids from licorice of *Glycyrrhiza glabra* origin. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 53(7), 847-849
- Kipkore, W., Wanjohi, B., Rono, H., Kigen, G. (2014). A study of the medicinal plants used by the Marakwet Community in Kenya. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 10(1), 1-22.
- Kiran, K., Asad, M., 2008. Wound healing activity of *sesamum indicum* L seed and oil in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 46, 777–782.
- Kizilerslan, Ç., & Özhatay, N. (2012). Wild plants used as medicinal purpose in the south part of İzmit (northwest Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 199-218.
- Kızıldaş, H., Bingöl, Z., Goren, A. H. M. E. T., Pinar, S., Alwasel, S., & Gülçin, İ. (2021a). LC-HRMS profiling of phytochemicals, antidiabetic, anticholinergic and antioxidant activities of evaporated ethanol extract of *Astragalus brachycalyx* Fischer. *Journal of Chemical Metrology*.
- Kızıldaş, H., GÖREN, A., Bingöl, Z., Alwasel, S., Gülçin, İ. (2021b). Anticholinergic, Antidiabetic and Antioxidant Activities of *Ferula orientalis* L. Determination of Its Polyphenol Contents by LC-HRMS. *Records of Natural Products*, 15(6)
- Kleijnen J, Knipschild P. 1992; Ginkgo biloba. *Lancet* 340: 1136–9.
- Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. 1997; Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ* 314:731–2.
- Klusa V, Germane S, Nöldner M et al (2001) Hypericum extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry* 34(1): S61–S69
- Knapczyk-Stwora, K., Durlej, M., Duda, M., Czernichowska-Ferreira, K., Tabecka-Lonczynska, A., Slomczynska, M., 2009. Expression of oestrogen receptor alpha and oestrogen receptor beta in the uterus of the pregnant swine. *Reprod. Domest. Anim*, in press;

- Knight, P G and Glister, C, 2006; TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132: 191- 206.
- Knobil E, Neill JD. 2006 *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* Vol. 2. Neil JD. (ed)Houston, TX: Gulf Professional Publishing; Rosenfeld CS, Wagner JS, Roberts RM, Lubahn DB. 2001;
- Knobloch, K., Paulini, H., Eley, C., Eley, J. H., Ziegler, E., Brandauer, H., ... Vostrowsky, O. (1982). On the essential oil components from *Humulus lupulus* L. Var. *neomexicanus* nels. cockerell. I. Contribution. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 37(7-8), 565-569
- Ko, F. N., Huang, T. F., Teng, C. M. (1991). Vasodilatory Action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1115(1), 69-74
- Koca, I., Ustun, N.S., Koca, A.F., Karadeniz, B. (2008). Chemical composition, antioxidant activity and anthocyanin profiles of purple mulberry (*Morus rubra*) fruits. *Journal of Food Agriculture and Environment*, 6, 39–42
- Koca, U., Süntar, I., Akkol, E. K., Yilmazer, D., Alper, M. (2011). Wound repair potential of *Olea europaea* L. leaf extracts revealed by in vivo experimental models and comparative evaluation of the extracts' antioxidant activity. *Journal of Medicinal Food*, 14(1-2), 140-146.
- Kocabas, Y.Z., Erol, A., Aktolun, O., Kahramanmaraş Medicinal Plants of Flora of KSU Avsar Campus (Kahramanmaras) and Surrounding Areas Aksaray, *J. Sci. Eng. Volume 1*, Issue 2, pp. 110-120 doi: 10.29002/asujse.306972.
- Köken, T., Koca, B., Özkurt, M., Erkasap, N., Kuş, G., Karalar, M. (2016). *Apium graveolens* extract inhibits cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor and induces apoptosis in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Journal of medicinal food*, 19(12), 1166-1171.
- Koldas S, Demirtas I, Ozen T et al (2015) Phytochemical screening, anticancer and antioxidant activities of *Origanum vulgare* L. ssp. *viride* (Boiss.) Hayek, a plant of traditional usage. *J Sci Food Agric* 95:786–798.

- Koliji, T., Keshavarz, Z., Zare, E., Mojab, F., Nasiri, M. (2020). A systematic review of herbal medicines to improve the sexual function of menopausal women. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 10(1), 51-60.
- Kolivand, A., Mousavi, S. M., Zakeri, M., Yavari, V., & Zanguee, N. (2020). Effects of Different Levels of Alfalfa (*Medicago sativa*) Extract on Hepatic Enzymes Performance and Serum Parameters in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Animal Biology*, 12(4), 57-69.
- Kolos, E. and E. Kolosné Pethés, (1956) *Hazai gyogynövényeink*, 2nd edition, Budapest, Tudományos és semeretterjeszto.
- Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. 2001; Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 4:144–50
- Konopa, J., Matuszkiewicz, A., Hrabowska, M., Onoszka, K. (1974). Cucurbitacines, cytotoxic and antitumor substances from *Bryonia alba* L. Part II: Biological studies. *Arzneimittel-forschung*, 24(11), 1741-1743.
- Konuri, A., Bhat, K. M., Rai, K. S., Gourishetti, K., Phaneendra, M. (2021). Supplementation of fenugreek with choline–docosahexaenoic acid attenuates menopause induced memory loss, BDNF and dendritic arborization in ovariectomized rats. *Anatomical science international*, 96(2), 197-211.
- Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Asadi-Samani, M., Ahangarpour, A., Noori Ahmad Abadi, M., Afrisham, R., Dashti, N. (2014). The effects of hydro-alcoholic extract of celery on lipid profile of rats fed a high fat diet. *Advances in Environmental Biology*, 8(9 SPEC), 325-330.
- Kopp ve Melzig. 2007b. *Achillea millefolium* L. s.l.—Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibitors? *Journal of Ethnopharmacology* 113:312–317
- Koppula, S., Kumar, H. (2013). *Foeniculum vulgare* Mill (*Umbelliferae*) attenuates stress and improves memory in wister rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 553-558

- Korkidakis, A. K., & Reid, R. L. (2017). Testosterone in women: measurement and therapeutic use. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(3), 124-130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.006>
- Korkmaz, M. (2014). Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(3), 60-80.
- Korkmaz, M. (2015) Kelkit (Gümüşhane) Aktarlarında Satılan Tıbbi Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(3),60-80. <https://dergipark.org.tr/en/pub/sdufenbed/issue/20805/222167>
- Korkmaz, M., & ALPASLAN, Z. (2014). Ergen Dağı Erzincan-Türkiye'nin etnobotanik özellikleri. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 1(3), 1-31
- Korkmaz, M., & Karakuş, S. (2015). Traditional uses of medicinal plants of Üzümlü district, Erzincan, Turkey. *Pak J Bot*, 47(1), 125-134.
- Korkmaz, M., Karakuş, S., Özçelik, H., Selvi, S. (2016). An ethnobotanical study on medicinal plants in Erzincan, Turkey, [*IJTK Vol.15\(2\) \[April\]*](#)
- Kosalec, I., Pepeljnjak, S., KUŠTRAK, D. (2005). Antifungal activity of fluid extract and essential oil from anise fruits (*Pimpinella anisum* L., *Apiaceae*). *Acta Pharmaceutica*, 55(4), 377-385
- Koşar, M. (2014). *Türkiye'De yetişen Berberis L. türlerinin Alkaloidleri* (Doctoral dissertation, Anadolu University (Turkey))
- Kostova, I., Dinchev, D. (2005). Saponins in *Tribulus terrestris*—chemistry and bioactivity. *Phytochemistry reviews*, 4(2), 111-137.
- Kothari, S. (2021). Evaluation of antianxiety and antidepressant activity of aqueous extract of *Cynodon dactylon* (Doob grass) in Swiss albino mice. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 15(2).
- Kozan, E., Küpeli, E., Yesilada, E. (2006). Evaluation of some plants used in Turkish folk medicine against parasitic infections for their *in vivo* anthelmintic activity. *Journal of ethnopharmacology*, 108(2), 211-216.

- Kozłowska M, Laudy AE, Starosciak BJ. 2010; Antimicrobial and antiprotozoal effect of sweet marjoram (*Origanum majorana* L.). *Acta Sci Pol Hortorum Cultus*. 9:133-141.
- KP, S. G., CM, M., Kumar, V. (2009). Study on the diuretic activity of *Cynodon dactylon* root stalk extract in albino rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2(2), 338-340
- Kraus R, Spiteller G (1990) Phenolic compounds from roots of *Urtica dioica*. *Phytochemistry* 29:1653–1659. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)80140-C](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)80140-C).
- Kraus R, Spiteller G (1991a) Terpene diols and terpene diol glucosides from roots of *Urtica dioica*. *Phytochemistry* 30:1203–1206. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)95202-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)95202-6)
- Kraus R, Spiteller G (1991b) Ceramides from *Urtica dioica* roots. *Liebigs Ann der Chemie* 1991:125–128. <https://doi.org/10.1002/jlac.199119910123>.
- Krausse, R., Bielenberg, J., Blaschek, W., Ullmann, U. (2004). In vitro anti-Helicobacter pylori activity of extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(1), 243–246
- Krauze-Baranowska, M., Cisowski, W. (1992). C-glucosides of apigenin from *Bryonia alba* L. *Pol J Chem*, 66, 951-957
- Krauze-Baranowska, M., Cisowski, W. (1995). Flavone C-glycosides from *Bryonia alba* and *B. dioica*. *Phytochemistry*, 39(3), 727-729.
- Kravitz, H. M. et al. (2015) An actigraphy study of sleep and pain in midlife women: the study of women's health across the nation sleep study. *Menopause* 22, 710–718
- Krebs E E, Ensrud K E, MacDonald R et al 2004; Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 104: 824–36
- Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Grobbee, D. E., De Haan, E. H., Aleman, A., & Van Der Schouw, Y. T. (2007). Dietary phytoestrogen intake and cognitive function in older women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(5), 556-562.
- Kreydiyyeh, S. I., Usta, J., Kaouk, I., Al-Sadi, R. (2001). The mechanism underlying the laxative properties of parsley extract. *Phytomedicine*, 8(5), 382-388.

- Kreydiyyeh, S. I., Usta, J. (2002). Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *Journal of ethnopharmacology*, 79(3), 353-357.
- Krohn PL. Review lectures on senescence. II. Heterochronic transplantation in the study of ageing. *Proc R S Lond B Biol Sci* 1962. December 18; 157: 128–47.
- Kronenberg F, Fugh-Berman 2002; A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 137: 805–813
- Küçükaslan, İ, Kaya, D. 2015; Östrojen ve zayıf östrojenler Türkiye Klinikleri *J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*. 1(2):87-92.
- Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. 1996; Cloning a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925–30
- Kuiper, G. G., Lemmen, J. G., Carlsson, B. O., Corton, J. C., Safe, S. H., Van Der Saag, P. T., ... & Gustafsson, J. A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*, 139(10), 4252-4263.
- Kuiper, G.G., Shughrue, P.J., Merchenthaler, I., Gustafsson, J.A., 1998. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front. Neuroendocrinol.* 19, 253-286.;
- Kujawska, M., and Svanberg, I., (2019) From medicinal plant to noxious weed: *Bryonia alba* L. (*Cucurbitaceae*) in northern and eastern Europe, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 15:22.
- Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 111(2), 341-364.
- Kumar A, Singh A (2007) Protective effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) extract on 72-h sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and oxidative damage in mice. *Planta Med* 73(13):1358–1364
- Kumar G, P., Gupta, S., Murugan M, P., Bala Singh, S. (2009). Ethnobotanical studies of Nubra Valley-A cold arid zone of Himalaya. *Ethnobotanical leaflets*, 2009(6), 9.

- Kumar P, Kale RK, McLean P, Baquer NZ (2012). Antidiabetic and neuroprotective effects of *Trigonella foenum-graecum* seed powder in diabetic rat brain. *Prague Medical Report* 113(1):33-43
- Kumar A et al. 2018; Estradiol: A Steroid with Multiple Facets ... *Horm Metab Res* 50:
- Kumar V, Tomar V, Ranade SA, Yadav HK, M. S. 2020; Phytochemical, antioxidant investigations and fatty acid composition of *Lepidium sativum* seeds. *Journal of Environmental Biology* 41: 59-65
- Kumar, A., Sreedharan, S., Kashyap, A. K., Singh, P., Ramchiary, N. (2021). A review on bioactive phytochemicals, ethnomedicinal and pharmacological importance of Purslane (*Portulaca oleracea* L.
- Kumar, K., Sharma, Y. P., Manhas, R. K., Bhatia, H. (2015). Ethnomedicinal plants of Shankaracharya Hill, Srinagar, J K, India. *Journal of ethnopharmacology*, 170, 255-274.
- Kumar, M., Paul, Y., Anand, V. K. (2009). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the locals in Kishtwar, Jammu and Kashmir, India. *Ethnobotanical leaflets*, (10), 5.
- Kumar, P., Kale, R.K., McLean, P., Baquer, N.Z., (2012). Antidiabetic and neuroprotective effects of *Trigonella foenum-graecum* seed powder in diabetic rat brain. *Prague Medical Report* 113(1):33-43.
- Kumar, P.S., Patel, J.S., Saraf, M.N., 2008. Mechanism of vasorelaxant activity of a fraction of root extract of, *Sesamum indicum* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* 46, 457–464.
- Kumar., R. S. Chhatwal., S. Arora., S. Sharma., J. Singh., N. Singh., V. Bhandari and A. Khurana. (2013). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti- inflammatory and adenosine deaminase lowering effects of garlic in patients with type 2 *diabetes mellitus* with obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 6: 49-56
- Kumar, S., Baghel, R., Khare, A. (2011). Effect of Chandrasoor (*Lepidium sativum*) Supplementation on Dry Matter Intake, Body Weight and Milk Yield in Lactating Murrah Buffaloes. *Buffalo Bulletin*, 262-266

- Kumar, S., Madaan, R., Gahlot, K., Sharma, A., (2008) Plant Review The Genus *Bryonia* : A Review, *Pharmacognosy Reviews [Phcog Rev.]* Vol 2, Issue 4, Jul-Dec, Page 392-401
- Kumar, S. 2015. Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes by allicin. *Indian J. Pharmacol.*, 47, 444–446
- Kumara, S. S. M., & Huat, B. T. K. (2001). Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, α -hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. *Planta medica*, 67(01), 29-32
- Kumarasamy, Y., Nahar, L., Byres, M., Delazar, A., Sarker, S. D. (2005). The assessment of biological activities associated with the major constituents of the methanol extract of ‘wild carrot’ (*Daucus carota* L.) seeds. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 5(1), 61-72.
- Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. 2003; The immediate effect of natural plant extract. *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 30:203–6.
- Kurina, L. M. et al. (2004). The effect of menopause on grip and pinch strength: results from the Chicago, Illinois, site of the study of women’s health across the nation. *Am. J. Epidemiol.* 160, 484–491
- Kurkcuoglu M, Sargin N, Baser KHC. 2003. Composition of volatiles obtained from spices by microdistillation. *Chem Nat Compds*; 39: 355-357
- Kuruüzüm-Uz, A., Güvenalp, Z., Ströch, K., Demirezer, L. Ö., Zeeck, A. (2008). Antioxidant potency of flavonoids from *Vitex agnus-castus* L. growing in Turkey. *Fabad J Pharm Sci*, 33, 11-16.
- Kusari, S., Sezgin, S., Nigutova, K., Cellarova, E., Spiteller, M., 2015. Spatial chemoprofiling of hypericin and related phytochemicals in *Hypericum* species using MALDIHRMS imaging. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 4779–4791
- Kwee SH, Tan HH, Marsman A, Wauters C. 2007; The effect of Chinese herbal medicines (CHM) on menopausal symptoms compared to hormone replacement therapy (HRT) and placebo. *Maturitas.* 58:83-90.

- Laakmann, E., Grajecki, D., Doege, K., Zu Eulenburg, C., Buhling, K. J. (2012). Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecological Endocrinology*, 28(9), 703-709.
- Labhart A. (6 December 2012). [*Clinical Endocrinology: Theory and Practice*](#). Springer Science & Business Media. pp. 548
- Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candas B. 1997; Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3498–50510.1097/GME.0000000000001138
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. 2008; Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 111:178–94
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. 2009; Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 16:923–31
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. 2009; Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 16:897–906
- Lagouri, V., Boskou, D. (1996). Nutrient antioxidants in oregano. *International journal of food sciences and nutrition*, 47(6), 493-497.
- Lakhan, S. E., & Vieira, K. F. (2010). Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutrition journal*, 9(1), 1-14.
- Lakhdari, W., Dehliz, A., Acheuk, F., Mlik, R., Hammi, H., Gheriani, S., Berrekbia, M., Guermit, K., Chergui, S. 2016. Ethnobotanical study of some plants used in traditional medicine in the region of Oued Righ (Algerian Sahara). *J Med Plants Res*, 4: 204-211.
- Lambert, J. P., Cormier, J. (2001). Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 21(4), 509-512.

- Lamiaa, L., Yassine, S. M., Yassir, Z., El Faouzi, E., Lahsen, G., Rachida, C., Youssef, K. R. 2019. Study of Biological Activities of Essential Oil and Extracts from The Hydrodistillation Residue of Anise (*Pimpinella Anisum*). IJPPR, Volume 11, Issue 3: May- June; Khubeiz, M. J., Zahraa, B. Essential Oil Composition of Syrian Aniseed (*Pimpinella anisum* L.). damascusuniversity.edu.sy
- Lamont J. 2012; Female sexual health consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 34(Suppl 2): S1–60.
- Lan, S., Fu-er, L. (2003). Effects of *Portulaca oleracea* on insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 9(4), 289-292.
- Lan, T., Wang, L., Xu, Q., Liu, W., Jin, H., Mao, W., ... Wang, X. (2013). Growth inhibitory effect of *Cucurbitacin E* on breast cancer cells. *International journal of clinical and experimental pathology*, 6(9), 1799
- Landgren BM, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. 2002; Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 109: 1109–14
- Langezaal, C. R., Chandra, A., Scheffer, J. J. C. (1992). Antimicrobial screening of essential oils and extracts of some *Humulus lupulus* L. cultivars. *Pharmaceutisch weekblad*, 14(6), 353-356.
- Langezaal, C. R. (1993). A pharmacognostical study of hop, *Humulus lupulus* L. *Pharmacy world and science*, 15(4), 178-179
- Lanham-New SA. 2008; Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc* 67:163–76.
- Lans, CA.,(2006) Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus, *J Ethnobiol Ethnomed*; 2:45
- Lansky, E.P., Newman, R.A., (2007). *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of Ethnopharmacol.*109, 177–206.
- Lanzotti V (2005) Bioactive saponins from *Allium* and *Aster* plants. *Phytochem Rev* 4:95–110
- Lanzotti V, Barile E, Antignani V et al (2012a) Antifungal Saponins from bulbs of garlic, *Allium sativum* L. var. *Voghiera*. *Phytochemistry* 78:126–13

- Lanzotti, V., Scala, F., Bonanomi, G. (2014). Compounds from *Allium* species with cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytochemistry Reviews*, 13(4), 769-791.
- Latifi, E., Mohammadpour, A. A., Fathi, B., Nourani, H. (2019). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin extract in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 110, 197-202
- Latté KP (2007) *Berberis vulgaris* L. – die Berberitze,,: *Zeitschrift für Phytotherapie*; 28: 147–154.
- Lau, C. W., Yao, X. Q., Chen, Z. Y., Ko, W. H., Huang, Y. (2001). Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovascular Drug Reviews*, 19(3), 234-244.
- Laurenz, R., Tumbalam, P., Naeve, S., Thelen, K.D., 2017. Determination of isoflavone (genistein and daidzein) concentration of soybean seed as affected by environment and management inputs. *J. Sci. Food Agric.* 97, 3342–3347. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8184>
- Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*, 1997; 4(3):183–9.
- Lavelli, V., Sri Harsha, P. S. C., Fiori, L. (2015). Screening grape seeds
- Lavery, D. N., & McEwan, I. J. (2005). Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: induction of active conformations. *Biochemical Journal*, 391(3), 449-464. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100920>
- Lavery, D.N., McEwan, I.J., 2006. The human androgen receptor AF1 transactivation domain: interactions with transcription factor IIF and molten-globule-like structural characteristics. *Biochem. Soc. Trans.* 34, 1054-1457.;
- Lavie, D., Glotter, E. (1971). The cucurbitanes, a group of tetracyclic triterpenes. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 29, 307-362.
- Lazarev, A., & Bezuglov, E. (2021). Testosterone Boosters Intake in Athletes: Current Evidence and Further Directions. *Endocrines*, 2(2), 109-120.

- Leach, M. J. (2008). *Calendula officinalis* and Wound Healing: A Systematic Review. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 20(8), 236-243
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. 1982; Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 17:65–71
- Leathwood PD, Chauffard F. 1985: Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 144–8
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. 1999; Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 251:1505–11.
- Lee, C. S., Kim, Y. J., Lee, M. S., Han, E. S., Lee, S. J. (2008). 18 β -Glycyrrhetic acid induces apoptotic cell death in SiHa cells and exhibits a synergistic effect against antibiotic anti-cancer drug toxicity. *Life Sciences*, 83(13–14), 481–489
- Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. 2009; F Borrell, E Ernst, (2010) Alternative and complementary therapies for the menopause *Maturitas* 66 333–343, doi:10.1016 / j. maturitas. 2010.05
- Lee, D., Yu, J., Lee, S., Hwang, G., Kang, K., Park, J., Yamabe, N. (2018). Beneficial Effects of Bioactive Compounds in Mulberry Fruits against Cisplatin Induced Nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1117
- Lee, H. W., Ang, L., Kim, E., Lee, M. S. (2021). Fennel (*Foeniculum vulgare* Miller) for the management of menopausal women's health: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 43, 101360.
- Lee, H.S.; Lim, W.C.; Lee, S.J.; Lee, S.H.; Lee, J.H.; Cho, H.Y. Antiobesity effect of garlic extract fermented by *Lactobacillus plantarum* bl2 in diet-induced obese mice. *J. Med. Food* 2016, 19, 823–829.
- Lee, J. H., Seo, W. T. and Cho, K. M. (2011). Determination of phytochemical contents and biological activities from the fruits of *Elaeagnus multiflora*. *Journal of Food Science and Nutrition*, 16(1), 29-36

- Lee, J. N., Kem, Y. S. (2020). Availability of *Passiflora Caerulea* Extract as Inner Beauty Material. *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, 37(5), 1180-1189.
- Lee, J.H., Bae, S.Y., Oh, M., Kim, K.H., Chung, M.S. (2014). Antiviral effects of mulberry (*Morus alba*) juice and its fractions on foodborne viral surrogates. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11, 224–229
- Lee, K.M., Jung, J.S., Song, D.K., Krauter, M., Kim, Y.H., 1993. Effects of “*Humulus lupulus* extract on the central nervous system in mice. *Planta Medica* 59, A691.
- Lee, O. H., Lee, B. Y. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource technology*, 101(10), 3751-3754
- Lee, S.J., Ahn, J.K., Kim, S.H., Kim, J.T., Han, S.J., Jung, M.Y., Chung, I.M., 2003a. Variation in isoflavone of soybean cultivars with location and storage duration. *J. Agric. Food Chem.* 51, 3382–3389. <https://doi.org/10.1021/jf0261405>
- Lee, W S, Yoon, S J, Yoon, T K, Cha, K Y, Lee, S H, Shimasaki, S, et al., 2004; Effects of bone morphogenetic protein7 (BMP-7) on primordial follicular growth in the mouse ovary. *Mol Reprod Dev* 69: 159- 63. 80.
- Lee, C. G. et al. (2009). Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1104–1110).
- Lee-Huang, S., Zhang, L., Huang, P. L., Chang, Y. T., Huang, P. L. (2003). Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 307(4), 1029-1037.
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P. N. Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Hum. Reprod. Update.* 23, 300–321.
- Legendre, G., Ringa, V., Panjo, H., Zins, M. & Fritel, (2015). X. Incidence and remission of urinary incontinence at midlife: a cohort study. *BJOG.* 122, 816–824
- Leiblum, S.R., et al., 2006. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause*, 13(1): p. 46-56

- Lemhadri, A., Zeggwagh, N. A., Maghrani, M., Jouad, H., Eddouks, M. (2004). Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. *Journal of ethnopharmacology*, 92(2-3), 251-256.
- Lemmens-Grube R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. 2006. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung* 56: 582–588
- Leporatti, M. L., Corradi, L. (2001). Ethnopharmacobotanical remarks on the province of Chieti town (Abruzzo, Central Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 74(1), 17-40.
- Leporatti, M.L., Ivancheva, S., 2003. Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *J. Ethnopharmacol.* 87, 123–142
- Leporatti, M. L., Ghedira, K. (2009). Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 5(1), 1-8.
- Lermioglu, F., Bagci, S., Onderoglu, S., Ortac, R., Tugrul, L. (1997). Evaluation of the long-term effects of oleum origani on the toxicity induced by administration of streptozotocin in rats. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(11), 1157-1161.
- Les, F., Prieto, J. M., Arbonés-Mainar, J. M., Valero, M. S., López, V. (2015). Bioactive properties of commercialised pomegranate (*Punica granatum*) juice: antioxidant, antiproliferative and enzyme inhibiting activities. *Food function*, 6(6), 2049-2057
- Lestari, B., Hanif, N. I., Anggarany, A. D., Ziyad, T., Walidah, Z., Murwanti, R. (2014). Potensi biji labu kuning sebagai agen fitoestrogen pada wanita post menstrual. In Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional Program Kreativitas Mahasiswa-Penelitian 2014. Indonesian Ministry of Research, Technology and Higher Education.
- Lestari, B., Walidah, Z., Utomo, R. Y., Murwanti, R., Meiyanto, E. (2019). Supplementation with extract of pumpkin seeds exerts estrogenic effects upon the uterine, serum lipids, mammary glands, and bone density in ovariectomized rats. *Phytotherapy research*, 33(4), 891-900.

- Lethaby, A., Marjoribanks, J., Kronenberg, F., Roberts, H., Eden, J., & Brown, J. (2013). Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue12
- Leto, C., Tuttolomondo, T., La Bella, S., Licata, M. (2013). Ethnobotanical study in the Madonie Regional Park (Central Sicily, Italy)—Medicinal use of wild shrub and herbaceous plant species. *Journal of ethnopharmacology*, 146(1), 90-112.
- Lev, E., Amar, Z., 2002. Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *J. Ethnopharmacol.* 82, 131–145. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00182-4)
- Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, et al. 2006; A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause*. 13:631–42
- Lhuillier A, Fabre N, Cheble E, Oueida F, Maurel S, Valentin A, Fouraste I, Moulis C. 2005. Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *J Nat Prod* 68:468–4
- Li G, Wang J, Li X, Cao L, Lv N, Chen G, Zhu J, Si J. 2015. Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochem Lett*. 13:123–126.
- Li GZ, Li XJ, Cao L, Zhang LJ, Shen LG, Zhu J, Wang JC, Si JY. 2015. Sesquiterpene coumarins from seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*. 103:222–226
- Li W, Koike K, Tatsuzaki M, Koide A, Nikaido T (2005) Cucurbitosides F-M, acylated phenolic glycosides from the seeds of *Cucurbita pepo* . *J Nat Prod* 68(12):1754–1757
- Li, D., Liu, D., Lv, M., Gao, P., Liu, X. (2020). Isolation of triterpenoid saponins from *Medicago sativa* L. with neuroprotective activities. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 30(4), 126956
- Li, H., Miyahara, T., Tezuka, Y., NAMBA, T., NEMOTO, N., TONAMI, S., KADOTA, S. (1998). The effect of Kampo formulae on bone resorption *in vitro* and *in vivo*. I. Active constituents of Tsu-kan-gan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21(12), 1322-1326

- Li, H., Miyahara, T., Tezuka, Y., Le Tran, Q., Seto, H., Kadota, S. (2003). Effect of berberine on bone mineral density in SAMP6 as a senile osteoporosis model. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 110-111
- Li, H.-J., and Deinzer, M. L. (2006) Structural identification and distribution of proanthocyanidins in 13 different hops, *J. Agric. Food Chem.* 54, 4048–4056
- Li, J. X., Shi, Q., Xiong, Q. B., Prasain, J. K., Tezuka, Y., Hareyama, T., ... Kadota, S. (1998). Tribulusamide A and B, new hepatoprotective lignanamides from the fruits of *Tribulus terrestris*: indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. *Planta Medica*, 64(07), 628-631.
- Li, X. J., Li, Z. G., Wang, X., Han, J. Y., Zhang, B., Fu, Y. J., Zhao, C. J. (2016). Application of cavitation system to accelerate aqueous enzymatic extraction of seed oil from *Cucurbita pepo* L. and evaluation of hypoglycemic effect. *Food Chemistry*, 212, 403-410.
- Li, X. Y. (1991). Immunomodulating Chinese herbal medicines. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86, 159-164
- Li, X., Qu, L., Dong, Y., Han, L., Liu, E., Fang, S., Wang, T. (2014). A review of recent research progress on the *astragalus* genus. *Molecules*, 19(11), 18850-18880.
- Lim T.K. (2012). *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 2, Fruits*, (2012) Springer.;
- Lim, H.H., Lee, S.O., Kim, S.Y., Yang, S.J., Lim, Y. (2013). Anti-inflammatory and antiobesity effects of mulberry leaf and fruit extract on high fat diet-induced obesity. *Experimental Biology and Medicine*, 238, 1160–1169. doi:10.1177%2F1535370213498982
- Lim, T. K. (2012). *Sesamum indicum*. In *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants* (pp. 187-219). Springer, Dordrecht.
- Lim T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 2, Fruits*, (2012) Springer.;
- WHO monographs on selected medicinal plants Volume 4, 2009.
- Lin ZX, Hoult JR, Raman A. 1999; Sulphorhodamine B assay for measuring proliferation of a pigmented melanocyte cell line and its application to the evaluation of crude drugs used in the treatment of vitiligo. *J Ethnopharmacol.* 66(2):141-150.

- Lin, Y. L., Wang, C. N., Shiao, Y. J., Liu, T. Y., Wang, W. Y. (2003). Benzolignanoid and polyphenols from *Origanum vulgare*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 50(5), 1079-1083.
- Lindberg, M.K., Movérare, S., Skrtic, S., Gao, H., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, JA., Ohlsson, C., 2003. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a “ying yang” relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol. Endocrinol.* 17, 203-208
- Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. 1996; St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 313:253–8.
- Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. 2005; St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 186:99–107
- LindgrenR, MattssonLA 1997. Has Ginsana any estrogen effects when measured by maturity index, plasma FSH, and estradiol? *Menopause* 4248
- Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Garwood J, Clarkel AC, Kraszewski A, 1979. Bone loss during oestriol therapy in postmenopausal women, *Maturitas* 1:279
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH, 2002, Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women, *JAMA* 287:2668;
- Ling Q, Au S, Choy, W et al. 2002; Regular tai chi chuan exercise may retard bone loss in postmenopausal women: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 1355–9.
- Liong MT. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemics, and perimenopausal treatments. *Nutr Rev* 2007; 65:316–28
- Lis-Balchin, M. (2006). *Aromatherapy science: a guide for healthcare professionals*. Pharmaceutical press.
- Lisiewska Z, Kmiecik W, Korus A. 2006. Content of vitamin C, carotenoids, chlorophylls and polyphenols in green parts of dill (*Anethum graveolens* L.) depending on plant height. *J Food Comp Anal*; 19: 134-140.

- Liske E. 1998; Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecologic disorders. *Adv Ther* 15:45–53.
- Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. 2001; Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 49:2472–9
- Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, Nikolic D, Mahady G, Van Breemen RB, Fong HH, Pezzuto JM. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*, 2004; 11(1):18–23.
- Liu ZP, Yu B, Huo JS, Lu CQ, Chen JS. Estrogenic effects of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) in mice and on estrogen receptors in MCF-7 cells. *J Med Food* 2001; 4:171–8.
- Liu, B., Bussmann, RW., Batsatsashvili, K., Kikvidze, Z., Akobirshoeva, A., Ghorbani, A., Kool, A. 2020. *Achillea asiatica* Serg.; *Achillea filipendulina* Lam.; *Achillea millefolium* L.; *Achillea setacea* Waldst. and Kit. In: Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Bussmann RW, editors. *Ethnobotany of mountain regions Central Asia and Altai*. Cham: Springer International Publishing.
- Liu, J., Burdette, J. E., Xu, H., Gu, C., Van Breemen, R. B., Bhat, K. P., ... Bolton, J. L. (2001). Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(5), 2472-2479
- Liu, X., Xu, S., Ding, X., Yue, D., Bian, J., Zhang, X., ... Gao, P. (2020). Structural characteristics of *Medicago Sativa* L. polysaccharides and Se-modified polysaccharides as well as their antioxidant and neuroprotective activities. *International journal of biological macromolecules*, 147, 1099-1106
- Liu, Y. R., Jiang, Y. L., Huang, R. Q., Yang, J. Y., Xiao, B. K., Dong, J. X. (2014). *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric*, 17(4), 325-335.
- Liu, Y., Kakani, R., Nair, M. G. (2012). Compounds in functional food fenugreek spice exhibit anti-inflammatory and antioxidant activities. *Food Chemistry*, 131(4), 1187-1192.

- Liu, Z., Liu, X., Luo, S., Chu, C., Wu, D., Liu, R., Wang, L., Wang, J., Liu, X., 2018. Extract of sesame cake and sesamol alleviate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits. *J. Funct. Foods* 42, 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.01.005>.
- Liu, X. M. et al. (2015). FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gai/Ca²⁺ pathway. *Aging Cell* 14, 409–420
- Lizotte, E., Grandy, S.A., 2009. Tremblay A, Allen B.G, Fiset C. Expression, distribution and regulation of sex steroid hormone receptors in Mouse heart. *Cell Physiol. Biochem.* 23, 75-86.
- Lobo R, March CM, Goebelsmann U, Krauss RM, Mishell DR Jr, 1980. Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy, *Am J Obstet Gynecol* 138:714;
- Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH, 2001. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism, *Fertil Steril* 76:13
- Lobo, R. A., Pinkerton, J. V., Gass, M. L., Dorin, M. H., Ronkin, S., Pickar, J. H., & Constantine, G. (2009). Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertility and sterility*, 92(3), 1025-1038
- Loi, M.C., Maxia, L., Maxia, A., (2005) Ethnobotanical comparison between the villages of Escolca and Lotzorai (Sardinia, Italy), *Journal of herbs, spices medicinal plants* v.11 no.3 pp. 67-84.
- Longcope C. 1986; Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 15: 213-228.
- Longuefosse, J. L., Nossin, E. (1996). Medical ethnobotany survey in Martinique. *Journal of Ethnopharmacology*, 53(3), 117-142.
- Lopatkin N, Sivkov A, Schla fke S et al (2007) Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms? Long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol* 39:1137–1146. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9173-7>.

- López M, Tena-Sempere M. 2015; Estrogens and the control of energy homeostasis: a brain perspective. *Trends Endocrinol Metab* 26: 411–42
- Lopresti, A. L., Drummond, P. D. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: A systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human. Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(6), 517–5
- Lopresti, A. L., Smith, S. J. (2021). The Effects of a Saffron Extract (affron®) on Menopausal Symptoms in Women during Perimenopause: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Menopausal Medicine*, 27(2), 66
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. 2000; Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 356:2059–63
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. 2002; Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 20:1578–83
- LOSEL, R M., FALKENSTEIN, E. 2003; Nongenomic Steroid Action: Controversies, Questions, and Answers *Physiol Rev* 83: 965–1016, 10.1152/physrev.00003.2003.
- Lotfy, M. “Biological activity of bee propolis in health and disease,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 7, no. 1, pp. 22–31, 2006.
- Lovejoy, J. C., Champagne, C. M., de Jonge, L., Xie, H. & Smith, S. R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int. J. Obes.* 32, 949–958;
- Lowcock EC, Cotterchio M, Boucher BA. 2013; Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 24:813–6.
- Lowe, D. A., Baltgalvis, K. A. & Greising, S. M. (2010). Mechanisms behind estrogen’s beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 38, 61–67
- Lukas, B., Schmiderer, C., Mitteregger, U., Novak, J. (2010). Arbutin in marjoram and oregano. *Food Chemistry*, 121(1), 185-190.

- Lund, E. D., White, J. M. (1990). Polyacetylenes in normal and waterstressed 'Orlando Gold' carrots (*Daucus carota*). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 51(4), 507-516.
- Lund, K S., Siersma, V. 2020 Sustained effects of a brief and standardised acupuncture approach on menopausal symptoms: post hoc analysis of the ACOM randomised controlled trial, *Acupuncture in Medicine* 0(0) 1–11
- Luo, J. F., Dong, Y., Chen, J. Y., Lu, J. H. (2021). The effect and underlying mechanisms of garlic extract against cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental animal studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114423.
- Lydia, K. K., Charles, I. M., Caleb, O. O., Collins, K. K., Benson, G. M., & Paul, N. W. (2019). Effectiveness of pomegranate (*Punica Granatum* L.) fruit extract on the sexual function in rats. *Journal of Microbial and Biochemical Technology*, 11(424), 1-6.
- Lyles, J.T.; Kim, A.; Nelson, K.; Bullard-Roberts, A.L.; Hajdari, A.; Mustafa, B.; Quave, C.L. 2017. The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine. *Front. Microbiol.* 8, 1639. [<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01639>] [PMID: 28943862]
- Lysiuk, R., Darmohray, R. 2016. Pharmacology and ethnomedicine of the genus *Astragalus*. *IJPPE*, 3: 46-53.
- Gonzalez-Mas, M.C. L.M. Garcia- Riano, C. Alfaro, J.L. Rambla, A. Padilla, A. Gutierrez, Headspace-based techniques to identify the principal volatile compounds in red grape cultivars, *Int. J. Food Sci. Nutr.* 44 (2009) 510–518
- Rahman., M.M. V. Fazlic and N.W. Saad. (2012). Antioxidant properties of raw garlic (*Allium sativum*) extract. *Inter Food Research J.* 19(2): 589-591
- MacBride, M. B., Rhodes, D. J. & Shuster, L. T. (2010). Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin. Proc.* 85, 87–94
- MacEoin B. Homeopathy for women. London: Hodder and Stroughton; 1996.
- Macía M.J., García, E., JaiVidaurre, P., (2005) An ethnobotanical survey of medicinal plants commercialized in the markets of La Paz and El Alto, Bolivia, *Journal of Ethnopharmacology* 97 337–350)

- Madani, H., Ahmady Mahmoodabady, N., Vahdati, A. (2005). Effects of hydroalcoholic extract of *Anethum graveolens* (Dill) on plasma glucose and lipid levels in diabetes induced rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 5(2), 109-116.
- Madar Z, Shomer I (1990). Polysaccharide composition of a gel fraction derived from fenugreek and its effect on starch digestion and bile acid absorption in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 38(7):1535-1539.
- Madari, H., Jacobs, R. S. (2004). An analysis of cytotoxic botanical formulations used in the traditional medicine of ancient Persia as abortifacients. *Journal of natural products*, 67(8), 1204-1210.
- Maghrani, M., Zeggwagh, N. A., Michel, J. B., Eddouks, M. (2005). Antihypertensive effect of *Lepidium sativum* L. in spontaneously hypertensive rats. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 193-197.
- Mahassni, S. H., & Al-Reemi, R. M. (2013). Apoptosis and necrosis of human breast cancer cells by an aqueous extract of garden cress (*Lepidium sativum*) seeds. *Saudi journal of biological sciences*, 20(2), 131-139
- Mahboubi, M. (2018). *Elaeagnus angustifolia* and its therapeutic applications in osteoarthritis. *Industrial crops and products*, 121, 36-45
- Mahmood, A., Mahmood, A., Malik, R. N., Shinwari, Z. K. (2013). Indigenous knowledge of medicinal plants from Gujranwala district, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 714-723.
- Mahmoudi, Z., Soleimani, M. (2013). Effects of *Foeniculum vulgare* ethanol extract on osteogenesis in human mesenchymal stem cells. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(2), 135.
- Mahmoodally, M. F., Ramjuttun, P. (2016). A quantitative ethnobotanical survey of phytocosmetics used in the tropical island of Mauritius. *Journal of ethnopharmacology*, 193, 45-59.
- Mahran GH, Kadry HA, Thabet CK, Al-Azizi M, Liv N. 1992. GC/ MS analysis of volatile oil of fruits of *Anethum graveolens*. *Int J Pharmacog*; 30:139-44
- Maier, U. H., Gundlach, H., Zenk, M. H. (1998). Seven imidazole alkaloids from *Lepidium sativum*. *Phytochemistry*, 49(6), 1791-1795

- Maisenbacher, P., Kovar, K., 1992. Adhyperforin: a homologue of hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta Med.* 58, 291–293
- Maity N, Nema NK, Mukherjee PK, Sarkar BK. Anti-wrinkle potential of standardized flower extract of *Calendula officinalis* Linn. *Pharmaceutical Biology* 2012; 50(5): 556-557
- Majdalawieh, A. F., Fayyad, M. W. (2015). Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *International immunopharmacology*, 28(1), 295-304.
- Majdalawieh, A. F., Dalibalta, S., Yousef, S. M. (2020). Effects of sesamin on fatty acid and cholesterol metabolism, macrophage cholesterol homeostasis and serum lipid profile: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*, 885, 173417.
- Majdalawieh, A. F., Yousef, S. M., Abu-Yousef, I. A. (2021). Thymoquinone, a major constituent in *Nigella sativa* seeds, is a potential preventative and treatment option for atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 909, 174420.
- Makhmoor T, Choudhary MI. Radical scavenging potential of compounds isolated from *Vitex agnus-castus*. *Turk J Chem*, 2010; 34(1):119–26.
- Makrane, H., El Messaoudi, M., Melhaoui, A., El Mzibri, M., Benbacer, L., Aziz, M., 2018. Cytotoxicity of the aqueous extract and organic fractions from *Origanum majorana* on human breast cell line MDA-MB-231 and human colon cell line HT-29. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2018.
- Makrane, H., Aziz, M., Berrabah, M., Mekhfi, H., Ziyat, A., Bnouham, M., Legssyer, A., Elombo, F.K., Gressier, B., Eto, B., 2019. Myorelaxant Activity of essential oil from *Origanum majorana* L. on rat and rabbit. *J. Ethnopharmacol.* 228, 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.036>
- Mala, F.A., Lone, A.A., Lone, F.A., And Arya, N., (2012), Ethno-medicinal survey of kajinaag range of Kashmir HIMALAYA, INDIA. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, Vol 3, Issue 2, April – June.

- Malar, J., Chairman, K., Singh, A. R., Vanmathi, J. S., Balasubramanian, A., Vasanthi, K. (2014). Antioxidative activity of different parts of the plant *Lepidium sativum* Linn. *Biotechnology Reports*, 3, 95-98
- Malec, M., Puk, E., Kaluba-Skotarczak, A., Seremak-Mrozikiewicz, A., Drews, K., & Kazikowska, A. (2007). Efficacy of standardized isoflavones extract (Soyfem®)(52-104 mg/24h) in moderate and medium-severe climacteric syndrome. *Ginekologia Polska*, 78(4);
- Mali, R. G., Mahajan, S. G. Mehta, A. A. (2007). *Lepidium sativum* (Garden cress): a review of contemporary literature and medicinal properties. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 331-335
- Mali, R. G., Mahajan, S. G., & Mehta, A. A. (2008). Studies on bronchodilatory effect of *Lepidium sativum* against allergen induced bronchospasm in guinea pigs. *Pharmacognosy magazine*, 4(15), 189-192
- Malik, S., Cun-Heng, H., & Clardy, J. (1985). Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters*, 26(23), 2759-2762
- Malik, S., Hasan, S. S., Choudhary, M. I., Ni, C. Z., & Clardy, J. (1995). Nigellidine—a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters*, 36(12), 1993-1996.
- Malik, Z. A., Bhat, J. A., Ballabha, R., Bussmann, R. W., Bhatt, A. B. (2015). Ethnomedicinal plants traditionally used in health care practices by inhabitants of Western Himalaya. *Journal of Ethnopharmacology*, 172, 133-144.
- Malinow, M. R., McLaughlin, P., Papworth, L., Stafford, C., Kohler, G. O., Livingston, A. L., Cheeke, P. R. (1977). Effect of alfalfa saponins on intestinal cholesterol absorption in rats. *The American journal of clinical nutrition*, 30(12), 2061-2067.
- Malinow, m. R., mclaughlin, p., naito, h. K., lewis, l. A., mcnulty, w. P. (1978). Effect of alfalfa meal on shrinkage (regression) of atherosclerotic plaques during cholesterol feeding in monkeys. *Atherosclerosis*, 30(1), 27-43

- Mallni, T., Vanithakumari, G., Devi, N. M. S. A. K., Fiango, V. (1985). Effect of *Foeniculum vulgare* Mill seed extract on the genital organs of male and female rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 29, 22-26.
- Maltais, M. L. Desroches, J. & Dionne, I. J. (2009). Changes in muscle mass and strength after menopause. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 9, 186–197
- Manderfeld, M. M., Schafer, H. W., Davidson, P. M., Zottola, E. A. (1997). Isolation and identification of antimicrobial furocoumarins from parsley. *Journal of food protection*, 60(1), 72-77.
- Mangathayaru, K., Umadevi, M., Reddy, C. U. (2009). Evaluation of the immunomodulatory and DNA protective activities of the shoots of *Cynodon dactylon*. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 181-184.
- Manjunath, N. S., Rangaswamy, B. E., Hafsa, J., Ganavi, D., Sahana, J. K., Ullas, K. (2020). Evaluation of *Nigella sativa* (Black cumin) for anticancer and anti-inflammatory activities. *Int J Herb Med*, 8(5), 01-09.
- Mann E, Smith M, Hellier J, et al. 2012; Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 13: 309-318.
- Mannella, P., Palla, G., Bellini, M. & Simoncini, T. (2013). The female pelvic floor through midlife and aging. *Maturitas* 76, 230–234 162
- Manohar D, Lakshman K, Shylaja H, Viswanatha GL, Rajesh, Nandakumar K. 2009; Antidiarrheal activity of methanolic extracts of seeds of *Lepidium sativum*. *J Nat Rem* 9:197-201.
- Manolagas SC, O'brien CA, Almeida M. 2013; The role of estrogen and androgen receptors in bone health & disease. *Nat Rev Endocrinol* 9: 699–712;
- Manolakou, S., Tzakou, O., Yannitsaros, A. (2013). Volatile constituents of *Ferula communis* L. subsp. *communis* growing spontaneously in Greece. *Records of Natural Products*, 7(1), 54
- Manonai J, Theppisai U, Chittacharoen A, 2001. Effect and safety of 17 beta-estradiol tablet in postmenopausal women with urogenitalsymptoms, *J Med Assoc Thai* 84:1015

- Manonai, J., Songchitsomboon, S., Chanda, K., Hong, J. H., & Komindr, S. (2006). The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. *Maturitas*, 54(2), 135-140.06
- Mansoori, B., Mohammadi, A., Hashemzadeh, S., Shirjang, S., Baradaran, A., Asadi, M., Doustvandi, M.A., Baradaran, B., 2017. *Urtica dioica* extract suppresses miR-21 and metastasis-related genes in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 93, 95e102. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.021>.
- Manzato, E., Benvenuti, C. (2014). Controlled clinical study on the effect of a patented combination of berberine, red yeast rice and orthosiphon on lipids and borderline high blood pressure versus diet alone in metabolic syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21, S1
- Mardaninejad, S., Janghorban, M., Vazirpour, M. (2013). Collection and identification of medicinal plants used by the indigenous people of Mobarakeh (Isfahan), southwestern Iran. *Journal of Medicinal Herbs*, 4(1), 23-32.
- Maria Mercati, Tuina Massage to awaken body and mind, 1997, Gaia Books Limited London
- Maric-Bilkan, C. & Manigrasso, M. B. (2012). Sex differences in hypertension: contribution of the reninangiotensin system. *Gend. Med.* 9, 287–291
- Marie- Valera, C. 2017, Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor a Activation Thibaut Benoit,*y *Am J Pathol* 187: 2499e2507; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.07.013>
- Marín, I., Sayas-Barberá, E., Viuda Martos, M., Navarro, C., Sendra, E. (2016). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of essential oils from organic fennel, parsley, and lavender from Spain. *Foods*, 5(1), 18.
- Markaverich, B. M., Webb, B., Densmore, C. L., & Gregory, R. R. (1995). Effects of coumestrol on estrogen receptor function and uterine growth in ovariectomized rats. *Environmental Health Perspectives*, 103(6), 574-581.
- Martin, V. T. et al. (2016). Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 56, 292–305

- Martins, F. S., da Conceição, E. C., Bandeira, E. S., Silva, J. O. C. (2014). The effects of extraction method on recovery rutin from *Calendula officinalis* L.(Asteraceae). *Pharmacognosy magazine*, 10(Suppl 3), S569
- Martyn-St James M, Carroll S. 2008. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone*; 43:521–31
- Marukami, T., Kishi, A., Yoshikawa, M. (2001). Medicinal flowers. IV. Marigold. (2): Structures of new ionone and sesquiterpene glycosides from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 49(8), 974-978.
- Mashela, T. S. (2020). *Determining the overall sensitivities of swiss chard to cucurbitacin-containing phytonematicides under different conditions* (Doctoral dissertation)
- Maskovic P, Mladenovic J, Cvijovic M et al (2011) Phenolic content, antioxidant and antifungal activities of acetonic, ethanolic and petroleum ether extracts of *Hypericum perforatum* L. *Hem Ind* 65(2):159–1
- Masoudi, M., Miraj, S., Rafieian-Kopaei, M. (2016). Comparison of the effects of *Myrtus communis* L, *Berberis vulgaris* and metronidazole vaginal gel alone for the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), QC04.
- Inas Mohamed Abd Allah 2018. Massage Therapy for Alleviating Menopausal Transitional Period Symptoms among Women employed at Suez Canal University Hospital, , *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)* Volume 7, Issue 1 Ver. I. (Jan.- Feb .), PP 23-33
- Massiot, G., Lavaud, C., Besson, V., Le Men-Olivier, L., Van Binst, G. (1991). Saponins from aerial parts of alfalfa (*Medicago sativa*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 39(1), 78-82
- Mastelic, J., Jerkovic, I. (2002). Free and glycosidically bound volatiles of *Mentha longifolia* growing in Croatia. *Chemistry of Natural compounds*, 38(6), 561-564
- Masters WH, Johnson VE. 1966: *Human Sexual Response*. Boston: Little and Brown, 189–91

- Matejić, J., Džamić, A., Mihajilov-Krstev, T., Randelović, V., Marin, P. (2015). Antioxidant and antimicrobial potential of *Opopanax hispidus* (Apiaceae) extracts. *Lekovite sirovine*, (35), 141-150. Matejic, J. S., Ristic, M. S., Randelovic, V. N., Marin, P. D., Dzamic, A. M. (2018). Chemical composition of the essential oil of *Opopanax hispidus*. *Chemistry of Natural Compounds*, 54(6), 1174-1176.
- Matejić, J. S., Stefanović, N., Ivković, M., Živanović, N., Marin, P. D., Džamić, A. M. (2020). Traditional uses of autochthonous medicinal and ritual plants and other remedies for health in Eastern and South-Eastern Serbia. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113186.
- Mathew, B.; Biju, R. 2008. Neuroprotective effects of garlic a review. *Libyan J. Med.*, 3, 23–33
- Mati, E., de Boer, H. (2011). Ethnobotany and trade of medicinal plants in the Qaysari Market, Kurdish Autonomous Region, Iraq. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 490-510.
- Matić, I. Z., Juranić, Z., Šavikin, K., Zdunić, G., Nadvinski, N., Godevac, D. (2013). Chamomile and marigold tea: Chemical characterization and evaluation of anticancer activity. *Phytotherapy research*, 27(6), 852-858.
- Matin, M. M., Nakhaeizadeh, H., Bahrami, A. R., Iranshahi, M., Arghiani, N., Rassouli, F. B. (2014). Ferutinin, an apoptosis inducing terpenoid from *Ferula ovina*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2123-2128
- Matsumura, S., Murata, K., Zaima, N., Yoshioka, Y., Morimoto, M., Matsuda, H., Iwaki, M., 2016. Inhibitory activities of sesame seed extract and its constituents against β -secretase. *Nat. Prod. Commun.* 11, 1671–1674. <https://doi.org/10.1177/1934578x1601101112>.
- Matthews, J., Gustafsson, J.A., 2003. Estrogen signaling: A subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv.* 3, 281-292;
- Matthews, K. A. et al. (2009). Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, 2366–2373

- Mattison DR, Shiromizu K, Nightingale MS. 1983. The mechanisms of action of reproductive toxins Oocyte destru by polycyclic aromatic hydrocarbons Effects of toxic substances on female reproduction. *Am J Ind Med February*; 4(1–2): 65–79.
- Mattsson LA, Cullberg G, Eriksson O, Knutsson F, 1989. Vaginal administration of low-dose oestradiol— effects on the endometrium and vaginal cytology, *Maturitas* 11:217
- Matus Z, Molnár P, Szabó LG (1993) Main carotenoids in pressed seeds (*Cucurbitae semen*) of oil pumpkin (*Cucurbita pepo* convar. *pepo* var. *styriaca*). *Acta Pharm Hung* 63(5):247–256, In Hungarian
- Maurizio Filippini, M.C., Luvero, D. 2019, Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 27, No. 1, pp. 000-000 DOI: 10.1097/GME.0000000000001428 by The North American Menopause Society
- Maurya, S. K., Raj, K., Srivastava, A. K. (2009). Antidyslipidaemic activity of *Glycyrrhiza glabra* in high fructose diet induced dsyslipidaemic Syrian golden hamsters. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24(4), 404-409.
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. 2013; The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 34: 309–338;
- Mc, K D, Hertig, A T, Adams, E C, and Danziger, S, 1953; Histochemical observations on the germ cells of human embryos. *Anat Rec* 117: 201- 19.
- McBane S. Easing vasomotor symptoms: besides HRT, what works? *JAAPA*, 2008;21:26–32.
- McCall, J.L. DeGregorio, M.W. (2010) Pharmacologic evaluation of ospemifene, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 6 773–779
- McEligot AJ, Largent J, Ziogas A, Peel D, Anton-Culver H. 2006; Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. *Nutr Cancer* 55:132–40

- MCEWEN, B S. 1999, The Molecular and Neuroanatomical Basis for Estrogen Effects in the Central Nervous System, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 84, No. 6
- McMillan TL, Mark S. 2004; Complementary and alternative medicine and physical activity for menopausal symptoms. *JAMWA* 59:270–7.
- Medic, G., Wille, M. & Hemels, M. E. (2017) Short- and longterm health consequences of sleep disruption. *Nat. Sci. Sleep* 9, 151–161
- Medina JH, Paladín AC, Wolfman C, De Stein ML, Calvo D, Díaz LE, Pena C. 1990. Chrysin (5, 7- di - OH-flavone), a naturally occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol* 40: 2227 – 2231.
- Medina, J. H.; Paladini, A. C.; Wolfman, C.; Levi de Stein, L.; Calvo, D.; Diaz, L. E.; Pefia, C. 1990. Chrysin, a naturally occurring monoflavonoid, recognizes benzodiazepine receptors and possesses anticonvulsant properties. *Biochem. Pharmacol.* 40:2227- 2232
- Mehraein, F., Sarbishegi, M., Aslani, A. (2014). Evaluation of effect of oleuropein on skin wound healing in aged male BALB/c mice. *Cell journal (Yakhteh)*, 16(1), 25
- Mehrnia, M., Akaberi, M., Amiri, M. S., Nadaf, M., Emami, S. A. (2021). Ethnopharmacological studies of medicinal plants in central Zagros, Lorestan Province, Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114080.
- Melby, M.K. Anderson, D. Sievert, L.L. Obermeyer, C.M. 2011. Methods used in cross-cultural comparisons of vasomotor symptoms and their determinants, *Maturitas* 70 (2) 110–119
- Melby, M.K. Sievert, L.L. Anderson, D. Obermeyer, C.M. (2011) Overview of methods used in cross-cultural comparisons of menopausal symptoms and their determinants: guidelines for Strengthening the Reporting of Menopause and Aging (STROMA) studies, *Maturitas* 70 (2) 99–109
- Meliani, N., Dib, M. E. A., Allali, H., Tabti, B. (2011); Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 1(6), 468-471

- Menale, B., Muoio, R., (2014) Use of medicinal plants in the South-Eastern area of the Partenio Regional Park (Campania, Southern Italy), *Journal of Ethnopharmacology* 153 297–307.
- Menati, L., Siahpoosh, A., Tadayon, M. (2010). A randomized double blind clinical trial of licorice on hot flash in post-menopausal women and comparison with hormone replacement therapy. *Scientific Medical Journal (AJUMS)*, 9(2), 157-167.
- Mencherini, T., Cau, A., Bianco, G., Loggia, R. D., Aquino, R. P., Autore, G. (2007). An extract of *Apium graveolens* var. *dulce* leaves: Structure of the major constituent, apiin, and its anti-inflammatory properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 59(6), 891-897.
- Mendelsohn ME, Karas RH. 1999; The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340: 1801–1811.
- Mendelsohn, M. E. (2000) Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 74, 337–343
- Mendes-Silva, W., Assafim, M., Ruta, B., Monteiro, R. Q., uimaraes, J. A., Zingali, R. B. (2003). Antithrombotic effect of glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thrombosis Research*, 112(1–2), 93–98
- Menendez-Baceta, G., Aceituno-Mata, L., Molina, M., Reyes-García, V., Tardío, J., Pardo-de-Santayana, M. (2014). Medicinal plants traditionally used in the northwest of the Basque Country (Biscay and Alava), Iberian Peninsula. *Journal of Ethnopharmacology*, 152(1), 113-134
- Meng, J. F., Shi, T. C., Song, S., Zhang, Z. W., Fang, Y. L. (2017). Melatonin in grapes and grape-related foodstuffs: A review. *Food chemistry*, 231, 185-191
- Menichini, G.; Alfano, C.; Marrelli, M.; Toniolo, C.; Provenzano, E.; Statti, G.A.; Nicoletti, M.; Menichini, F.; Conforti, F. 2013, *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light. *Cell Prolif.*, 46(2), 193-202. [<http://dx.doi.org/10.1111/cpr.12020>] [PMID: 23510474]
- Menković, N., Šavikin, K., Tasić, S., Zdunić, G., Stešević, D., Milosavljević, S., Vincek, D. 2011. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains (Montenegro). *J. Ethnopharmacol*, 133: 97-107.

- Menon, D., Dharmapal, S., Achuthan, C. R., Babu- T. D. (2014). Cytotoxic and antitumor effects of *Tribulus terrestris* L fruit methanolic extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(2).
- Menseguez, P., Galetto, L., Anton, A. M. (2007). El uso de plantas medicinales en la población campesina de El Puesto (Córdoba, Argentina). *Kurtziana*, 33(1), 89-102.
- Merchenthaler, I., 2018, *Estrogens*, [*Encyclopedia of Reproduction \(Second Edition\)*](#),
- Mercier J, Morin M, Lemieux M-C, et al. 2016; Pelvic floor muscles training to reduce symptoms and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 23: 816-820
- Merfort, I., Wray, V., Barakat, H. H., Hussein, S. A. M., Nawwar, M. A. M., & Willuhn, G. (1997). Flavonol triglycosides from seeds of *Nigella sativa*. *Phytochemistry*, 46(2), 359-363
- Mermelstein, P.G., 2009. Membrane-localised oestrogen receptor alpha and beta influence neuronal activity through activation of metabotropic glutamate receptors. *J. Neuroendocrinol.* 21, 257-262.
- Merzouki A, Ed-Derfoufi F, El-Aallal A, et al. 1997. Wild medicinal plants used by local Bouhmed population (Morocco). *Fitoterapia*; 68(5): 444-460
- Merzouki, A., Ed-derfoufi, F., Molero Mesa, J., 2000. Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *J. Fitoter.* 71, 278–307.
- Mesaik, M. A., Murad, S., Khan, K. M., Tareen, R. B., Ahmed, A., Choudhary, M. I. (2009). Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytotherapy Research*, 23(11), 1516-1520.
- Mesfin, A., Giday, M., Animut, A., Teklehaymanot, T. (2012). Ethnobotanical study of antimalarial plants in Shinile District, Somali Region, Ethiopia, and in vivo evaluation of selected ones against *Plasmodium berghei*. *Journal of ethnopharmacology*, 139(1), 221-227.
- Mesfin, M., Asres, K., Shibeshi, W. (2014). Evaluation of anxiolytic activity of the essential oil of the aerial part of *Foeniculum vulgare* Miller in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1-7

- Mesfina, A., Giday, M., Animut, A., Teklehaymanot, T., (2012) Ethnobotanical study of antimalarial plants in Shinile District, Somali Region, Ethiopia, and *in vivo* evaluation of selected ones against *Plasmodium berghei* *Journal of Ethnopharmacology* 139 221–227
- Meston CM, McCall KM. 2007; Dopamine and norepinephrine responses to film-induced sexual arousal in sexually functional and sexually dysfunctional women. *J Sex Marital Ther.* 303–317
- Meyer, M.R., Haas, E., Prossnitz, E.R., Barton, M., 2009. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. *Mol. Cell Endocrinol.* 308, 9-16.;
- Meziti, A., Meziti, H., Boudiaf, K., Mustapha, B., Bouriche, H. (2012). Polyphenolic profile and antioxidant activities of *Nigella sativa* seed extracts *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 6(4), 109-117.
- Mhlongo, L.S., Van Wyk, B.-E., 2019. Zulu medicinal ethnobotany: new records from the Amandawe area of KwaZulu-Natal, South Africa. *S. Afr. J. Bot.* 122, 266–290. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.02.012>
- Michael A, Francine G, Matthias H. (2007). Plants traditionally used in age related brain disorders—A survey of ethnobotanical literature, *J Ethnopharmacol*, 113, 363–381.
- Mielmann, A., 2013 The utilisation of lucerne (*Medicago sativa*): a review, *British Food Journal* Vol. 115 No. 4, pp. 590-600
- Mignone LI, Giovannucci E, Newcomb PA, et al. 2009; Dietary carotenoids and the risk of invasive breast cancer. *Int J Cancer* 124: 2929–37.
- Miksicek RJ. 1994; Interaction of naturally occurring non steroidal oestrogens with expressed recombinant human oestrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 49:153–60
- Miles RA, Press MF, Paulson RJ, Dahmouch L, Lobo RA, Sauer MV, 1994. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study, *Fertil Steril* 62:485
- Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., Sienkiewicz, K., Jedrzejak, J., Teucher, T., & Schmitz, H. (1993). *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase

- defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittel-forschung*, 43(7), 752-756.
- Mili, A., Das, S., Nandakumar, K., Lobo, R. (2021). A comprehensive review on *Sesamum indicum* L.: Botanical, ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological aspects. *Journal of Ethnopharmacology*, 281, 114503.
- Milich K, Van Belle S, 2017, Female Reproductive Endocrinology, The International Encyclopedia of Primatology, DOI: 10.1002/9781119179313.wbprim043
- Milligan, S. R., Kalita, J. C., Heyerick, A., Rong, H., Cooman, L. D., and Keukeleire, D. D. (1999) Identification of potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2249–2252
- Milligan, S.; Kalita, J.; Pocock, V.; Heyerick, A.; De Cooman, L.; Rong, H.; De Keukeleire, D. 2002, Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin. *Reproduction* 123, 235–242
- Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. 1996; A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 87: 593–99
- Mimica -Dukic, N., Popovic, M., Jakovljevic, V., Szabo, A., Gašić, O. (1999). Pharmacological studies of *Mentha longifolia* phenolic extracts. II. Hepatoprotective activity. *Pharmaceutical biology*, 37(3), 221-224.
- Minami, A., Mikami, Y., Kano, T., Matsushita, H., Fujita, Y., Yoshimura, M., Suzuki, T. (2020). Mitigation of memory impairment in ovariectomized rats using garlic powder treated with subcritical water. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(3), 546-549.
- Minerva G. (1998). Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. De Leo V, D Lanzetta, Università degli Studi Siena, 50, 207–211
- Miraldi, E., Ferri, S., Mostaghimi, V. (2001). Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 77-87.
- Miró M (1995) Cucurbitacins and their pharmacological effects. *Phytother Res* 9(3):159–168)

- Mirzaiinajmabdi, K. H. (2016). Effect of Vitex agnus-castus on sexual function in menopausal women. *J Women's Health Care*, 5(4).
- Mishima, S.; Suzuki, K.-M.; Isohama, Y.; Kuratsu, N.; Araki, Y.; Inoue, M.; Miyata, T. 2005, Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo*. *J. Ethnopharmacol.* 101, 215–220
- Miski M, Jakupovic J. 1990. Cyclic farnesyl-coumarin and farnesyl-chromone derivatives from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry*. 29:1995–1998;
- Miski M, Mabry TJ. 1985; Daucane esters from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry* 24:1735-1741
- Mitra Mazumder, P., Pattnayak, S., Parvani, H., Sasmal, D., Rathinavelusamy, P. (2012). Evaluation of immunomodulatory activity of *Glycyrrhiza glabra* L. roots in combination with zing. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1), S15–S20
- Mitra, N., Mohammad-Mehdi, D., Reza, Z. M. (2012). *Tribulus terrestris* L.(Zygophyllaceae) flavonoid compounds. *Int J Mod Bot*, 2, 35-39.
- Miyamoto, M., Matsushita, Y., Kiyokawa, A., Fukuda, C., Lijima, Y., Sugano, M., Akiyama, T., 1998. Prenylflavonoids: a new class of non-steroidal phytoestrogen (Part 2). Estrogenic effects of 8-isopentenylnaringenin on bone metabolism. *Planta Medica* 64, 516–519
- Mo, J., Panichayupakaranant, P., Kaewnopparat, N., Nitiruangjaras A., Reanmongkol, W. (2013). Topical anti-inflammatory and analgesic activities of standardized pomegranate rind extract in comparison with its marker compound ellagic acid *in vivo*. *Journal of ethnopharmacology*, 148(3), 901-908.
- Moazzezi, S., Elhamirad, A. H., Nateghi, L., Haddad Khodaparast, M. H., Zarei, F. (2022). Studies on Physicochemical and Structural Properties of Marshmallow (*Althaea Officinalis*) Seed Mucilage. *Journal of Food Biosciences and Technology*, 12(1), 29-38.
- Moerman, D. E. (1998). *Native american ethnobotany* (Vol. 879). Portland, OR: Timber press.
- Moerman, D. E. 1998. *Native American ethnobotany*. Portland, Orego, Timber Press

- Moghadam, M. H., Imenshahidi, M., Mohajeri, S. A. (2013). Antihypertensive effect of celery seed on rat blood pressure in chronic administration. *Journal of medicinal food*, 16(6), 558-563.
- Mohamed, E. T., Safwat, G. M. (2016). Evaluation of cardioprotective activity of *Lepidium sativum* seed powder in albino rats treated with 5-fluorouracil. *Beni-Suef university journal of basic and applied sciences*, 5(2), 208-215.
- Mohammad Al-Ismaïl, K., Aburjai, T. (2004). Antioxidant activity of water and alcohol extracts of chamomile flowers, anise seeds and dill seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(2), 173-178
- Mohammadian, M., Birgani, M. O. (2008). Ileal relaxation induced by *Mentha longifolia* (L.) leaf extract in rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 11(12), 1594-1599.
- Mohammed MS, Khalid HS, Ahmed WJ, Garelnabi EAE, Mahmoud AM. 2014. Analysis of antiinflammatory active fractions of *Tribulus terrestris* by high resolution GC-MS. *J Pharmaco Phytochem.*;3:38-42.
- Mohammed, F. I., Al-Essa, M. K., Shafagoj, Y. A. and Afifi, F. U. (2006). Investigation of the direct effects of the alcoholic extract of *Elaeagnus angustifolia* L. (Elaeagnaceae) on dispersed intestinal smooth muscle cells of guinea pig. *Scientia Pharmaceutica*, 74(1), 21-30
- Mohammed, M. T., Kadhim, S. M., AL-Qaisi, Z. H. J. (2020). Positive influence of *Portulaca oleracea* L. in rats with type 2 diabetes mellitus. *Plant Archives*, 20(2), 893-897.
- Mohebbati, R., Abbasnezhad, A. (2020). Effects of *Nigella sativa* on endothelial dysfunction in diabetes mellitus: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 252, 112585
- Mohele, B., Heller, W., Wellmann, E. 1985. UV-induced biosynthesis of quercetin 3-O-beta-D-glucuronide in dill *Anethum graveolens* cell cultures. *Phytochem*; 24:183-5.
- Mohsin, M.M., Hanif, M.A., Ayub, M.A., Bhatti, I.A., Jilani, M.I., 2010 Dill, , *Medicinal Plants of South Asia* <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102659-5.00018-5>.

- Mokaberinejad, R., Akhtari, E., Tansaz, M., Bioos, S., Kamalinejad, M., Zafarghandi, N., Akhbari, A. (2014). Effect of *Mentha longifolia* on FSH serum level in premature ovarian failure. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014.
- Mokaberinejad, R., Zafarghandi, N., Bioos, S., Dabaghian, F. H., Naseri, M., Kamalinejad, M., Hamiditabar, M. (2012). *Mentha longifolia* syrup in secondary amenorrhea: a double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 1-8.
- Molaie M, Darvishi B, Jafari Azar Z, Shirazi M, Amin G, Afshar S. Effects of a combination of *Nigella sativa* and *Vitex agnus-castus* with citalopram on healthy menopausal women with hot flashes: results from a subpopulation analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(1):58-61. doi: 10.1080/09513590.2018.1499086.
- Molkara, T., Akhlaghi, F., Ramezani, M.A., Salari, R., Vakili, V., Kamalinejad, M., Fayyazi Bordbar, M.R., GhorA., Motavasselian, M., (2018), Effects of a food product (based on *Daucus carota*) and education based on traditional Persian medicine on female sexual dysfunction: a randomized clinical trial, *Electronic Physician* Volume: 10, April <http://www.ephysician.ir> Issue: 4, Pages: 6577-6587, DOI: <http://dx.doi.org/10.19082/6577>.
- Mollazadeh, H., Emami, S. A., Hosseinzadeh, H. (2015). Razi's Al-Hawi and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(12), 1153–1166.
- Momtaz, S., Abdolghaffari, A., Jasemi, E., Yaghoobvand, B., Esmaeilzadeh, S., Abdollahi, A., Abdollahi, M. (2021). Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activities of a herbal ointment consisting of *Althaea officinalis*, *Lavandula angustifolia*, and *Rosa x damascena* in animal excision wound model. *Journal of Medicinal Plants*, 20(77), 37-49.
- Monica A., Diana K Jasaputra, Rita Tjokropranoto 2017, Effects of Pomegranate Peel (*Punica granatum* L.) Extract as an Anthelmintic, *Journal of Medicine and Health*, Vol. 1, February 5; p. 409-16.
- Moniruzzaman, M. Khalil, S. Sulaiman, and S. Gan, “Advances in the analytical methods for determining the antioxidant properties of honey: a review,” *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, vol. 9, no. 1, pp. 36–42, 2012

- Monroe, D.G., Getz, B.J., Johnsen, S.A., Riggs, B.L., Khosla, S., Spelsberg, T.C., 2003. Estrogen receptor isoform-specific regulation of endogenous gene expression in human osteoblastic cell lines expressing either ERalpha or ERbeta. *J. Cell Biochem.* 90, 315-326
- Monsefi, M., Ghasemi, A., Alaei, S., Aliabadi, E., (2015) Effects of *Anethum graveolens* L. (dill) on Oocyte and Fertility of Adult Female Rats, *J Reprod Infertil.*;16(1):10-17.
- Monsefi, M., Ghasemi, M., Bahaoddini, A. (2006) The effects of *Anethum graveolens* L. on female reproductive system of rats, *Phytother. Res.* 20, 865–868.
- Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H. 1998. Antispermatic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception* 58: 309–313.
- Monteiro, R.; Becker, H.; Azevedo, I.; Calhau, C. 2006, Effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) Flavonoids on Aromatase (Estrogen Synthase) Activity. *J. Agric. Food Chem.* 54, 2938–2943
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199–215. doi:10.1038/nrendo.2017.180.
- Montenote, M. C., Wajsman, V. Z., Konno, Y. T., Ferreira, P. C., Silva, R. M. G., Therezo, A. L. S., Martins, L. P. A. (2017). Antioxidant effect of *Morus nigra* on Chagas disease progression. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 59.
- Montesano V, Negro D, Sarli G, et al. 2012; Notes about the uses of plants by one of the last healers in the Basilicata Region (South Italy). *J Ethnobiol Ethnomed* 8: 15
- Monti M, Pinotti M, Appendino G, Dallochio F, Bellini T, Antognoni F, Poli F, Bernardi F. 2007. Characterization of anti-coagulant properties of prenylated coumarin ferulenol. *Biochem Biophys Acta.* 1770:1437–1440
- Montplaisier J, Lorrain J, Denesle R, Petit D, 2001. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy, *Menopause* 8:10
- Moorthy, K., Punitha, T., Vinodhini, R., Sureshkumar, B. T., Vijayalakshmi, P., Thajuddin, N. (2013). Antimicrobial activity and qualitative phytochemical

- analysis of *Punica granatum* Linn. (PERICARP). *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 7(9), pp. 474-479. DOI:10.5897/JMPR012.953
- Mootoosamy,A., Mahomoodally.M.F., (2014) Ethnomedicinal application of native remedies used against diabetes and related complications in Mauritius, *Journal of Ethnopharmacology*. Volume 151, Issue 1, 10 January, Pages 413-444.
- Moradi MT, Rafieian-Koupaei M, Imani-Rastabi R, et al. 2013. Antispasmodic effects of yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract in the isolated ileum of Rat. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 10: 499–503.
- Moradkhani, S., Salehi, I., Abdolmaleki, S., Komaki, A. (2015). Effect of *Calendula officinalis* hydroalcoholic extract on passive avoidance learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ancient Science of life*, 34(3), 156
- Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, Mascarucci P, Magnani P, Marr'e GB. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 2006; 56:230–8.
- Morelli, V., & Naquin, C. (2002). Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *American family physician*, 66(1), 129.
- Morgia, G., Russo, G. I., Urzì, D., Privitera, S., Castelli, T., Favilla, V., Cimino, S. (2017). A phase II, randomized, single-blinded, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of Curcumina and Calendula suppositories for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome type III. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 89(2), 110-113
- Mosaddegh, M., Naghibi, F., Moazzeni, H., Pirani, A., Esmaeili, S. (2012). Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohghiluyeh va Boyer Ahmad province of Iran. *Journal of ethnopharmacology*, 141(1), 80-95. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.004>
- Mossa AT, Nawwar GA. 2011; Free radical scavenging and antiacetylcholinesterase activities of *Origanum majorana* L. essential oil. *Hum Exp Toxicol*. 30:1501-1513;

- Mossa, A.-T.H., Refaie, A.A., Ramadan, A., Bouajila, J., 2013. Amelioration of prallethrin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rat by the administration of *Origanum majorana* essential oil. *BioMed Res. Int.* 2013
- Motamed Jahromi, S., Niami Jahromi, S. (2020). Effects of Hydro-alcoholic Extract of Pumpkin Seeds on Oogenesis Pathway, Liver, and Kidney of Female Rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 22(9).
- Moteetee, A., Moffett, R. O., Seleteng-Kose, L. (2019). A review of the ethnobotany of the Basotho of Lesotho and the Free State Province of South Africa (South Sotho). *South African Journal of Botany*, 122, 21-56.
- Motherwort [website]. Science Views.com; c2003-04 [accessed December 01, 2005]. Available from: <http://scienceviews.com/plants/motherwort.html>.
- Motti, R. (2021). Wild plants used as herbs and spices in Italy: An ethnobotanical review. *Plants*, 10(3), 563.
- Moussaieff, A., Yu, J., Zhu, H., Gattoni-Celli, S., Shohami, E., Kindy, M. S. (2012) Protective effects of incensole acetate on cerebral ischemic injury. *Brain research*, 1443, 89-97
- Moutia, M., Habti, N., & Badou, A. (2018). In vitro and in vivo immunomodulator activities of *Allium sativum* L. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Mozaffarian, V., (2013) *Identification of medicinal and aromatic plants of Iran*. Farhang Moaser Publishers, Tehran. Pp. 1444.
- Muchtaromah, B., Muti'ah, R., Yusmalasari, D.R., Mardyan, P., Sharmin, T., Fadholly, A., (2020), Efficacy of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Extract Combination on Rat Fertility *Pharmacognosy Journal*, Vol 12, Issue 1, Jan-Feb.
- Mueller M, Hobiger S, Jungbauer A. 2010 Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chem*
- Muka, T. et al. (2016) Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality. *JAMA Cardiol.* 1, 767–776

- Mükemre, M.; Behçet, L.; Çakılcıoğlu, U. (2015) Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak (Van-Turkey). *J. Ethnopharmacol.* 166, 361–374
- Mukherjee, M. A.S., Das, S. Mitra, C. Mitra, (2004) Prevention of bone loss by oil extract of garlic (*Allium sativum* Linn.) in an ovariectomized rat model of osteoporosis, *Phytother. Res.* 18, 389–394
- Mukthamba, P., Srinivasan, K. (2015). Hypolipidemic influence of dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and garlic (*Allium sativum*) in experimental myocardial infarction. *Food & function*, 6(9), 3117-3125.
- Mukthamba, P., & Srinivasan, K. (2017). Dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and garlic (*Allium sativum*) alleviates oxidative stress in experimental myocardial infarction. *Food Science and Human Wellness*, 6(2), 77-87.
- Muley, B.P., Khadabadi, S.S., Banarase, N.B. (2009) Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, October; 8 (5): 455-465.
- Münstedt, K., & Männle, H. (2020). *Apitherapy for menopausal problems*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. doi:10.1007/s00404-020-05692-2
- Muralidharan, P., Balamurugan, G., Kumar, P. (2008). Inotropic and cardioprotective effects of *Daucus carota* Linn. on isoproterenol-induced myocardial infarction. ||| *Bangladesh Journal of Pharmacology*|||, 3(2), 74-79.
- Murga, R., Ruiz, R., Beltran, S., Cabezas, J. L. (2000). Extraction of natural complex phenols and tannins from grape seeds by using supercritical mixtures of carbon dioxide and alcohol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 3408–3412
- Murkovic M, Hillebrand A, Winkler J, Pfannhauser W (1996a) Variability of fatty acid content in pumpkin seeds (*Cucurbita pepo* L.). *Z Lebensm Unters Forsch* 202(3):216–219)
- Murnigsih, T., SH., Matsuura, H., Takahashi, K., Yamasaki, M., Yamato, O., Maede, Y., Katakura, K., Suzuki, M., Kobayashi, S., Yoshihara, CT. (2005) Evaluation of the inhibitory activities of the extracts of Indonesian traditional medicinal plants

- against *Plasmodium falciparum* and *Babesia gibsoni*, *Journal of Veterinary Medical Science* 67:(8) 829–831.
- Murray, M. T. (2020). *Glycyrrhiza glabra* (licorice). *Textbook of Natural Medicine*, 641.
- Murty, KN.et.al, Study on wound healing activity of *Punica granatum* peel., *J. Med.Food*, 7(2), 2004, p. 256-9
- Musavi, H., Tabnak, M., Sheini, F. A., Bezvan, M. H., Amidi, F., & Abbasi, M. (2018). Effect of garlic (*Allium sativum*) on male fertility: a systematic review. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 7(4), 306-312.
- Mustafa, K. G., Ganai, B. A., Akbar, S., Dar, M. Y., Masood, A. (2012). β -Cell protective efficacy, hypoglycemic and hypolipidemic effects of extracts of *Achillea millifolium* in diabetic rats. *Chinese journal of natural medicines*, 10(3), 185-189.
- Volpi, N.2004 “Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis,” *Electrophoresis*, vol. 25, no. 12, pp. 1872–1878
- Nadkar, M. Y., Samant, R. S., Vaidya, S. S. & Borges, N. E. (1999).Relationship between osteoarthritis of knee and menopause. *J. Assoc. Physicians India* 47, 1161–1163
- Naeini, A. R., Khosravi, A. R., Tajbakhsh, H., Ghazanfari, T., & YARAEI, R. (2009). Anticandida and immunomodulatory effects of *Foeniculum vulgare* mill in vitro.
- Naessen T, Rodriguez-Macias K, 2002, Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women, *Am J Obstet Gynecol* 186:944
- Nagella, P., Ahmad, A., Kim, S. J., Chung, I. M. (2012). Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 34(2), 205-209.
- Nagori BP, Solanki R. 2011*C. dactylon* L. Pers: A valuable medicinal plant. *Res J Med Plant*; 5:508-14
- Nahar, L., Rokonuzzaman, 2009. Investigation of the analgesic and antioxidant activity from an ethanol extract of seeds of *sesamum indicum*. *Pakistan J. Biol. Sci.*

- Nahdi, M.S., Ari Martivi, İ.N., Arsyah, D.C., (2016) The ethnobotany of medicinal plants in supporting the family health in Turgo, Yogyakarta, Indonesia *BIODIVERSITAS Volume 17*, Number 2, October 900-906.
- Nahidi, F., Kariman, N., Simbar, M., Mojab, F. (2012). The Study on the Effects of *Pimpinella anisum* on Relief and Recurrence of Menopausal Hot Flashes. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(4), 1079–1085.
- Naidu MM, Shyamala BN, Naik JP, Sulochanamma G Srinivas P (2011). Chemical composition and antioxidant activity of the husk and endosperm of fenugreek seeds. *LWT-Food Science and Technology* 44(2):451-456.
- Nair GA (1995).Flavonoids of *Cynodon dactylon*. *J. Med. Ethnobot. Res.* 16(3-4):153-157
- Nair R, Chanda S. 2007. Antibacterial activities of some medicinal plants of the western region of India. *Turk J Biol*; 31: 231-6
- Najeeb, U. R., Mehmood, M. H., Alkharfy, K. (2011). M, Gilani, AU (2011) Prokinetic and laxative activities of *Lepidium sativum* seed extract with species and tissue selective gut stimulatory actions. *J Ethnopharmacol*.
- Naji, N. S., Abood, F. N. (2013b). Effect of Tocopherol Extraction of *Lepidium Sativum* Seeds in Sperm Parameters of White Male Rabbits. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 43-48
- Naji, N. S., Abood, F. N. (2013a). Changes in Sperm Parameters of Adult Male Rabbits by Phenol Extract of *Lepidium Sativum* Seeds. *Journal of Natural Sciences Research*, 17- 22. 99
- Nakamura, Y., Tsuji, S., Tonogai, Y. (2003). Analysis of proanthocyanidins in
- Nalbantsoy, A., Nesil, T., Yılmaz-Dilsiz, Ö., Aksu, G.,Khan, S., Bedir, E. (2012). Evaluation of the immunomodulatory properties in mice and *in vitro* anti-inflammatory activity of cycloartane type saponins from *Astragalus* species. *Journal of ethnopharmacology*, 139(2), 574-581.
- Namazi F, Shomali T, Taghikhani P, Nazifi S (2018) Protective effect of *Urtica dioica* leaf hydro alcoholic extract against experimentally-induced atherosclerosis in rats. *Avicenna JPhytomed* 8:254–262. <https://doi.org/10.22038/ajp.2018.25213.1917>

- Namazi, N., Larijani, B., Ayati, M. H., Abdollahi, M. (2018). The effects of *Nigella sativa* L. on obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of ethnopharmacology*, 219, 173-181.
- Napoli, E.; Siracusa, L.; Ruberto, G.; Carrubba, A.; Lazzara, S.; Speciale, A.; Cimino, F.; Saija, A.; Cristani, M. 2018, Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species - A comparative study. *Phytochemistry*, 152, 162- 173
- Nappi, R. E. Kokot-Kierepa, M. (2012). Vaginal health: insights, views and attitudes (VIVA) — results from an international survey. *Climacteric* 15, 36–44
- Nappi, R. E. & Palacios, S. (2014) Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 17, 3–9
- Nappi, R. E., Cucinella, L., Martella, S., Rossi, M., Tiranini, L., & Martini, E. (2016). Female sexual dysfunction (FSD): Prevalence and impact on quality of life (QoL). *Maturitas*, 94, 87-91
- Nappi, R. E., Palacios, S., Panay, N., Particco, M. & Krychman, M. L. (2016) Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 19, 188–197
- Narasimhulu, C.A., Selvarajan, K., Litvinov, D., Parthasarathy, S., 2015. Anti-Atherosclerotic and anti-inflammatory actions of sesame oil. *J. Med. Food* 18, 11–20. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0138>.
- Nasab, F. K., Khosravi, A. R. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants of Sirjan in Kerman Province, Iran. *Journal of ethnopharmacology*, 154(1), 190-197.
- Naseri, R., Farnia, V., Yazdchi, K., Alikhani, M., Basanj, B., & Salemi, S. (2019). Comparison of *vitex agnus-castus* extracts with placebo in reducing menopausal symptoms: a randomized double-blind study. *Korean journal of family medicine*, 40(6), 362.
- Naseri-Gharib MK, Heidari A. 2007. Antispasmodic effect of *A. graveolens* fruit extract on rat ileum. *Int J Pharm*;3: 260-4.
- Nasri S, Oryan S, Rohani AH, Amin GR. The effects of *Vitex agnus castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. *Pak J Biol Sci*, 2007; 10(14):2300.

- Nassar, M. I., Aboutabl, E. S. A., Makled, Y. A., El-Khrisy, E. D., Osman, A. F. (2010). Secondary metabolites and pharmacology of *Foeniculum vulgare* Mill. Subsp. *piperitum*. *Revista latinoamericana de química*, 38(2), 103-112
- Nassiri Asl, M., H. (2009). Review of the pharmacological effects of *Vitis*
- Nasuti, C., Fedeli, D., Bordoni, L., Piangerelli, M., Servili, M., Selvaggini, R., Gabbianelli, R. (2019). Anti-inflammatory, anti-arthritis and anti-nociceptive activities of *Nigella sativa* oil in a rat model of arthritis. *Antioxidants*, 8(9), 342.
- Natanzi, M.M., Pasalar, P., Kamalinejad, M., Dehpour, A.R., Tavangar, S.M., Sharifi, R., Ghanadian, N., Rahimi-Balaei, M. and Gerayesh-Nejad S. (2012). Effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* fruit on experimental cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*, 50(9), 589-596
- Nath, D., Sethi, N., Singh, R. K., Jain, A. (1992). Commonly used Indian abortifacient plants with special reference to their teratologic effects in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 147-154
- Nathawat, R. S., Mishra, P., Patni, V. (2015). Identification and Qualitative Analysis of β -Sitosterol and Some Phytoestrogens in *In Vivo* and *In-Vitro* Samples of *Lepidium sativum*: A Semi-Arid Bone Healing Plant *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, 4:52167-0501.
- Nawash, O., Shudiefat, M., Al-Tabini, R., Al-Khalidi, K. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants commonly used by local bedouins in the badia region of Jordan. *Journal of ethnopharmacology*, 148(3), 921-925.
- Nayaka, H.B., Londonkar, R.L., 2014. Evaluation of *Portulaca oleracea* for anti-fertility effect in female albino rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6, 86–89.
- Nayanatara, A. K., Alva, A., Kottari, S., Soofi, A. A., Rejeesh, E. P., Bhagyalakshmi, K., Pai, S. R. (2012). Effect of *Cynodon dactylon* extract on estrous cycle and reproductive organs in female wistar rats. *International Journal of Analytical Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 1(3), 10-15.
- Nayanatara, A. K., Kottari, S., Alva, A., Soofi, A. A., Rejeesh, E. P., Bhagyalakshmi, K., Pai, S. R. (2012). Effect of aqueous extract of *Cynodon dactylon* on reproductive hormones and reproductive organ weight of female Wistar rats. *International journal Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 1(8), 1065-1076.

- Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. 2006; Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 166:1453–1465
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. 2006; Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295:2057–71
- Nelson HD. 2008; Menopause. *Lancet* 371:760–70
- Nemeth E. 2005. Essential oil composition of species in the genus *Achillea*. *J Essent Oil Res* 17: 501–512
- Nergiz, C., Ötleş, S. (1993). Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. *Food chemistry*, 48(3), 259-261.
- Neukirch, H., D'Ambrosio, M., Via, J. D., Guerriero, A. (2004). Simultaneous quantitative determination of eight triterpenoid monoesters from flowers of 10 varieties of *Calendula officinalis* L. and characterisation of a new triterpenoid monoester. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 15(1), 30-35
- Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, et al. 2014 Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 21:339-346.
- Niazmand S, Saberi Z. 2010. The chronotropic and inotropic effects of aqueous–ethanolic extract of *Achillea millefolium* on rat's isolated heart. *Pharmacologyonline* 3: 791–798.
- Nickavar, B., Mojab, F., Javidnia, K., Amoli, M. A. R. (2003). Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(9-10), 629-631.
- Nickavar B. and Yousefian. N. (2009). Inhibitory effects of six *Allium* species on α -amylase enzyme activity, *Iran. J. Pharm Research*. 8(1): 53- 57
- Nicolaus, C., Junghanns, S., Hartmann, A., Murillo, R., Ganzera, M., Merfort, I. (2017). *In vitro* studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 196, 94-103.

- Nicolle, C., Simon, G., Rock, E., Amouroux, P., Rémésy, C. (2004). Genetic variability influences carotenoid, vitamin, phenolic, and mineral content in white, yellow, purple, orange, and dark-orange carrot cultivars. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 129(4), 523-529
- Nikander, E., Rutanen, E. M., Nieminen, P., Wahlström, T., Ylikorkala, O., & Tiitinen, A. (2005). Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertility and sterility*, 83(1), 137-142
- Nikniaz, Z., Ostadrahimi, A., Mahdavi, R., asghar Ebrahimi, A., Nikniaz, L. (2014). Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(5), 864-869
- Nikolaeva, A. G., Krivenchuk, P. E., Prokopenko, A. P. (1970). Phenolic compounds of *Elaeagnus angustifolia*. *Chemistry of Natural Compounds*, 6(6), 778-778.
- Nikolaeva, A. G., Terent'eva, I. V., Krivenchuk, P. E., Prokopenko, A. P. (1970). Alkaloids of *Elaeagnus angustifolia*. *Chemistry of Natural Compounds*, 6(4), 517-517.
- Nilsson, E E and Skinner, M K, 2003; Bone morphogenetic protein4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. *Biol Reprod* 69: 1265-
- Nirjhor, S. A., Jannat, H., Ahmed, M., Ghosh, D., Mandal, I., Trisha, U. K., & Rahmatullah, M. (2014). Methanol extract of *Allium sativum* L. leaves show antinociceptive activity in acetic acid-induced writhing tests in mice. *Advances in Natural and Applied Sciences*, 8(4), 203-208.
- Nishimura, M., Ohkawara, T., Sato, H., Takeda, H., Nishihira, J. (2014). Pumpkin seed oil extracted from *Cucurbita maxima* improves urinary disorder in human overactive bladder. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(1), 72-74.
- Nissen SB, TjÄnneland A, Stripp C, et al. 2003; Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 14:695–704

- Nithya, V. (2021). Anti-inflammatory activity of *allium sativum* linn., in wistar albino rats.
- Nkosi CZ, Opoku AR, Terblanche SE (2006b) *In vitro* antioxidative activity of pumpkin seed (*Cucurbita pepo*) protein isolate and its *in vivo* effect on alanine transaminase and aspartate transaminase in acetaminophen-induced liver injury in low protein fed rats. *Phytother Res* 20(9):780–783
- Noda, Y., Kaneyuki, T., Mori, A., Packer, L. (2002). Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(1), 166–171. DOI: 10.1021/jf0108765
- Nöldner, M., Müsch, W., Koch, E. (2013). Memory and cognition enhancing activities of an ethanolic extract from *Calendula officinalis* flowers after oral administration in rats and mice. *Planta Medica*, 79(13), SL9.
- Nosál'ová G, Strapková A, Kardošová A et al. 1992Antitussive Wirkung des Extraktes und der Polysaccharide aus Eibisch (*Althaea officinalis* L., var. robusta). *Pharmazie*; 47: 224–226
- Notelovitz M, 1995. Estrogen therapy in management of problems associated with urogenital aging: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration, *Maturitas* 22(Suppl): S31
- Notelovitz M, Lenihan JP Jr, McDermott MP, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J-C, 2000. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms, *Obstet Gynecol* 95:726
- Nouredine, B., Mostafa, E., Mandal, S. C. (2022). Ethnobotanical, pharmacological, phytochemical, and clinical investigations on Moroccan medicinal plants traditionally used for the management of renal dysfunctions. *Journal of Ethnopharmacology*, 292, 115178.
- Nouredini M, Rasta VR. 2008. Analgesic effect of aqueous extract of *Achillea millefolium* L. on Rat's Formalin Test. *Pharmacologyonline* 3: 659–664.
- Nouri M, Khaki A, Fathiazar F, RASHIDI MR. 2009.The protective effects of carrot seed extract on spermatogenesis and cauda epididymal sperm reserves in gentamicin treated rats.

- Novak, J., Draxler, L., Göhler, I., Franz, C. M. (2005). Essential oil composition of *Vitex agnus-castus*—comparison of accessions and different plant organs. *Flavour and fragrance journal*, 20(2), 186-192.
- Nuamsetti, T., Dechayuenyong, P., Tantipaibulvut, S. (2012). Antibacterial activity of pomegranate fruit peels and arils. *Science Asia*, 38(3), 319–322
- Nyeem, M. A. B., Amin, R. (2018). Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its constituents on reproductive systems: A. *Journal of Medicinal Plants*, 6(4), 01-04
- Obertreis, B., Giller, K., Teucher, T., Behnke, B., Schmitz, H., 1996. Antiphylogistische Effekte von Extractum *Urtica dioica* foliorum im vergleich zu Kaffeoylapfel saure. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 46 (1), 52e56.
- Obinna, V. C., Kagbo, H. D., Agu, G. O. (2021). Lipophilic and hydrophilic leaf extracts of *Portulaca oleracea* (Purslane) disrupts female sex hormones in albino rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(2), 82-89.
- Obolentseva, G. V., Litvinenko, V. I., Ammosov, A. S., Popova, T. P., Sampiev, A. M. (1999). Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33(8), 427-434
- Obregón, D. D., Lozano, L. L., Zúñiga, V. C. (2004). Preclinical studies of *Cucurbita maxima* (pumpkin seeds) a traditional intestinal antiparasitic in rural urban areas. *Revista de gastroenterologia del Peru: organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*, 24(4), 323-327.
- Ocana-Fuentes A, Arranz-Gutierrez E, Senorans FJ et al (2010) Supercritical fluid extraction of oregano (*Origanum vulgare*) essentials oils: anti-inflammatory properties based on cytokine response on THP-1 macrophages. *Food Chem Toxicol* 48:1568–1575
- Odenigbo, G. O., Awachie, P. I. (1993). Anticonvulsant activity of aqueous ethanolic extract of *Cynodon dactylon*. *Fitoterapia*, 64(5), 447-449
- OHNISHI, M., HIROSE, S., KAWAGUCHI, M., ITO, S., FUJINO, Y. (1990) Chemical composition of lipid especially triacylglycerol in grape seeds. *Agricultural and*

- Biological Chemistry*.54: 1035-1042ABOURAYAN, M.A., ABDELNABEY, A.A., ABOU SAMAHA, O.R., MOHAMED, M.K. (1998) Characteristics and composition of grape seed oil. *Alexandria Journal of Agricultural Research* 43: 67 -79
- Ojha, S., Golechha, M., Kumari, S., Bhatia, J., Arya, D. S. (2013). *Glycyrrhiza glabra* protects from myocardial ischemia–reperfusion injury by improving hemodynamic, biochemical, histopathological and ventricular function. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1–2), 219–227
- Okafor, I. A., Nnamah, U. S., Nnaka, J. (2021). The fertility assessment of normal cyclic Wistar rats following the administration of methanolic extract of *Portulaca oleracea*: an experimental study. *Middle East Fertility Society Journal*, 26(1), 1-10.
- Okatan, V. (2018). Phenolic compounds and phytochemicals in fruits of black mulberry (*Morus nigra* L.) genotypes from the Aegean region in Turkey. *Folia Horticulturae*, 30(1), 93-10
- Okmen, G. and Turkcan, O. (2014). A study on antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines*, 11(1), 116-120
- Okmen, G.; Balpınar, N. 2016. The biological activities of *Hypericum perforatum* L. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 14(1), 213-218. [<http://dx.doi.org/10.21010/ajtcam.v14i1.23>] [PMID: 28480399]
- Okoh, O. O., Sadimenko, A. A., Afolayan, A. J. (2007). The effects of age on the yield and composition of the essential oils of *Calendula officinalis*. *Journal of Applied Sciences*, 7(23), 3806-3810.
- Oktaý, K, Briggs, D, and Gosden, R G, 1997; Ontogeny of follicle stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3748- 51.
- Oktem, O and Oktaý, K, 2008; The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 1127: 1- 9.

- Öktem, Ö., & Urman, B. (2012). Reprodüktif yaşam siklusu: Folikülogenez ve menstruasyon. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 9(1), 1-24.
- Okwuasaba, F., Ejike, C., Parry, O. (1986). Skeletal muscle relaxant properties of the aqueous extract of *Portulaca oleracea*. *Journal of ethnopharmacology*, 17(2), 139-160.
- Olennikov, D. N., Kashchenko, N. I., Vennos, C. (2017). A new esculetin glycoside from *Calendula officinalis* (Asteraceae) and its bioactivity. *Farmacia*, 65(5), 698-702
- Oliveira, A.I.; Pinho, C.; Sarmento, B.; Dias, A.C. 2016, Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Front. Plant Sci.*, 7, 1004. [http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2016.01004] [PMID: 27462333]
- Omar SH, Al-Wabel NA. 2009;Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saud Pharm J*. 18:51-58
- Omar, S. H. (2010). Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(3), 111-121
- Omar, H. R., Komarova, I., El-Ghonemi, M., Fathy, A., Rashad, R., Abdelmalak, H. D.,...Camporesi, E. M. (2012). Licorice abuse: Timeto send a warning message. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3(4), 125–138
- Önder, A., Nahar, L., Nath, S., Sarker, S. D. (2020). Phytochemistry, traditional uses and pharmacological properties of the genus *opopanax* WDJ Koch: A Mini-Review. *Pharmaceutical Sciences*, 26(2), 99-106.
- Oniga, I., Pușcaș, C., Silaghi-Dumitrescu, R., Olah, N. K., Sevastre, B., Marica, R., Hanganu, D. (2018). *Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical composition and biological studies. *Molecules*, 23(8), 2077
- Onyekwere, M. U., Jiwuba, P. C., Anukam, K. U., Ukpabi, U. H. and Egu, U. E, (2018) Hormonal profile and reproductive performance of male and female rabbits, *Nig. J. Anim. Prod.*, 45(2): 49 – 54.
- Orehov, A. N., Panossian, A. G. (1994) Trihydroxyoctadecadienoic acids exhibit antiatherosclerotic and antiatherogenic activity. *Phytomedicine*, 1(2), 123-126.

- Orhan, F., Barış, Ö., Yanmış, D., Bal, T., Güvenalp, Z., Güllüce, M. (2012). Isolation of some luteolin derivatives from *Mentha longifolia* (L.) Hudson subsp. *longifolia* and determination of their genotoxic potencies. *Food chemistry*, 135(2), 764-769.
- Orhan, İ. E., ÖZÇELİK, B., Kartal, M., Kan, Y. (2012). Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. *Turkish Journal of Biology*, 36(3), 239-246.
- Orhan, I., Deliorman-Orhan, D., Özçelik, B. (2009). Antiviral Activity and cytotoxicity of the lipophilic extracts of various edible plants and their fatty acids. *Food chemistry*, 115(2), 701-705.
- Orhan, I., Kartal, M., Kan, Y., Şener, B. (2008). Activity of essential oils and individual components against acetylcholinesterase. *Zeitschrift fuer Naturforschung C*, 63(7-8), 547-553.
- Orr JD, Sumner LW, Edwards R, Dixon RA. (1993). Determination of cinnamic acid and 4-coumaric acid in alfalfa (*Medicago sativa* L.) cell suspension cultures by gas chromatography. *Phytochem Anal*, 4, 124–130
- Oshiba S, Sawai H, Tamada T. 1990 Inhibitory effect of orally administered inclusion complex of garlic oil on platelet aggregation in man. *Igaku no Ayuma*; 155(3):199-200
- Osmers R, Friede M, Liske E. 2005; Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 105:1074–1078.
- Ouelbani, R., Bensari, S., Mouas, T. N., Khelifi, D. (2016). Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine in the regions of Constantine and Mila (North-East of Algeria). *Journal of ethnopharmacology*, 194, 196-218.
- Ouelbani, R., Bensari, S., Mouas, T.N., Khelifi, D. 2016 Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine in the regions of Constantine and Mila (North-East of Algeria). *J Ethnopharmacol*. Dec 24; 194:196-218. doi: 10.1016/j.jep.2016.08.016. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27592312.
- Oulmouden, F., Ghalim, N., El Morhit, M., Benomar, H., Daoudi, E. M., Amrani, S. (2014). Hypolipidemic and anti-atherogenic effect of methanol extract of fennel

- (*Foeniculum vulgare*) in hypercholesterolemic mice. *International Journal of Science and Knowledge*, 3(1), 42-52.
- Overk, C. R., Yao, P., Chadwick, L. R., Nikolic, D., Sun, Y., Cuendet, M. A., ... Bolton, J. L. (2005). Comparison of the in vitro estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(16), 6246-6253
- Overk CR, Guo J, Chadwick LR, Lantvit DD, Minassi A, Appendino G, Chen, S.N., Lankin DC., Farnsworth NR, Pauli GF, van Breemen RB, Bolton JL. 2008. *In vivo* estrogenic comparisons of *Trifolium pratense* (red clover) *Humulus lupulus* (hops), and the pure compounds isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin. *Chem Biol Interact*; 176:30–9)
- Özbek, H., Uğraş, S., Dülger, H., Bayram, I., Tuncer, I., Öztürk, G., Öztürk, A. (2003). Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. *Fitoterapia*, 74(3), 317-319.
- Özbek, H. (2005). The Anti-inflammatory Activity of the *Foeniculum vulgare* L. Essential Oil and Investigation. *International Journal of Pharmacology*, 50(4), 329-331
- Özdemir, B., Ekbül, A., Topal, N. B., Sarandöl, E., Sağ, S., Başer, K. H. C., Aydinlar, A. (2008). Effects of *Origanum onites* on endothelial function and serum biochemical markers in hyperlipidaemic patients. *Journal of International Medical Research*, 36(6), 1326-1334.
- Özdemir, E., & Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53-65.
- Özdemir, H., Yaren, B., Gökhan, O. T. O. (2015). Antinociceptive activity of aqueous extract of *Lepidium sativum* L. in mice. *Eastern Journal of Medicine*, 20(3), 131-135.
- Ozdemir, İ.S., Karaoğlu, Ö., Dağ, Ç., Bekiroğlu, S., 2018. Assessment of sesame oil fatty acid and sterol composition with FT-NIR spectroscopy and chemometrics. *Turk. J. Agric. For.* 42, 444–452

- Özgen, M., Serçe, S., and Kaya, C. (2009). Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich *Morus nigra* and *Morus rubra* fruits. *Scientia Horticulturae*, 119(3), 275-279
- Özgen, U., Kaya, Y., & Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 36(1), 93-106.
- Özgökçe, F., & Özçelik, H. (2004). Ethnobotanical aspects of some taxa in East Anatolia, Turkey. *Economic Botany*, 58(4), 697-704.
- Ozkan, E.E.; Ozsoy, N.; Ozden, T.Y.; Ozhan, G.; Mat, A. 2018. Evaluation of chemical Composition and *in-vitro* biological activities of three endemic *Hypericum* Species from Anatolia (*H. thymbrifolium*, *H. spectabile* and *H. pseudolaeve*). *Iran. J. Pharm. Res.*17(3), 1036-1046
- Özkan, G. 2011, Bursa ili Şevketiye köyü halk ilaçlarının bilimsel açıdan değerlendirilmesi, YL TEZİ
- Ozkan, G., Baydar, H., Erbas, S. (2010). The influence of harvest time on essential oil composition, phenolic constituents and antioxidant properties of Turkish oregano (*Origanum onites* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(2), 205-209
- Ozkol H, Tülüce Y, Koyuncu I. Subacute effect of cigarette smoke exposure in rats: protection by pot marigold (*Calendula officinalis* L.) extract. *Toxicol Ind Health*. 2012; 28(1): 3-9.
- Ozturk M., Uysal I., Gucel S., Altundag E., Dogan Y., and Baslar S., (2013) Medicinal Uses of Natural Dye-Yielding Plants in Turkey, *RJTA Vol. 17* No. 2 69.
- Ozturk S, Ercisli S. 2007. Antibacterial activity of aqueous And methanol extracts of *Althaea officinalis* and *Althaea cannabina* from Turkey. *Pharm Biol*; 45: 235–240
- Ozturk, M. U. N. I. R., Altay, V. O. L. K. A. N., Gucel, S. A. L. I. H., Altundag, E. R. N. A. Z., Ansari, A. A., Gill, S. S., Naeem, M. (2017). Plant diversity of the drylands in Southeastern Anatolia-Turkey: Role in human health and food security. *Plant biodiversity: monitoring, assessment and conservation*. Oxfordshire: CABI, 83-124.

- Ozturk, M., Uysal, I., Gucl, S., Altundag, E., Dogan, Y., & Baslar, S. (2013). Medicinal uses of natural dye-yielding plants in Turkey. *Research Journal of Textile and Apparel*.
- Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., & Yesilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 137(1), 85-98.
- Pace-Asciak, C. R., Rounova, O., Hahn, S. E., Diamandis, E. P., & Goldberg, D. M. (1996). Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clinica chimica acta*, 246(1-2), 163-182
- Pain S, Altobelli C, Boher A, et al. 2011. Surface rejuvenating effect of *Achillea millefolium* extract. *Int J Cosmet Sci* 33: 535–542
- Painuli, S., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Semwal, P., Martorell, M., Almarhoon, Z. M., ... & Cho, W. C. (2022). Nutraceutical profiling, bioactive composition, and biological applications of *Lepidium sativum* L. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.
- Pakkala, K. R., Patel, H. A. (2021). Overview on some indigenous medicinal plants utilized in treatment of gynecological disorders by indian women. *Doctrines of Integrated Medicine, Pharmacy and Science-the International Journal*, 1(01), 54-74.
- Paksoy, M. Y., Selvi, S., & Savran, A. (2016). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Ulukışla (Niğde-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 6(1), 42-48.
- Pal, D. (2008). Evaluation of CNS activities of aerial parts of *Cynodon dactylon* Pers. in mice. *Acta Pol Pharm*, 65(1), 37-43
- Palacios, S., Ramirez, M., Lilue, M., Vega, B. (2020). Evaluation of Femaxeen® for control of urinary incontinence in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*, 133, 1-6.
- Palombaro KM. 2005; Effects of walking-only interventions on bone mineral density at various skeletal sites: a meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther* 28:102–7.
- Pan DS, Liu WG, Yang XF, Cao F (October 2007). "Inhibitory effect of progesterone on inflammatory factors after experimental traumatic brain injury". *Biomedical and Environmental Sciences*. 20 (5): 432–8. [PMID 18188998](#)

- Panaya, N., & Rees, M. (2005). Alternatives to hormone replacement therapy for management of menopause symptoms. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 15(4), 259-266.
- Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. 2009; A randomized trial of oral DHEA treatment for sexual function, well-being, and menopausal symptoms in postmenopausal women with low libido. *J Sex Med* 6:2579–90
- Panossian, A., Gabrielian, E., Wagner, H. (1999). On the mechanism of action of plant adaptogens with particular reference to cucurbitacin R diglucoside. *Phytomedicine*, 6(3), 147-155.
- Panosyan, A. G., Avetisyan, G. M., Mnatsakanyan, V. A. (1977). Sterols and sterol glycosides of *Bryonia alba*. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(3), 300-305.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. 2002; Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 23:560–9
- Parada, M., Carrió, E., Bonet, M. À., Vallès, J. (2009). Ethnobotany of the Alt Emporda region (Catalonia, Iberian Peninsula): plants used in human traditional medicine. *Journal of ethnopharmacology*, 124(3), 609-618.
- Paranjape, A. N., Mehta, A. A. (2006). A study on clinical efficacy of *Lepidium sativum* seeds in treatment of bronchial asthma. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 5(1), 55-0.
- Parhizkar, S., Latiff, L. A., Parsa, A. (2016). Effect of *Nigella sativa* on reproductive system in experimental menopause rat model. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(1), 95.
- Parihar, S., Sharma, D. (2021). *Cynodon dactylon*: A Review of Pharmacological Activities. *Sch Acad J Pharm*, 11, 183-189.
- Parish, S. J. et al. (2013). Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int. J. Womens Health* 5, 437–447

- Park JE, Lee MS, Jung S, et al. 2009; Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause* 16:660–5.
- Park, E., Lee, S.M., Eun Lee, J., Kim, J.H. (2013). Antiinflammatory activity of mulberry leaf extract through inhibition of NF- κ B. *Journal of Functional Foods*, 5, 178–186. doi:10.1016/j.jff.2012.10.002
- Park, S., Kang, S., Jeong, D. Y., Jeong, S. Y., Kim, M. J. (2016). Black carrots fermented with *Lactobacillus plantarum* or *Aspergillus oryzae* prevent cognitive dysfunction by improving hippocampal insulin signalling in amyloid- β infused rats. *Journal of functional foods*, 25, 354-366.
- Parle, M., Dhingra, D., Kulkarni, S. K. (2004). Memory-strengthening activity of *Glycyrrhiza glabra* in exteroceptive and interoceptive behavioral models. *Journal of Medicinal Food*, 7(4), 462–466
- Parry, O., Okwuasaba, F., Ejike, C. (1988). Effect of an aqueous extract of *Portulaca oleracea* leaves on smooth muscle and rat blood pressure. *Journal of ethnopharmacology*, 22(1), 33-44.
- Parry, O., Marks, J. A., Okwuasaba, F. K. (1993). The skeletal muscle relaxant action of *Portulaca oleracea*: role of potassium ions. *Journal of ethnopharmacology*, 40(3), 187-194.
- Parsaeyan, N. (2016). The effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) extract on lipid profile, lipid peroxidation and liver enzymes of diabetic rat. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 8(1), 24-2
- Parveen, A., Farooq, M. A., & Kyunn, W. W. (2020). A New Oleanane Type Saponin from the Aerial Parts of *Nigella sativa* with Anti-Oxidant and Anti-Diabetic Potential. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(9), 2171.
- Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., Oliveira, M. B. P. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy research*, 32(12), 2323-2339
- Pasupuleti, V.R.; Sammugam, L.; Ramesh, N.; Gan, S.H. Honey, propolis, and royal jelly: A comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxi. Med. Cell. Long.* 2017, 2017, 1259510

- Patel, M. R., Bhalodia, Y. S., Pathak, N. L., Patel, M. S., Suthar, K., Patel, N. (2013). Study on the mechanism of the bronchodilatory effects of *Cynodon dactylon*(Linn) and identification of the active ingredient. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 946-952
- Patel, U., Kulkarni, M., Undale, V., Bhosale, A. (2009). Evaluation of diuretic activity of aqueous and methanol extracts of *Lepidium sativum* garden cress (Cruciferae) in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(3).
- Pati, M. B., Jalalpure, S. S., Prakash, N. S., Kokate, O. K. (2005). Antiulcer properties of alcoholic extract of *Cynodon dactylon* in rats. *Acta Horticulturae*, 480, 115-118
- Patil, M. V. K., Kandhare, A. D., Bhise, S. D. (2012). Pharmacological evaluation of ethanolic extract of *Daucus carota* Linn root formulated cream on wound healing using excision and incision wound model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S646-S655.
- Patrick, K. F. M., Kumar, S., Edwardson, P. A. D., Hutchinson, J. J. (1996). Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. *Phytomedicine*, 3(1), 11-18.
- Paulson RJ. 2011; Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 96: 530–535
- Pavlović, M., Lakušić, D., Kovačević, N., Tzakou, O., Couladis, M. (2010). Comparative analysis of essential oils of six *Anthemis* taxa from Serbia and Montenegro. *Chemistry & Biodiversity*, 7(5), 1231-1244.
- Pedram A, Razandi M, Lewis M, Hammes S, Levin ER. 2014; Membrane-localized estrogen receptor α is required for normal organ development and function. *Dev cell* 9: 482–490
- Peng JP, Yao XS, Tezuka Y et al (1996) Furostanol glycosides From bulbs of *Allium chinense*. *Phytochemistry* 41:283–285
- Peng, C.H., Liu, L.K., Chuang, C.M., Chyau, C.C., Huang, C.N., Wang, C.J. (2011). Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic

- lipogenesis and promote lipolysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 2663–2671. doi:10.1021/jf1043508
- Peng, W. H., Wu, C. R., Chen, C. S., Chen, C. F., Leu, Z. C., Hsieh, M.T. (2004). Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sciences*, 75(20), 2451-2462
- Pepping J. 1999; Black cohosh, *Cimicifuga racemosa*. *Am J Health Syst Pharm* 56:1400–2
- Pereira, C. A., Yariwake, J. H., Lanças, F. M., Wauters, J. N., Tits, M., Angenot, L. (2004). A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 15(4), 241-248.
- Pereira R. Olivia and Cardoso Susana M., 2013. Overview on Mentha and Thymus Polyphenols, *CurrentAnalyticalChemistry*; 9(3). <https://dx.doi.org/10.2174/1573411011309030008>
- Perez Gutierrez, R. M. (2016). Review of *Cucurbita pepo* (pumpkin) its phytochemistry and pharmacology. *Med. Chem*, 6(1), 12-21.
- Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J. 2009; Review article: vitamin D acquisition and breast cancer risk. *Reprod Sci* 16:7–19
- Pérez-López FR. 2009; Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 62:248–62
- Peroutka R, Schulzova V, Botek P, et al 2007 Analysis of furanocoumarins in vegetables (*Apiaceae*) and citrus fruits (*Rutaceae*). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 87:2152–2163 Ceska, O., Chaudhary, S. K., Warrington, P. J., Ashwood-Smith, M. J. (1985). Furocoumarins in the cultivated carrot, *Daucus carota*. *Phytochemistry*, 25(1), 81-83.
- Petcu, P. (1968). Zur Kenntnis der in Rumänienakklimatisierten Pflanze *Berberis crataegina* DC. *Archiv der Pharmazie*, 301(9), 680-682.

- Petrakou, K., Iatrou, G., Lamari, F. N. (2020). Ethnopharmacological survey of medicinal plants traded in herbal markets in the Peloponnisos, Greece. *Journal of Herbal Medicine*, 19, 100305.
- Petran, M., Dragos, D., Gilca, M., 2020. Historical ethnobotanical review of medicinal plants used to treat children diseases in Romania (1860s-1970s). *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 16, 15. <https://doi.org/10.1186/s13002-020-00364-6>
- Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141:54– 7
- Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009; 6(6): 1506–1533
- Philips, N., P. Samuel, T. Lozano, A. Gvaladze, B. Guzman, H. Siomyk, and G. Haas. 2017. Effects of *Humulus lupulus* extract or its components on viability, lipid peroxidation, and expression of vascular endothelial growth factor in melanoma cells and fibroblasts. *Madridge Journal of Clinical Research* 1:15– 19. <https://doi.org/10.18689/mjcr-1000103>
- Phillips, O. A., Mathew, K. T., Oriowo, M. A. (2006). Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris* in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 104(3), 351-355.
- Phipps WR, Martini MC, Lampe JW, et al. 1993; Effect of flaxseed ingestion on the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 77:1215–9
- Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L, 2003. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results, *Fertil Steril* 80:1234
- Pien, G. W., Sammel, M. D., Freeman, E. W., Lin, H. & DeBlasis, T. L. (2008) Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep* 31, 991–999
- Piérard-Franchimont, C. Piérard, G. E, 2013. Alterations in hair follicle dynamics in women. *Biomed Res. Int.*, 957432
- Pieroni, A., Quave, C. L., Santoro, R. F. (2004). Folk pharmaceutical knowledge in the territory of the Dolomiti Lucane, inland southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 373-384.

- Pieroni, A., Dibrac, B., Grishajd, G., Grishajd, I., Mac, aid, S.G., (2005) Traditional phytotherapy of the Albanians of Lepushe, Northern Albanian Alps *Fitoterapia* 76 379 – 399
- Pieroni, A., (2017) Traditional uses of wild food plants, medicinal plants, and domestic remedies in Albanian, Aromanian and Macedonian villages in South-Eastern Albania, *Journal of Herbal Medicine* 9.
- Pieroni, A., Söukand, R., Quave, C. L., Hajdari, A., Mustafa, B. (2017). Traditional food uses of wild plants among the Gorani of South Kosovo. *Appetite*, 108, 83-92.
- Pilipenko, V., Narbutė, K., Pupure, J., Langrate, I.K., Muceniece, R., Kluša, V., 2020. Neuroprotective potential of antihyperglycemic drug metformin in streptozocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 881, 173290. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173290>.
- Pimenov, M.G., Sklyar, Y.E., Savina, A., Baranova, Y.V., 1982. Chemosystematics of section *Palaeonarthex* of the genus *Ferula*. *Biochem. Syst. Ecol.* 10, 133–138. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(82\)90019-9](https://doi.org/10.1016/0305-1978(82)90019-9)
- Pınar, K. U. R. T., & KARAOĞUL, E. (2018). Bartın'da aktarlarda satılan tıbbi aromatik bitkiler ve ülkemizdeki pazar payları. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, 20(1), 73-80.
- Pines A. 2009; Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric* 12:62–5
- Pines, A. (2016). Circadian rhythm and menopause. *Climacteric* 19, 551–552
- Pinkerton, J.V. Utian, W.H. Constantine, G.D. Olivier, S. Pickar, J.H. (2009) Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial, *Menopause* 16 1116–1124
- Pinkerton, J. V., & Stanczyk, F. Z. (2014). Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*, 21(3), 309-319
- Pinkerton, J V. Thomas, S (2014) Use of SERMs for treatment in postmenopausal women / *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 142 142–154).
- Pintarelli, G.M., Bini, L.A., Camargo, A., Funez, L.A., de Gasper, A.L., Bertarello Zeni, A.L., (2015) Ethnobotanical study of plants used for therapeutic purposes in the

- Atlantic Forest region, Southern Brazil Bianca Tribess, *Journal of Ethnopharmacology* 164 136–146.
- Pires, JM., Mendes, F.R., Negri, G., Duarte-Almeida, J.M., Carlini, E.A. 2009 Antinociceptive peripheral effect of *A. millefolium* L. and *Artemisia vulgaris* L.: both plants known popularly by brand names of analgesic drugs. *Phytother Res* 23: 212–219
- Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. 2004; Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 22:515–21
- Pohlmann, J. (1975). Die Cucurbitacine in *Bryonia alba* und *Bryonia dioica*. *Phytochemistry*, 14(7), 1587-1589.
- Polat, R., & Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 626-641.
- Polat, R., Cakilcioglu, U., & Satıl, F. (2013). Traditional uses of medicinal plants in Solhan (Bingöl—Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 148(3), 951-963.
- Polat, R., Cakilcioglu, U., Kaltalıoğlu, K., Uluşan, M.D., Türkmen, Z.,(2015) An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun-Turkey) *Journal of Ethnopharmacology* 163 1–11.
- Poli, F., Appendino, G., Sacchetti, G., Ballero, M., Maggiano, N., Ranelletti, F. O. (2005). Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(2), 152-157
- Polo-Kantola, P., et al., 1999. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 71(5): p. 873-80.
- Polonini, H., Mesquita, D., Lanine, J., Dijkers, E., Gkinis, S., Raposo, N. R. B., de Oliveira Ferreira, A. (2020). Intranasal use of lavender and fennel decreases salivary cortisol levels and improves quality of sleep: a double-blind randomized clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 34, 101015

- Poojary, R., Nayanatara, A. K., Kumarachandra, R., Sanjeev, G. (2016). Evaluation of in vitro antioxidant properties of hydro alcoholic extract of entire plant of *Cynodon dactylon*. *Journal of Young Pharmacists*, 8(4), 378.
- Portman, D.J. Bachmann, G.A. Simon, J.A. (2013) Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy, *Menopause* 20 623–630
- Portman, D. J. Gass, M. L. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 21, 1063–1068 160
- Portman, DJ. Brown, L 2017; Flibanserin in Postmenopausal Women With Hypoactive Sexual Desire Disorder: Results of the PLUMERIA Study, *J Sex Med* 14:834e842
- Postigo S., Lima S.M.R.R., Reis B.F., Yamada S.S., Botogoski S.R. Martins C.P.B, Guazzelli R.M., (2012) The effects of *Tribulus terrestris* on sexuality in brazilian postmenopausal women ufp, Curitiba, Brazil, 9th European Congress on Menopause and Andropause / *Maturitas* 71, Supplement 1 S1–S82
- Potrich FB, Allemand A, da Silva LM, et al. 2010. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L. *J Ethnopharm* 130: 85–92.
- Pou, K. M. et al. (2007). Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The Framingham Heart Study. *Circulation* 116, 1234–1241 55;
- Poudyal, H., Panchal, S., Brown, L. (2010). Comparison of purple carrot juice and β -carotene in a high-carbohydrate, high-fat diet-fed rat model of the metabolic syndrome. *British journal of nutrition*, 104(9), 1322-1332
- Pourgholami, M. H., Majzoob, S., Javadi, M., Kamalinejad, M., Fanaee, G. H. R., Sayyah, M. (1999). The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 66(2), 211-215.
- Poursalehi, H. R., Fekri, M. S., Far, F. S., Mandegari, A., Izadi, A., Mahmoodi, R., Fekri, M. S. (2018). Early and late preventive effect of *Nigella sativa* on the bleomycin-

- induced pulmonary fibrosis in rats: An experimental study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8(3), 263.
- Poyrazoğlu, E., Gökmen, V., Artık, N. (2002). Organic acids and phenolic compounds in pomegranates (*Punica granatum* L.) grown in Turkey. *Journal of Food Composition and Analysis*, Volume 15, Issue 5. Pages 567-575. ISSN 0889-1575. <https://doi.org/10.1006/jfca.2002.1071>
- Prabhakaran, V., Kumar, B. S. A., Shekar, D. S., Nandeesh, R., Subramanyam, P., Ranganayakulu, D. (2010). Evaluation of the hepatoprotective activity of *Portulaca oleracea* L. on D-galactosamine-induced hepatic injury in rats. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 9(3), 199-205.
- Prabhu, S., Vijayakumar, S., Yabesh, J. M., Prakashbabu, R., Murugan, R. (2021). An ethnobotanical study of medicinal plants used in pachamalai hills of Tamil Nadu, India. *Journal of Herbal Medicine*, 25, 100400;
- Pradhan, D. K., Mishra, M. R., Mishra, A., Panda, A. K., Behera, R. K., Jha, S., Choudhury, S. (2013). A comprehensive review of plants used as contraceptives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1), 148.
- Pradhan, M., Srihuwaneswari, S., Karthikeyan, D., Minz, S., Sure, P., Chandu, A. N., Sivakumar, T. (2008). *In-vitro* cytoprotection activity of *Foeniculum vulgare* and *Helicteres isora* in cultured human blood lymphocytes and antitumour activity against B16F10 melanoma cell line. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1(4), 450-452
- Prado-Silva, L., Azevedo, L., Oliveira, J.A.C., Moreira, A.P.M., Schmiele, M., Chang, Y.K., Paula, F.B.A., Clerici, M.T.P.S., 2014. Sesame and resistant starch reduce the colon carcinogenesis and oxidative stress in 1,2-dimethylhydrazine-induced cancer in Wistar rats. *Food Res. Int.* 62, 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.04.027>.
- Prasanna, S. V., Salomi, P., Naveen, R., Haritha, C., & Ramya, D. (2021). PHYTOCHEMICAL SCREENING AND ANTI INFLAMMATORY ACTIVITY OF ETHANOLIC LEAF EXTRACT OF VITIS VINIFERA

- Preethi, K.C., Kuttan, G., Kuttan, R. (2009). Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action.
- Prema A, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Essa MM, Akbar MD, Akbar M (2016) Fenugreek Seed Powder Nullified Aluminium Chloride Induced Memory Loss, Biochemical Changes, A β Burden and Apoptosis via Regulating Akt/GSK3 β Signaling Pathway. *PLoS ONE* 11(11): e0165955
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M, 2003. Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial, *JAMA* 290:1042
- Pretorius E, Arlt W, Storbeck KH. 2017; A new dawn for androgens: Novel lessons from 11-oxygenated C19 steroids. *Mol Cell Endocrinol* 441:76e85
- Price, V. (2003). Androgenic alopecia in women. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 8, 24–27
- Prokai L, Simpkins JW. 2007; Structure–nongenomic neuroprotection relationship of estrogens and estrogen-derived compounds. *Pharmacol Ther* 114: 1–2
- Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, et al. 2012; A phase III, randomized, placebo, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause (New York, N.Y.)*. 19(1):48-53
- Pschera H, Hjerpe A, Carlström K, 1989. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 β and progesterone in postmenopausal women, *Gynecol Obstet Invest* 27:204
- Puel, C., Mathey, J., Agalias, A., Kati-Coulibaly, S., Mardon, J., Obled, C., Coxam, V. (2006). Dose–response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clinical Nutrition*, 25(5), 859-868.
- Pundarikakshudu K1, Shah DH2, Panchal AH3, Bhavsar GC4. 2016 Antiinflammatory activity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn) seed petroleum ether extract. *Indian J Pharmacol. JulAug;48(4):441-444.*
- Punnonen R, Lukola A. 1980; Oestrogen-like effect of ginseng. *BMJ* 281:1110
- Pyke RE. 2020; Sexual Performance Anxiety. *J Sex Med* 8:183–190

- Qayyum, R., Qamar, H.M., Khan, S., Salma, U., Khan, T., Shah, A.J., 2016. Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*. *J. Transl. Med.* 14, 254.
- Qian, Y., Guan, T., Tang, X., Huang, L., Huang, M., Li, Y., Sun, H. (2011). Maslinic acid, a natural triterpenoid compound from *Olea europaea*, protects cortical neurons against oxygen–glucose deprivation-induced injury. *European journal of pharmacology*, 670(1), 148-153.
- Qin, Y., Ruan, X., Ju, R., Pang, J., Zhao, G., & Hu, X. (2021). Acupuncture for menopausal symptoms in Chinese women: a systematic review. *Climacteric*, 24(1), 68-73.
- Qu F, Cai X, Gu Y, et al. 2009; Chinese medicinal herbs in relieving perimenopausal depression: a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med.* 15:93-100
- Qureshi, R., Maqsood, M., Arshad, M., Chaudhry, A.K. (2011), Ethnomedicinal uses of plants by the people of Kadhi areas of Khushab, Punjab, Pakistan, Pakistan, *Journal of Botany* 43, 121-133.
- Raal, A., Kirsipuu, K. (2011). Total flavonoid content in varieties of *Calendula officinalis* L. originating from different countries and cultivated in Estonia. *Natural product research*, 25(6), 658-662.
- Rabbani, G. H., Butler, T., Knight, J., Sanyal, S. C., Alam, K. (1987). Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to Enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *Journal of Infectious Diseases*, 155, 979–984. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.5.979>
- Rabiei K, Ghobadifar A, Ebrahimzadeh MA, Saeedi M, Mobini M. 2015 Effects of ginger and *Elaeagnus angustifolia* extracts in symptomatic knee osteoarthritis. *Zahedan J Med Sci.*:29e33.
- Rabiei, Z., Bigdeli, M. R., Rasoulzadeh, B. (2013). Neuroprotection of dietary virgin olive oil on brain lipidomics during stroke. *Current Neurovascular Research*, 10(3), 231-237

- Rackova, L., Jancinova, V., Petrikova, M., Drabikova, K., Nosal, R., Stefek, M., Kováčová, M. (2007). Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. *Natural Product Research*, 21(14), 1234–1241.
- Radak, Z., 2005. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 65 (6), 487e493.
- Radwan, H. M., El-Missiry, M. M., Al-Said, W. M., Ismail, A. S., Abdel Shafeek, K. A., Seif-El-Nasr, M. M. (2007). Investigation of the glucosinolates of *Lepidium sativum* growing in Egypt and their biological activity. *Res J Med Med Sci*, 2(2), 127-132.
- Rafińska, K., Pomastowski, P., Wrona, O., Górecki, R., Buszewski, B. (2017). *Medicago sativa* as a source of secondary metabolites for agriculture and pharmaceutical industry. *Phytochemistry Letters*, 20, 520–539
- Rafiq, Z., Narasimhan, S., Vennila, R., Vaidyanathan, R. (2016). Punigratane, a novel pyrrolidine alkaloid from *Punica granatum* rind with putative efflux inhibition activity. *Natural Product Research*, 30:23, 2682-2687, DOI:10.1080/14786419.2016.1146883;
- Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. 2010; A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 7: 1284-1290
- Ragi J, Pappert A, Rao B (2011) Oregano extract ointment for wound healing: a randomized, double-blind, petrolatum controlled study evaluating efficacy. *J Drugs Dermatol* 10:1168–1172.
- Rahali, F. Z., Kefi, S., Bettaieb Rebey, I., Hamdaoui, G., Tabart, J., Kevers, C., ... Hamrouni Sellami, I. (2019). Phytochemical composition and antioxidant activities of different aerial parts extracts of *Ferula communis* L. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 153(2), 213-221
- Rahimi, R., Ardekani, M. R. S. (2013). Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chinese journal of integrative medicine*, 19(1), 73-79.

- Rahimikian, F., Rahimi, R., Golzareh, P., Bekhradi, R., Mehran, A. (2017). Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*, 24(9), 1017-1021.
- Rahman, A.H.M.M., Anisuzzaman, M., Ahmed, F., Rafiul, A.K.M., Islam, Naderuzzaman, A.T.M. 2008 Study of nutritive value and medicinal uses of cultivated Cucurbits. *J. Appl. Sci. Res*, 4(5): 555-558.
- Rahman, A.H.M.M. 2013. Ethno-medico-botanical investigation on cucurbits of Rajshahi division, Bangladesh. *J Med Plants stud.*; 1(3): 118- 125.
- Rahman. 2007, M.S. Allicin and other functional active components in garlic: Health benefits and bioavailability. *Int. J. Food Prop*, 10, 245–268
- Rahmatullah, M., Mollik, M. A. H., Azam, A. T. M. A., Islam, M. R., Chowdhury, M. A. M., Jahan, R., Rahman, T. (2009). Ethnobotanical survey of the Santal tribe residing in Thakurgaon District, Bangladesh. *American Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, 3(4), 889-898.
- Rajeshwari, C. U., Abirami, M., & Andallu, B. (2011). *In vitro* and *in vivo* antioxidant potential of aniseeds (*Pimpinella anisum*). *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, 2(1), 80-89.
- Rajeshwari, U., Shobha, I., Andallu, B. (2011). Comparison of aniseeds and coriander seeds for antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activities. *Spatula DD*, 1(1), 9-16.
- Rajpert-De Meyts, E, Jorgensen, N, Graem, N, Muller, J, Cate, R L, and Skakkebaek, N E, 1999; Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3836- 44.
- Ramadan G, El-Beih NM, Arafa NM, Zahra MM. 2013; Preventive effects of Egyptian sweet marjoram (*Origanum majorana* L.) leaves on hematological changes and cardiotoxicity in isoproterenol-treated albino rats. *Cardiovasc Toxicol*. 13:100-109.

- Ramadan, W. S., Al-Hekry, A. H. (2013). Effect of *Lepidium sativum* on the structure of the urinary bladder in experimentally menopausal albino rats. *Egyptian Journal of Histology*, 36(2), 379-388.
- Ramezani, M., Hosseinzadeh, H. and Daneshmand, N., (2011). Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *Fitoterapia*, 72(3), 255-262
- Ramezani, M., Nasri, S., Yassa, N. (2009). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of isolated fractions from *Apium graveolens* seeds in mice. *Pharmaceutical biology*, 47(8), 740-743.
- Ramya, S. S., Vijayanand, N., Rathinavel, S. (2014). Antidiabetic activity of *Cynodon dactylon* (L.) pers. extracts in alloxan induced rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(4), 348-52
- Rana, P.K., Kumar, P., Singhal, V.K., Rana, J.C. (2014) Uses of local plant biodiversity among the tribal communities of Pangi Valley of district Chamba in cold desert Himalaya, *India Sci World J*, 1-15.
- Rance NE, Uswandi SV. 1996; Gonadotropin-releasing hormone gene expression is increased in the medial basal hypothalamus of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10): 3540–6
- Rance NE, Krajewski SJ, Smith MA, Cholanian M, Dacks PA. 2010; Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. *Brain Res* 1364: 116–28
- Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky. A. A. & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front. Neuroendocrinol.* 34, 211–227
- Randall, C., Meethan, K., Randall, H., Dobbs, F., 1999. Nettle sting of *Urtica dioica* for joint pain-an exploratory study of this complementary therapy. *Complement. Ther. Med.* 126e131.
- Randall, C., Randall, H., Dobbs, F., Hutton, C., Sanders, H., 2000. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J. Royal Soc. Medicine* 93, 305e309.
- Randolph, J. F. Jr, Zheng, H., Avis, N. E., Greendale, G. A. & Harlow, S. D. (2015); Masturbation frequency & sexual function domains are associated with serum

- reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J. Endocrinol. Metab* 100, 258–266
- Ranjbar, H., Ashrafizaveh, A. (2019). Effects of saffron (*Crocus sativus*) on sexual dysfunction among men and women: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna journal of phytomedicine*, 9(5), 419.
- Rankin, T, Familari, M, Lee, E, Ginsberg, A, Dwyer, N, Blanchette-Mackie, J, et al., 1996; Mice homozygous for an insertional mutation in the Zp3 gene lack a zona pellucida and are infertile. *Development* 122: 2903- 10
- Rao Sh, Timsina B, Nadumane VK. Evaluation of the anticancer potentials of *Origanum marjorana* on fibrosarcoma (HT-1080) cell line. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014;4: S389-S394.
- Rao, A. (2020). *An investigation of the effects of Trigonella foenum-graecum L.(Fabaceae)(fenugreek) extract on testosterone concentrations in men and women* (Doctoral dissertation, University of Sydney).
- Rao, A., Steels, E., Inder, W. J., Abraham, S., & Vitetta, L. (2016). Testofen, a specialised *Trigonella foenum-graecum* seed extract reduces age-related symptoms of androgen decrease, increases testosterone levels and improves sexual function in healthy aging males in a double-blind randomised clinical study. *The Aging Male*, 19(2), 134-142.
- Rao, A., Steels, E., Beccaria, G., Inder, W.J., Vitetta, L., (2015) Influence of a specialized *Trigonella foenum-graecum* seed extract (Libifem), on testosterone, estradiol and sexual function in healthy menstruating women, a randomised placebo controlled study. *Phytother Res Apr* 24. doi: 10.1002/ ptr.5355.
- Rao, P. K., Hasan, S. S., Bhellum, B. L., Manhas, R. K. (2015). Ethnomedicinal plants of Kathua district, J K, India. *Journal of ethnopharmacology*, 171, 12-27.
- Rashed, A. N., Afifi, F. U., Disi, A. M. (2003). Simple evaluation of the wound healing activity of a cRude extract of *Portulaca oleracea* L. (growing in Jordan) in *Mus musculus* JVI-1. *Journal of ethnopharmacology*, 88(2-3), 131-136.
- Rasulev BF, Saidkhodhaev AI, Nazrullaev SS, Akhmedkhodzhaeva KhS Khushbaktova ZA, Leszczynski J. 2007. Molecular modeling and QSAR analysis of the estrogenic activity of terpenoids isolated from *Ferula* plants. SAR QSA

- Rather, M. A., Dar, B. A., Sofi, S. N., Bhat, B. A., & Qurishi, M. A. (2016). *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1574-S1583.
- Rathod, N. R., Biswas, D., Chitme, H. R., Ratna, S., Muchandi, I. S., Chandra, R. (2012). Anti-urolithiatic effects of *Punica granatum* in male rats. *Journal of ethnopharmacology*, 140(2), 234-238.
- Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T, 2002. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic responses, *Br J Obstet Gynaecol* 109:136
- Ravi, M. (2021). The active compounds of *Passiflora* spp and their potential medicinal uses from both in vitro and in vivo evidences. *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 45-55.
- Ravussin, E. & Smith, S. R. (2002) Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann. NY Acad. Sci.* 967, 363–378
- Reddy RR, Shrinivasan K. 2011Hepatoprotective and antioxidant effect of fenugreek (*Trigonella Foenum-Graecum*) seeds in mice under lithogenic condition. *J Food Biochem*; 35:1619–26.
- Reddy, A. M., Babu, M. V. S., Rao, R. R. (2019). Ethnobotanical study of traditional herbal plants used by local people of Seshachalam Biosphere Reserve in Eastern Ghats, India. *Herba Polonica*, 65(1).
- Redmond GP. 1999; Hormones and sexual function. *Int J Fertil Womens Med.* 44:193–197 18-20
- Redzic, S.S., 2007. The Ecological Aspect of Ethnobotany and Ethnopharmacology of Population in Bosnia and Herzegovina. *Collegium Antropologicum* 31, 869– 890
- Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, et al. 2014: Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol.* 244.e1-e11
- Rees, M. 2006, Alternatives to HRT, *Medicine*, Volume 34, Issue 1, 1 January Pages 43-44

- Rees, M. (2009). Alternative treatments for the menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 23(1), 151-161
- Rehecho, S., Uriarte-Pueyo, I., Calvo, J., Vivas, L. A., Calvo, M. I. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Nor-Yauyos, a part of the Landscape Reserve Nor-Yauyos-Cochas, Peru. *Journal of ethnopharmacology*, 133(1), 75-85
- Rehman, N. U., Mehmood, M. H., Alkharfy, K. M., Gilani, A. H. (2012). Studies on antidiarrheal and antispasmodic activities of *Lepidium sativum* crude extract in rats. *Phytotherapy Research*, 26(1), 136-141
- Reid JSG, Meier H (1970) Formation of reserve galactomannan in the seeds of *Trigonella foenum-graecum*. *Phytochemistry* 9(3):513–520. doi:10.1016/S0031-9422(00)85682-4.
- Reid, R., L.Abramson, B., Blake, J ,.. MENOPAUSE AND OSTEOPOROSIS WORKING GROUP, 2014, Sexuality and Me. nopause, *JOGC volume36*, issue 9, supplement 2, S59-73, September
- Rezaei, A., Pashazadeh, M., Pashazadeh, M., Moghadam, S. (2014). Comparative study of sedative and anxiolytic effects of herbal extracts of *Hypericum perforatum* with *Nardostachys jatamansi* in rats.
- Rezaei, M.; Alirezaei, M. 2014. Protective effects of *Althaea officinalis* L. extract in 6-hydroxydopamine-induced hemi-Parkinsonism model: behavioral, biochemical and histochemical evidence. *J. Physiol. Sci.*, 64, 171–176.
- Rezaei, M.; Dadgar, Z.; Noori-Zadeh, A.; Mesbah-Namin, S. A.; Pakzad, I.; Davodian, E. 2015. Evaluation of the antibacterial activity of the *Althaea officinalis* L. leaf extract and its wound healing potency in the rat model of excision wound creation. *Avicenna J. Phytomed.*, 5, 105–112
- Riaz, A., Khan, R. A., & Mallick, N. (2018). Effect of *Punica granatum*, *Citrus limon* and their combinations on the plasma Gonadotropins in female rabbits. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(3).
- Ribeiro, R. D. A., de Barros, F., de Melo, M. M. R. F., Muniz, C., Chieia, S., das Graças Wanderley, M., Trolin, G. (1988). Acute diuretic effects in conscious rats

- produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brasil. *Journal of Ethnopharmacology*, 24(1), 19-29
- Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. 2005; Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 76:176–86.
- Rifat-uz-zaman, Akhtar, M.S. and Khan, M.S (2006) *In vitro* antibacterial screening of *Anethum graveolens* L. fruit *Cichorium intybus* L. leaf, *Plantago ovata* L. seed husk and *Polygonum viviparum* L. root extracts against *Helibacter pylori*, *Int. J. Pharmacol.*, 2(6): 674–7.
- Rigat, M., Vallès, J., Iglésias, J., Garnatje, T., (2013) Traditional and alternative natural therapeutic products used in the treatment of respiratory tract infectious diseases in the eastern Catalan Pyrenees (Iberian Peninsula) *Journal of Ethnopharmacology* 148 411–422.
- Rigat, M., Valles, J., Gras, A., Iglésias, J., Garnatje, T. (2015). Plants with topical uses in the Ripollès district (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula): ethnobotanical survey and pharmacological validation in the literature. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 162-179.
- Ripa, P. et al. (2015). Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int. J. Womens Health* 7, 773–782.
- Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, et al. 2004; Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 10:421 e32
- Rizzato, G., Scalabrin, E., Radaelli, M., Capodaglio, G., Piccolo, O. (2017). A new exploration of licorice metabolome. *Food Chemistry*, 221, 959-968
- Roberts, M. T., Dufour, J.-P., and Lewis, A. C. (2004) Application of comprehensive multidimensional gas chromatography combined with time-of-flight mass spectrometry (GC × GC-TOFMS) for high resolution analysis of hop essential oil, *J. Sep. Sci.* 27, 473–478
- Robinson, D. & Cardozo, L. D. (2003) The role of estrogens in female lower urinary tract tract dysfunction. *Urology* 6, 45–51
- Roby MHH, Sarhan MA, Selim KA, and Khalel KI. 2013. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and

- chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Industrial Crops and Products*; 44:437-445.
- Rocca, W. A. et al. (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 69, 1074–1083
- Rodrigues, E. L., Marcelino, G., Silva, G. T., Figueiredo, P. S., Garcez, W. S., Corsino, J., Freitas, K. D. C. (2019). Nutraceutical and medicinal potential of the *Morus* species in metabolic dysfunctions. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 301
- Rodrigues, F., Almeida, I., Sarmiento, B., Amaral, M. H., Oliveira, M. B. P. (2014). Study of the isoflavone content of different extracts of *Medicago spp.* as potential active ingredient. *Industrial Crops and Products*, 57, 110-115
- Rodríguez-Landa, J. F., Hernández-López, F., Cueto- Escobedo, J., Herrera-Huerta, E. V., Rivadeneyra-Domínguez, E., Bernal-Morales, B., Romero-Avendaño, E. (2019). Chrysin (5, 7-dihydroxyflavone) exerts anxiolytic-like effects through GABAA receptors in a surgical menopause model in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2387-2395.
- Roghani, M., Baluchnejadmojarad, T. O. U. R. A. N. D. O. K. H. T., Amin, A., Amirtouri, R. (2007). The effect of administration of *Apium graveolens* aqueous extract on the serum levels of glucose and lipids of diabetic rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 9(2), 177-181
- Roghani, M., Amin, A. A., Amirtouri, R. (2009). The effect of chronic administration of *Apium graveolens* aqueous extract on learning and memory in normal and diabetic rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, 1(1), 26.
- Rojas J, Chávez-Castillo M, Olivar LC (2015), Physiologic Course of Female Reproductive Function: A Molecular Look into the Prologue of Life, *Journal of Pregnancy* Volume 2015, Article ID 715735, 21 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/715735>
- Rolland, Y. M. et al. (2007). Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 62, 330–335

- Roman-Blas, J. A., Castaneda, S., Largo, R. & Herrero-Beaumont, G. (2009) Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res. Ther.* 11, 241
- Roof RL, Hall ED (May 2000). "Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone". *Journal of Neurotrauma*. 17 (5): 367–88. doi:10.1089/neu.2000.17.367. PMID 10833057.
- Ross D, Cooper AJ, Pryse-Davies J, Bergeron C, Collins WP, Whitehead MI, 1997 Randomized, double blind, dose-ranging study of the endometrial effects of a vaginal progesterone gel in estrogen-treated postmenopausal women, *Am J Obstet Gynecol* 177: 937
- Ross D, Rees M, Godfree V, Cooper A, Hart D, Kingsland C, Whitehead M, 1998. Randomised crossover comparison of skin irritation with two transdermal oestradiol patches, *Br Med J* 315:288
- Ross, R. G., Selvasubramanian, S., & Jayasundar, S. (2001). Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits—a preliminary study. *Journal of ethnopharmacology*, 78(1), 85-87.
- Rossi, P. G., Bao, L., Luciani, A., Panighi, J., Desjobert, J. M., Costa, J., Berti, L. (2007). (E)-Methylisoeugenol and elemicin: antibacterial components of *Daucus carota* L. essential oil against *Campylobacter jejuni*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(18), 7332-7336.
- Rossmannith, W. G. & Ruebberdt, W. (2009) What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol. Endocrinol.* 25, 303–314
- Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS, 2004. Vaginal pH is similar to FSH for menopause diagnosis, *Am J Obstet Gynecol* 190:1272, 539
- Royal Jelly Supplementation Improves Menopausal Symptoms Such as Backache, Low Back Pain, and Anxiety in Postmenopausal Japanese Women Takashi Asama , 1 Hidenori Matsuzaki, Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2018, Article ID 4868412, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2018/4868412>
- Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Stasky RA, Meyer MH. 1998; Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner Electrolyte Metab* 24:314-20.

- Rudkowska, I. (2008). Functional foods for cardiovascular disease in women. *Menopause International*, 14(2), 63-69
- Rudkowska, I. (2010). Plant sterols and stanols for healthy ageing. *Maturitas*, 66(2), 158-162.
- Rudofsky G. 1987; Effect of Ginkgo biloba extract in arterial occlusive disease. Randomized placebo controlled crossover study [German]. *Fortschr Med* 105:397–400
- Rustaei, M., Sadeghian, R., Salehi, I., Sarihi, A., Shahidi, S., Faraji, N., Komaki, A. (2021). Effects of sesame oil on learning and memory impairment and biomarkers of oxidative stress in rats with a long-term high-fat diet consumption. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-418705/v1>
- Rusu, M. A., Tamas, M., Puica, C., Roman, I., Sabadas, M. (2005). The hepatoprotective action of ten herbal extracts in CCl4 intoxicated liver. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(9), 744-749.
- Sa´nchez-Reus MI, Go´mez del Rio MA, Iglesias I et al (2007) Standardized *Hypericum perforatum* reduces oxidative stress and increases gene expression of antioxidant enzymes on rotenone-exposed rats. *Neuropharmacology* 52(2):606–616
- Sabale, S., Rao, P., Jadhav, R. (2020). NUTRITIONAL VALUE OF POMEGRANATE: A REVIEW, *WJPR*, Volume 9, Issue 5, 733-744.
- Sabbagh Z, Vatanparast H. 2009; Is calcium supplementation a risk factor for cardiovascular diseases in older women? *Nutr Rev* 67:105–8.
- Sabraoui, T., Khider, T., Nasser, B., Eddoha, R. Moujahid, A., Benbachir, M., Essamadi, A., (2020). Determination of punicalagins content, metal chelating, and antioxidant properties of edible pomegranate (*Punica granatum* L.) peels and seeds grown in Morocco. *International Journal of Food Science*, vol. 2020, Article ID 8885889, 8 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8885889>
- Sabzghabae, A. M., Kelishadi, R., Jelokhanian, H., Asgary, S., Ghannadi, A., Badri, S. (2014). Clinical effects of *Portulaca oleracea* seeds on dyslipidemia in obese

- adolescents: a triple-blinded randomized controlled trial. *Medical Archives*, 68(3), 195.
- Saçli, S., Akalin, E. (2001). PRELIMINARY ETHNOBOTANICAL STUDY FROM KAZ DAGI (BALIKESİR/ÇANAKKALE) I: USES AND VERNACULAR NAMES. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 34(2), 9-16.
- Sadeghi, S., Bahrami, R., Raisi, F., Rampisheh, Z., Ghobadi, A., Akhtari, E., (2020) Complementary Evaluation of the effect of carrot seed (*Daucus Carota*) in women of fertile age with hypoactive sexual desire disorder: A randomized double-blind clinical trial *Therapies in Medicine* 54 102543.
- Sadeghi, T., Shariati, M., Mokhtari, M. (2018). The Effect of Hydroalcoholic Extract of *Passiflora caerulea* Leaf on Some Biochemical Factors in Adult Male Rat. *Journal of Animal Biology*, 10(4), 45-54.
- Sadeghi, Z., Kuhestani, K., Abdollahi, V., Mahmood, A. (2014). Ethnopharmacological studies of indigenous medicinal plants of Saravan region, Baluchistan, Iran. *Journal of ethnopharmacology*, 153(1), 111-118.
- Sadoughi, S. (2017). Effects of crocin on ovarian follicle and sex hormone in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rat model. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 17(2), 198–210
- Saeed, İ.A., Ali, L., Jabeen, A., Khasawneh, M., Rizvi, T.A., and Ashraf, S.S., (2013); Estrogenic Activities of Ten Medicinal Herbs from the Middle East, *Journal of Chromatographic Science* 51:33–39
- Safa, O., Soltanipoor, M.A., Rastegar, S., Kazemi, M., Dehkordi, K., Ghannadi, A. 2013. An ethnobotanical survey on hormozgan province, Iran. *Avicenna J Phytomed*, 3: 64-81.
- Safari, Z., Farrokhzad, A., Ghavami, A., Fadel, A., Hadi, A., Rafiee, S., Askari, G. (2020). The effect of barberry (*Berberis vulgaris* L.) on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 51, 102414.
- Safarinejad MR (2006) *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia a prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 5:1–11.

- Safary, M., Hakimi, S., Mobaraki-Asl, N., Amiri, P., Tvassoli, H., Delazar, A. (2020). Comparison of the Effects of Fenugreek Vaginal Cream and Ultra Low-Dose Estrogen on Atrophic Vaginitis. *Current Drug Delivery*, 17(9), 815-822
- Sağiroğlu, M., Turna, M., & Köseoğlu, S. T. (2017). İkramiye vadisi (Sapanca/Sakarya/Türkiye) florasında bulunan tıbbi bitkiler. *Sakarya University Journal of Science*, 21(3), 527-539.
- Sahebkar, A., Iranshahi, M. (2011). Volatile constituents of the genus *Ferula* (Apiaceae): A review. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(5), 504-531
- Sahib, Z. H., Mamoori, A., Al-Humairi, I. A., Al-Mukhtar, E. (2021). the effect of *Apium graveolens* seeds methanolic extracts on anxiety and the gabaa gene expression in male mice. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620, *Archives* • vol.1 • 472-479
- Said O, Khalil K, Fulder S, Azaizeh H. 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal herbal remedies in Israel, the 222324Fig. 42425 Self-therapy practices—Herbal remedies 349 Golan Heights and the West bank region. *J Ethnopharmacol*; 83(3):251—65.
- Saidkhodzhaev AI, Nikonov GK. The structure of ferutinin. *Chem Nat Compd* 1975; 9:25-26
- Saikia, A. P., Ryakala, V. K., Sharma, P., Goswami, P., Bora, U. (2006). Ethnobotany of medicinal plants used by Assamese people for various skin ailments and cosmetics. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(2), 149-157.
- Saini N, Singh GK and Nagori BP. 2014. Physicochemical characterization and spasmolytic activity of essential oil of fennel (*Foeniculum vulgare*) from Rajasthan. *International Journal of Pharmacotherapy*; 4(2): 97-103
- Sakran, M., Selim, Y., Zidan, N. (2014). A new isoflavonoid from seeds of *Lepidium sativum* L. and its protective effect on hepatotoxicity induced by paracetamol in male rats. *Molecules*, 19(10), 15440-15451
- Salehi, B.; Fokou, P.V.T.; Sharifi-Rad, M.; Zucca, P.; Pezzani, R.; Martins, N.; Sharifi-Rad, J. 2019, The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials. *Pharmaceuticals* 12, 11

- Salehi, P., Asghari, B., Esmaeili, M.A., Dehghan, H., Ghazi, I., 2013. Glucosidase and amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes. *J. Med. Plant Res.* 7, 257–266.
- Salinger SL. 1950; Proliferative effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium. *Acta Endocrinol (Copenh)* 4:265-284
- Sallehuddin, N., Nordin, A., Bt Hj Idrus, R., Fauzi, M. B. (2020). *Nigella sativa* and its active compound, thymoquinone, accelerate wound healing in an *in vivo* animal model: a comprehensive review. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 4160.
- Salvatore S., Nappi, R.E., Zerbinati N. 2014; A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study *CLIMACTERIC* 17:1–7 ORIGINAL ARTICLE International Menopause Society Revised 09-02-2014 DOI: 10.3109/13697137.2014.899347
- Salvatori, L., Caporuscio, F., Coroniti, G., Starace, G., Frati, L., Russo, M.A., Petrangeli, E., 2009. Down-regulation of epidermal growth factor receptor induced by estrogens and phytoestrogens promotes the differentiation of U2OS human osteosarcoma cells. *J. Cell Physiol.* 220, 35-44.)
- Salwe, K. J., Sachdev, D. O., Bahurupi, Y., & Kumarappan, M. (2015). Evaluation of antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of leaves and fruit peel of *Punica granatum* in male Wistar albino rats. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 6(1), 56.
- Samadipour, E., Akbarzadeh, R., Kooshki, A. (2021). Using Local *Nigella Sativa* Oil to Relief Premenstrual Syndrome Symptoms. *Journal of Nutrition and Food Security*, 6(3), 239-245.
- Samani, N. B., Jokar, A., Soveid, M., Heydari, M., Mosavat, S. H. (2016). Efficacy of *Tribulus terrestris* extract on the serum glucose and lipids of women with diabetes mellitus. *Iranian journal of medical sciences*, 41(3 Suppl), S5.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F. (2018). A review on possible therapeutic effect of *Nigella sativa* and thymoquinone in neurodegenerative diseases. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 17(6), 412-420

- Sana, S., Saeed, M., Umair, H. M. (2019). Effect of *Nigella Sativa* on Oxidative Stress in Post-Menopausal Females. *Journal of Islamabad Medical & Dental College*, 8(2), 88-91.
- Sana, S., Umair, H. M., Saeed, M. (2021, November). Effect of *Nigella sativa* on Estradiol Levels and Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Females. In *Proceedings* (Vol. 35, No. 4, pp. 36-40)
- Sánchez HVC, Castro MEM, Lovio NY, et al. 2018; Homeopathic medicinal products in the treatment of climateric and menopause: a review. *Rev Méd Electrón.* 40(5):1556-1576
- Sandberg M, Wijma K, Wyon Y et al. 2002; Effects of electro-acupuncture on psychological distress in postmenopausal women. *Complement Ther Med* 10: 161–9.
- Sandeep, D., Vidyadhara, S., Aruna kumar, C., Vikas, S., Gopala Krishna Murthy, T.E., 2014. Evaluation of antibacterial activity of seed extracts of *Sesamum indicum*. *Curr. Trends Biotechnol. Pharm.* 8, 395–401.
- Sankarapillai, J., Chandrakumari, A. S., Sinha, P. (2018). Effect of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) Seed Extract in Experimentally Induced Gastric Ulcer in Wistar Rats. *Pharmacognosy Journal*, 10(6).
- Sankhwar, S. N., Kumar, P., Bagchi, M., Rungta, M., & Bagchi, D. (2021). Safety and Efficacy of Furosap®, a Patented *Trigonella foenum-graecum* Seed Extract, in Boosting Testosterone Level, Reproductive Health and Mood Alleviation in Male Volunteers. *Journal of the American College of Nutrition*, 1-9.
- Santhi, R., Kalaiselvi, K., Annapoorani, S. (2009). ANTI-LIPID PEROXIDATIVE ACTIVITIES OF *Cynodon dactylon* AND *Moringa oleifera* AGAINST ELA INDUCED MICE
- Santhoshkumar J, Sowmya B, Kumar SV, Rajeshkumar S. 2019. Toxicology evaluation and antidermatophytic activity of silver nanoparticles synthesized using leaf extract of *Passiflora caerulea*. *South African Journal of Chemical Engineering.* Jul 1; 29: 17-23
- Santon MS, FerreiraF 2004. *Valeriana officinalis*. In: *Alternative medicine review*, vol. 9; p. 438–40

- Santoro N, Banwell T, Tortoriello D, Lieman H, Adel T, Skurnick J. 1998; Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. *Am J Obstet Gynecol* 178(4): 732–41
- Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2020). *The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. doi:10.1210/clinem/dgaa764
- Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 1-15
- Santos, M. S., Ferreira, F., Cunha, A. P., Carvalho, A. P., & Macedo, T. (1994). An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Medica*, 60(03), 278-279
- Saraç, D. U., Özkan, Z. C., & Akbulut, S. (2013). Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. *Biological Diversity and Conservation*, 6(3), 57-66.
- Saradha, D. K. M., Annapoorani, S., Ashokkumar, K. (2011). Hepatic antioxidative potential of ethyl acetate fraction of *Cynodon dactylon* in Balb/c mice. *J Med Plant Res*, 5, 992-996
- Şarer E, Gökbulut A. Determination of caffeic and chlorogenic acids in the leaves and fruits of *Vitex agnus-castus*. *Turk J Pharm Sci*, 2008; 5(3):167–74.
- Sargin, S. A. (2015). Ethnobotanical survey of medicinal plants in Bozyazı district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 105-126.
- Sargin, S. A., Büyükcengiz, M. (2019). Plants used in ethnomedicinal practices in Gulnar district of Mersin, Turkey. *Journal of Herbal Medicine*, 15, 100224.
- Sargin, S. A., Selvi, S., & López, V. (2015). Ethnomedicinal plants of sarigöl district (Manisa), Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 171, 64-84.
- Sargin, S. A., Selvi, S., Büyükcengiz, M. (2015). Ethnomedicinal plants of Aydınçık district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 200-216.
- Sargin, S.A., Büyükcengiz, M. 2018. Plants used in Ethnomedicinal practices in Gulnar district of Mersin, Turkey. *J Herb Med*, 15: 1-18.

- Sari -Kundali, B., Dobes, C., Klatte-Asselmeyer, V., Saukel, J., (2010), Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina *Journal of Ethnopharmacology* 131 33–55.
- SARI, A. O., Bilgin, O. Ğ. U. Z., BİLGİÇ, A., Nedret, T. O. R. T., GÜVENSEN, A., & ŞENOL, S. G. (2010). Ege ve Güney Marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 20(2), 1-21.
- Šarić-Kundalić, B., Dobeš, C., Klatte-Asselmeyer, V., Saukel, J. (2011). Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of east, north and north-east Bosnia and Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(3), 1051-1076.
- Šarić-Kundalić, B., Dobeš, C., Klatte-Asselmeyer, V., Saukel, J. (2010). Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(1), 33-55.
- Sarikurkcı, C., Eryigit, F., Cengiz, M., Tepe, B., Cakir, A., Mete, E. (2012). Screening of the antioxidant activity of the essential oil and methanol extract of *Mentha pulegium* L. from Turkey. *Spectroscopy Letters*, 45(5), 352-358.
- Sarikurkcı, C., Targan, S., Ozer, M. S., & Tepe, B. (2017). Fatty acid composition, enzyme inhibitory, and antioxidant activities of the ethanol extracts of selected wild edible plants consumed as vegetables in the Aegean region of Turkey. *International Journal of Food Properties*, 20(3), 560-572.
- Sarikurkcı, C., Zengin, G. (2020). Polyphenol profile and biological activity comparisons of different parts of *Astragalus macrocephalus* subsp. *finitimus* from Turkey. *Biology*, 9(8), 231.
- Sarkar S, Buha D (2008) Effect of ripe fruit pulp extract of *Cucurbita pepo* Linn. in aspirin induced gastric and duodenal ulcer in rats. *Indian J Exp Biol* 46(9):639–64
- Sarper, F., Akaydin, G., ŞİMŞEK, I., & Yeşilada, E. (2009). An ethnobotanical field survey in the Haymana district of Ankara province in Turkey. *Turkish Journal of Biology*, 33(1), 79-88.
- Sarrel, P. M. (1998). Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *International Journal of Impotence Research*, 10, S91-3.

- Sarrell, E. M., Cohen, H. A., Kahan, E. (2003). Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics*, 111(5), e574-e579.
- Sarri, M., Mouyeta, F.Z., Benzianea, M., Cherieta, A., 2014. Traditional use of medicinal plants in a city at steppic character (M'sila, Algeria). *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* 2, 31–35.
- Sat, I. G., Yildirim, E., Turan, M., Demirbas, M. (2013). Antioxidant and nutritional characteristics of garden cress (*Lepidium sativum*). *Acta Sci. Polonorum-Hort. Cultus*, 12, 173-179
- Satheeshkumar, N., Mukherjee, P. K., Bhadra, S., Saha, B. P. (2010). Acetylcholinesterase enzyme inhibitory potential of standardized extract of *Trigonella foenum graecum* L and its constituents. *Phytomedicine*, 17(3-4), 292-295.
- Sato, Y., Akao, T., He, J. X., Nojima, H., Kuraishi, Y., Morota, T., ... Tani, T. (2006). Glycycoumarin from Glycyrrhizae Radix acts as a potent antispasmodic through inhibition of phosphodiesterase *Journal of ethnopharmacology*, 105(3), 409-414.
- Satpathy, S., Patra, A., Purohit, A. P. (2013). Estrogenic activity of *Punica granatum* L. peel extract. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2(1), 19-24.
- Savadi, S., Vazifedoost, M., Didar, Z., Nematshahi, M. M., Jahed, E. (2020). Phytochemical analysis and antimicrobial/antioxidant activity of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. rhizome methanolic extract. *Journal of Food Quality*, 2020
- Savić, J., Mačukanović-Jocić, M., Jarić, S. (2019). Medical ethnobotany on the Javor mountain (Bosnia and Herzegovina). *European journal of integrative medicine*, 27, 52-64.
- Savikin K, Zdunic G, Menkovic N, et al. 2013; Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *J Ethnopharmacol* 146 (3): 803-810
- Savran, A., BAĞCI, Y., & KARGIOĞLU, M. (2009). Gemerek (Sivas) ve çevresindeki bazı bitkilerin yerel adları ve etnobotanik özellikleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8(1), 313-321.

- Sayar, E. (2020). *Ratlarda karbon tetraklorür ile oluşturulan kronik karaciğer hasarı üzerine kabak çekirdeği yağı ve susam yağının etkisi ve kaspaz aktivitesi ile hepatik apoptozisin belirlenmesi* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Sayed, A., Bano, H. (2018). Brinjasif (*Achillea millefolium* Linn): An efficacious unani medicine. *Int. J. Herb. Med.*, 6, 25-28.
- Sayeed, M. S. B., Asaduzzaman, M., Morshed, H., Hossain, M. M., Kadir, M. F., Rahman, M. R. (2013). The effect of *Nigella sativa* Linn. seed on memory, attention and cognition in healthy human volunteers. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(3), 780-786
- Scarlata, S., & Miksicek, R. (1995). Binding properties of coumestrol to expressed human estrogen receptor. *Molecular and cellular endocrinology*, 115(1), 65-72.
- Scarpa, G. F. (2004). Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1), 115-135.
- Scheen AJ. 2000; Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases. 2nd part: results of clinical trials. *Rev Med Liege* 55:105-9
- Scheffer J, Wagner H, Proksch A (1991). *Radix althaeae* und *Flores chamomillae* Extrakte auf Entzündungsreaktionen humaner neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Rattenmastzellen. In: Abstracts of the Third *Phytotherapy Congress*. Lübeck-Travemünde: Abstract P9
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *Br Med J*, 2001; 322(7279):134–7.
- Schiller, H., A. Forster, C. Vonhof, M. Hegger, A. Biller, and H. Winterhof. 2006. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 138:535–541
- Schmidt G, Andersson SB, Nordle Ö, Johansson CJ, Gunnarsson PO, 1994. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation, *Gynecol Obstet Invest* 38:253
- Schmidt, A., Mordhorst, T., Nieger, M. (2005). Investigation of a betainic alkaloid from *Punica granatum*, *Natural Product Research*, 19:5, 541-546, DOI: 10.1080/14786410500034949

- Schmiegelow, M. D. et al. (2015). Race and ethnicity, obesity, metabolic health, and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e001695
- Schoenaker, D. A., Jackson, C. A., Rowlands, J. V. Mishra, G. D. (2014). Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int. J. Epidemiol.* 43, 1542–1562.
- Schottner, M., Ganber, D., Spiteller, G., 1997. Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). *Planta Med.* 63 (6), 529e532. Schottner M, Reiner J, Tayman FSK (1997a) (?) - neo-olivil from roots of *Urtica dioica*. *Phytochemistry* 46:1107–1109. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00401-9).
- Schumacher, M., Akwa, Y., Guennoun, R., Robert, F., Labombarda, F., Désarnaud, F., ... & Baulieu, E. E. (2000). Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *Journal of neurocytology*, 29(5), 307-326
- Schweizerischer Apotheker-Verein, & Swiss Pharmaceutical Society. (2000). *Index Nominum 2000: International Drug Directory* (Vol. 17). Taylor & Francis.
- Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, et al. 2001; Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther.* 27(3):303–316
- Seguin, P., Zheng, W., Souleimanov, A. Alfalfa Phytoestrogen Content: Impact of Plant Maturity and Herbage Components.
- Sehmisch, S., Boeckhoff, J., Wille, J., Seidlova-Wuttke, D., Rack, T., Tezval, M., Stuermer, E. K. (2009). *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(6), 851-858.
- Seida, A., El-Hefnawy, H., Abou-Hussein, D., Mokhtar, F. A., Abdel-Naim, A. (2015). Evaluation of *Medicago sativa* L. sprouts as antihyperlipidemic and antihyperglycemic agent. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(6)

- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003;44(Suppl. 1): S39–50.
- Selected medicinal Plants of India, 1992; PDR. for. Herbal. Medicines.2nd.ed-1563633612-with-cover-page-v2.pdf
- Selek S, Koyuncu I, Caglar HG, Bektas I, Yilmaz MA, Gonel A, et al. 2018; The evaluation of antioxidant and anticancer effects of *Lepidium Sativum* Subsp *spinescens* L. methanol extract on cancer cells. *Cellular and Molecular Biology* 64: 72-80
- Semenya, S.S., Maroyi, A., 2019. Ethnobotanical survey of plants used by bapedi traditional healers to treat tuberculosis and its opportunistic infections in the Limpopo Province, South Africa. *S. Afr. J. Bot.* Page 34/41 122, 401–421. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.10.010>
- Semerdjieva, I. B., Zheljaskov, V. D. (2019). Chemical constituents, biological properties, and uses of *Tribulus terrestris*: A review. *Natural Product Communications*, 14(8), 1934578X19868394.
- Seoudi, D.M., Medhat, A.M., Hewedi, I.H., Osman, S.A., Mohamed, M.K., Arbid, M.S., 2009. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic, and anti-pyretic effects of *Origanum majorana* ethanolic extract in experimental animals. *J. Radiat. Res. Appl. Sci.* 2, 513–534.
- Setchell, K.D.R. Adlercreutz, H. 1988, *Mammalian lignans and phyto-oestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease*, in: I.A. Rowland (Ed.), *The Role of Gut Microflora in Toxicity and Cancer*, Academic Press, New York, pp. 315–345
- Setiawatie, E. M., Gani, M. A., Rahayu, R. P., Ulfah, N., Kurnia, S., Augustina, E. F., & Sari, D. S. (2022). Nigella sativa toothpaste promotes anti-inflammatory and anti-destructive effects in a rat model of periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 137, 105396.
- Sevimli-Gur, C., Cetin, B., Akay, S., Gulceliz, S., Yesil-Celiktas, O. (2013). Extracts from black carrot tissue culture as potent anticancer agents. *Plant Foods for Human Nutrition*, 68, 293e298

- Sevki C, Girisgin O, Kurkcuoglu M, Malyer H, Girisgin AO, Kinmer N, Baser KH (2008). Acaricidal efficacy of *Origanum onites* L. essential oil against *Rhipicephalus turanicus* (Ixodidae). *Parasitol. Res.* 103(2):259-261
- Seyyedi, F.; Rafiean-Kopaei, M.; Miraj, S. Comparison of the effects of vaginal royal jelly and vaginal estrogen on quality of life, sexual and urinary function in postmenopausal women. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016, 10, QC01
- Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., ... & Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey viii. folk medicine in east Anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdir provinces. *Economic botany*, 51(3), 195-211.
- Sezik, E., Yeşilada E., Takaishi, 2000, *Traditional medicine in Turkey x Folk medicine in central Anatolia*;
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-115.
- Sezik, E., Yesilada, E., Shadidoyatov, H., Kulivey, Z., Nigmatullaev, A. M., Aripov, H. N., Honda, G. (2004). Folk medicine in Uzbekistan: I. Toshkent, Djizzax, and Samarqand provinces. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2-3), 197-207.
- Sha'ari, N., Woon, L. S. C., Sidi, H., Das, S., Bousman, C. A., Saini, S. M. (2021). Beneficial effects of natural products on female sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, 93, 153760.
- Shabana, M. M., Mirhom, Y. W., Genenah, A. A., Aboutabl, E. A., and Amer, H. A. (1990). Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity. Ninth communication: hypoglycaemic activity of some selected plants in normal fasting and alloxanised rats. *Arch. Exp. Veterinarmed.* 44, 389–394
- Shabani, M., Rezaei, A., Badehnoosh, B., Qorbani, M., Yaseri, M., Ramezani, R., Emaminia, F. (2021). The effects of *Elaeagnus angustifolia* L. on lipid and glycaemic profiles and cardiovascular function in menopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), e13812

- Shabi, M. M., Gayathri, K., Venkatalakshmi, R., Sasikala, C. (2010). Chemical constituents of hydro alcoholic extract and phenolic fraction of *Cynodon dactylon*. *Int J Chem Tech Res*, 2(1), 149-154.
- Shah, G.M., And Khan, M.A., (2006). Check List of Medicinal Plants of Siran Valley Mansehra-Pakistan, *Ethnobotanical Leaflets* 10: 63-71.
- Shah, M. B., Dudhat, V. A., Gadhvi, K. V. (2021). *Lepidium sativum*: A potential functional food. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 7(2), 140-149.
- Shah, S. A., Akhtar, N., Akram, M., Shah, P. A., Saeed, T., Ahmed, K., Asif, H. M. (2011). Pharmacological activity of *Althaea officinalis* L. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(24), 5662-5666
- Shahamat, Z., Abbasi-Maleki, S., Motamed, S. M. (2016). Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(3), 322.
- Shahani S, Hamzkanlu N, Zakeri N, Hosseinimehr SJ. 2015. Synergistic anti-tumoral effect of *Achillea millefolium* combined with bleomycin on prostate cancer cells. *Res Mol Med* 3: 10–15.
- Shahmohammadi, A., Ramezanpour, N., (2019), The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis, *Post Reproductive Health* Vol. 25(3) 131–141.
- Shamsa, F., Ahmadiani, A., Khosrokhavar, R. (1999). Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) in the guinea-pig ileum. *Journal of ethnopharmacology*, 64(2), 161-166.
- Shamshad Begum, S., Jayalakshmi, H.K., Vidyavathi, H.G., et al. (2016) A novel extract of Fenugreek Husk (FenuSMARTTM) alleviates postmenopausal symptoms and helps to establish the hormonal balance: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytother Res*; 30: 1775–1784.
- Shanthasheela, R., Chitra, M., Vijayachitra, R. (2007). Evaluation of Hepatoprotective Activity of Combination of *Anethum Graveolens* and *Agave Americana* on CCI4 Intoxicated Rats. *INDIAN DRUGS-BOMBAY*-, 44(12), 950.

- Sharaf-kandi, A. (1983). *Avicenna The Cannon of Medicine*. translated from Arabic to Persian Tehran, Iran Soroush Publication
- Shari, F. H., Ramadhan, H. H., Mohammed, R. N., Al Bahadily, D. C. (2020). Hypolipidemic and Antioxidant Effects of Fenugreek-*Nigella Sativa* Combination on Diabetic Patients in Iraq. *Systematic reviews in pharmacy*, 11(6)
- Sharifa, SN Darsareha, F (2019) Effect of royal jelly on menopausal symptoms: A randomized placebo-controlled clinical trial, *Complementary Therapies in Clinical Practice* 37 47–50
- Sharma, G., Kar, S., Palit, S., Das, P. K. (2012). 18 β -Glycyrrhetic acid induces apoptosis through modulation of Akt/FOXO3a/Bim pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Cellular Physiology*, 227(5), 1923–1931
- Sharma, I., Khan, W., Ahmad, S. (2017). In vitro and ex vivo approach for anti-urolithiatic potential of bioactive fractions of gokhru with simultaneous HPLC analysis of six major metabolites and their exploration in rat plasma. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 701-711.
- Sharma, P.K., Chauhan, NS., Lal, B. 2004, Observations on the traditional phytotherapy among the inhabitants of Parvati valley in western Himalaya, India, *J Ethnopharmacol* 92: 167–176
- Sharma, V., Agrawal, R. C. (2017). In vivo antioxidant and hepatoprotective potential of *Glycyrrhiza glabra* extract on carbon tetra chloride (CCl₄) induced oxidative-stress mediated hepatotoxicity. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2(1), 7
- Sharpless JL, Supko JG, Martin KA, Hall JE. 1999; Disappearance of endogenous luteinizing hormone is prolonged postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2): 688–94
- Shaterzadeh-Yazdi, H., Noorbakhsh, M. F., Samarghandian, S., & Farkhondeh, T. (2018). An overview on renoprotective effects of thymoquinone. *Kidney Diseases*, 4(2), 74-82
- Shaw, N. D., Srouji, S. S., Histed, S. N., McCurnin, K. E., & Hall, J. E. (2009). Aging attenuates the pituitary response to gonadotropin-releasing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3259-3264.

- Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, Yang J, Lee H, Hall JE. 2010; Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1955–61
- Shaw ND, Srouji SS, Histed SN, Hall JE. 2011; Differential effects of aging on estrogen negative and positive feedback. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301(2): E351–E5.
- Shea B, Bonaiuti D, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. 2004; Cochrane Review on exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Eura Medicophys* 40:199–209
- Shendye, N. V., Gurav, S. S. (2014). *Cynodon dactylon*: A systemic review of pharmacognosy, phytochemistry and pharmacology. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(8), 7-12.
- Sher, H., Bussmann, R. W., Hart, R., de Boer, H. J. (2016). Traditional use of medicinal plants among Kalasha, Ismaeli and Sunni groups in Chitral District, Khyber Pakhtunkhwa province, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 57-69.
- Shifren, J.L., et al., 2008. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol*, 112(5): p. 970-8
- Shim, B., Jeong, H., Lee, S., Hwang, S., Moon, B., Storni, C. (2014). A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing pumpkin seed extract and soy germ extract to improve overactive bladder-related voiding dysfunction and quality of life. *Journal of Functional Foods*, 8, 111-117.
- Shim, Y. Y., Gui, B., Arnison, P. G., Wang, Y., Reaney, M. J. (2014). Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature: A review. *Trends in food science & technology*, 38(1), 5-20.
- Shin, Y. W., Bae, E. A., Lee, B., Lee, S. H., Kim, J. A., Kim, Y. S., Kim, D. H. (2007). *In vitro* and *in vivo* antiallergic effects of *Glycyrrhiza glabra* and its components. *Planta Medica*, 73(3), 257–261
- Shirali, S., Zahra Bathaie, S., Nakhjavani, M. (2013). Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 27(7), 1042–1047

- Shirazi, M., Khodakarami, F., Feizabad, E., & Ghaemi, M. (2020). The effects of nigella sativa on anthropometric and biochemical indices in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Endocrine*, 69(1), 49-52.
- Shivalinge GKP, Satish S, Mahesh CM, Vijay K (2009). Study on the diuretic activity of *Cynodon dactylon* root stalk extract in Albino rats. *Res. J. Pharm. Tech.* 2(2):338-340
- Shobeiri, S.F., Sharei, S., Heidari, A., Kianbakht, S., 2009. *Portulaca oleracea* L. in the treatment of patients with abnormal uterine bleeding: A Pilot clinical trial. *Phytother. Res.* 23, 1411–1414. <https://doi.org/10.1002/ptr.2790>
- Short, R. A., Bowen, R. L., O'Brien, P. C. & Graff-Radford, N. R. (2001). Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Mayo Clin. Proc.* 76, 906–909
- Shukla, A., Singh, C. S., Bigoniya, P. (2011). Phytochemical and CNS activity of *Lepidium sativum* Linn seeds total alkaloid. *Der Pharmacia Lett*, 3(2), 226-237.
- Shukla, R. K., Painuly, D., Shukla, A., Singh, J., Porval, A., Vats, S. (2014). *In vitro* biological activity and total phenolic content of *Morus nigra* seeds. *J. Chem. Pharm. Res*, 6, 200-210.
- Shukla, A. K., Bigoniya, P., Soni, P. (2015). Hypolipidemic activity of *Lepidium sativum* Linn. seed in rats. *IOSR J Pharm Biol Sci*, 10(4), 13-22.
- Shyamala G. 1997; Roles of estrogen and progesterone in normal mammary gland development: Insights from progesterone receptor null mutant mice & in situ localization of receptor. *Trends Endocrinol Metab* 8: 34–39
- Shyu, Y. S., Lin, J. T., Chang, Y. T., Chiang, C. J., Yang, D. J. (2009). Evaluation of antioxidant ability of ethanolic extract from dill (*Anethum graveolens* L.) flower. *Food Chemistry*, 115(2), 515-521.
- Sica, M., Martini, M., Viglietti-Panzica, C., Panzica, G., 2009. Estrous cycle influences the expression of neuronal nitric oxide synthase in the hypothalamus and limbic system of female mice. *B.M.C. Neurosci.* 10.78

- Sicari, V., Loizzo, M. R., Tundis, R., Mincione, A., Pellicano, T. M. (2018). *Portulaca oleracea* L.(Purslane) extracts display antioxidant and hypoglycaemic effects. *J. Appl. Bot. Food Qual*, 91(1), 39-46.
- Sieck, GC., 2001. Genome and hormones: An integrated approach to gender differences in physiology. *J. Appl Physiol.* 91, 1485-1486.) veya DNA üzerindeki AF1 (activation function-1/ NH2-terminal transcriptional AF1
- Sievert, L.L. Anderson, D. Melby, M.K. Obermeyer, C.M. (2011) Methods used in cross-cultural comparisons of somatic symptoms and their determinants, *Maturitas* 70 (2) 127–134
- Sifaoui, I., López- Arencibia, A., Ticona, J. C., Martín-Navarro, C. M., Reyes-Batlle, M., Mejri, M., ... Piñero, J. E. (2014). Bioassay guided isolation and identification of anti-*Acanthamoeba* compounds from Tunisian olive leaf extracts. *Experimental parasitology*, 145, S111-S114
- Silagy CA, Neil HA. 1994 A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens*; 12:463-8
- Silambarasan, R., & Ayyanar, M. (2015). An ethnobotanical study of medicinal plants in Palamalai region of Eastern Ghats, India. *Journal of ethnopharmacology*, 172, 162-178.
- Silva, D., Ferreira, M. S., Sousa-Lobo, J. M., Cruz, M. T., Almeida, I. F. (2021). Anti-Inflammatory Activity of *Calendula officinalis* L. Flower Extract. *Cosmetics*, 8(2), 31
- Silva, I. and Sant'Ana, D. M. G. 1995. *Noções sobre o organismo humano e a utilização de plantas medicinais*. Assoeste-Editora Educativa, Cascavel, Paraná, Brazil.
- Silva, S. D. N. (2012). ATIVIDADE FITOESTROGÊNICA DE *Morus nigra* L., MORACEAE, EM RATAS OVARIECTOMIZADAS, Universidade Federal do Maranhão, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações.
- Silveira NA, Alvarez-Leite JI, Silva ME, Vieira LQ, Bambirra EA, Vieira EC (1996) Effect of high ingestion of dehydrated pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) on the cholesterol metabolism and on the hepatic histology in mice. *Arquiv Biol Technol* 39(4):961–97

- Simbalista, R. L., Sauerbronn, A. V., Aldrighi, J. M., & Arêas, J. A. (2010). Consumption of a flaxseed-rich food is not more effective than a placebo in alleviating the climacteric symptoms of postmenopausal women. *The Journal of nutrition*, 140(2), 293-297
- Simmler, C., Pauli, G. F., Chen, S.-N. (2013). Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia*, 90, 160–184.
- Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, Pinkerton JV, Stuenkel CA, Traish AM, Archer DF, Bachmann G, Goldstein AT, Nappi RE, Vignozzi L. 2018; The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 25(7):837-847. doi: 10.1097/GME.0000000000001138
- SimoN, J.A., Thorp, J. and Millheiser, L. 2019. Flibanserin for Premenopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)*, 28(6): p. 769-777
- Simon, J.A.. Lin, V.H Radovich, C. Bachmann, G.A. Ospemifene Study Group, (2012) One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus, *Menopause* 20 418–427
- Simoncini, T. et al. (2000). Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 407, 538–541
- Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastpgo V, Moshirl M. 1997; Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival—4. *Cardiovasc Drugs Ther* 11:485-91
- Singh A, Handa SS. 1995. Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *J Ethnopharmacol*;49 :119-26
- Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A., Singh, N. (2017). Phenolic composition and antioxidant potential of grain legume seeds: A review. *Food Research International*, 101, 1–16.

- Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A., Singh, N. (2018). Phenolic compounds as beneficial phytochemicals in pomegranate (*Punica granatum* L.) peel: A review. *Food chemistry*, 261, 75-86.
- Singh, G., Maurya, S., Lampasona, MP., Catalan C. 2005. Chemical constituents, antimicrobial investigations, and antioxidative potentials of *Anethum graveolens* L. essential oil and acetone extract: Part 52. *J Food Sci*; 70:208-15
- Singh, I., Mok, M., Christensen, A. M., Turner, A. H., Hawley, J. A. (2008). The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 18(2), 127-132.
- Singh, K., Dhongade, H., Sing, N., Kashyap, P. (2010). Hypolipidemic activity of ethanolic extract of *Daucus carota* seeds in normal rats. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 1(3).
- Singh, K.N. 2012. Traditional knowledge on ethnobotanical uses of plant biodiversity: a detailed study from the Indian western Himalaya. *Biodiv Res Conserv*, 28: 63-77.
- Singh, M., Sahu, P., Nagori K., Dewangan D., Kumar T., Alexander A., Badwaik H. and Tripathi D.K. (2011), Organoleptic properties *in-vitro* and *in-vivo* pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn: An over review *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(4):655-663.
- Singh, M.N., Srivastava, R., and Yadav, I, (2021) Study of different varieties of carrot and its benefits for human health: A review, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 10(1): 1293-1299.
- Singh, S. K., Rai, P. K., Jaiswal, D., Watal, G. (2008). Evidence-based critical evaluation of glycemic potential of *Cynodon dactylon*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 415-420
- Singh, S., Das, S. S., Singh, G., Schuff, C., de Lampasona, M. P., Catalan, C. A. (2014). Composition, *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from black cumin seeds (*Nigella sativa* L.). *BioMed research international*, 2014
- Singh, V., Singh, A., Quadri, S. S. Y. H., Surekha, M. V., Mahesh, J., Rao, B., Kumar, B. D. (2021). Pharmacological properties of durva swaras (*Cynodon dactylon* L.

- Pers.) in an ovariectomised rat model mimicking chronic menopausal syndrome. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 142, 111976.
- Sipailiene, A., Venskutonis, P. R., Sarkinas, A., Cypiene, V. (2003, February). Composition and antimicrobial activity of celery (*Apium graveolens*) leaf and root extracts obtained with liquid carbon dioxide. In *III WOCMAP Congress on Medicinal and Aromatic Plants-Volume 3: Perspectives in Natural Product Chemistry* 677 (pp. 71-77)
- Siracusa, L., Saija, A., Cristani, M., Cimino, F., D'Arrigo, M., Trombetta, D., ... Ruberto, G. (2011). Phytocomplexes from liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) leaves—Chemical characterization and evaluation of their antioxidant, anti-genotoxic and anti-inflammatory activity. *Fitoterapia*, 82(4), 546–556
- Sivarajan, V.V., Balachandran, I. (1994) *Ayurvedic drugs and their plant sources*. New Delhi, Oxford and IBH; Deepak, M., Dipankar, G., Prashanth, D., Asha, MK., Amit, A. (2002) Tribulosin and b-sitosterol-Dglucoside, the anthelmintic principles of *Tribulus terrestris*. *Phytomedicine* 9: 753–756.
- Slighoua, M., Mahdi, I., Di Cristo, F., Amaghnoije, A., Grafov, A., Boucetta, N., Bousta, D. (2021). Assessment of *in vivo* estrogenic and anti-inflammatory activities of the hydro-ethanolic extract and polyphenolic fraction of parsley (*Petroselinum sativum* Hoffm.). *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113290.
- Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. *Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res*, 1993; 25(05):253–5.
- Slusarenko, A.J.; Patel, A.; Portz, D. 2008. Control of plant diseases by natural products: Allicin from garlic as a case study. *Eur. J. Plant Pathol.*, 121, 313
- Smelcerovic A, Spiteller M, Zuehlke S (2006) Comparison of methods for the exhaustive extraction of hypericins, flavonoids, and hyperforin from *Hypericum perforatum* L. *J Agric Food Chem* 54(7):2750–2753
- Smilin Bell Aseervatham G, Abbirami E, Sivasudha T, Ruckmani K. 2020 *P. caerulea* L. fruit extract and its metabolites ameliorate epileptic seizure, cognitive deficit and oxidative stress in pilocarpine-induced epileptic mice. *Metabolic Brain Disease. Jan*; 35(1): 159-173.

- Sn, B., Rita, S., Meetei, A. S. D. U. D., Monica, K. S., Pfuzia, A. Anti-Ulcer Activity of The Aqueous Extract of *Portulaca Olaracea* L. in Aspirin Plus Pyloric Ligation Induced Ulcer in Albino Rat; Kumar, A., Sharma, A., Vijayakumar, M., Rao, C. (2010). Antiulcerogenic effect of ethanolic extract of *Portulaca oleracea* experimental study. *Pharmacologyonline*, 1, 417-32.
- Snijders, M P, de Goeij, A F, Debets-Te Baerts, M J, Rousch, M J, Koudstaal, J, and Bosman, F T, Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil* 1992; 94: 363- 71.
- Sobenin, I., Andrianova, I., Ionova, V., Karagodin, V., Orekhov, A. 2012. Anti-aggregatory and fibrinolytic effects of time-released garlic powder tablets. *Med. Health Sci. J.*, 10, 47–51.
- Soeda, S., Ochiai, T., Shimeno, H., Saito, H., Abe, K., Tanaka, H., Shoyama, Y. (2007). Pharmacological activities of crocin in saffron. *Journal of Natural Medicines*, 61(2), 102-111
- Sofi, G., Dar, M. A., Jafri, M. A., Ahmad, G. (2011). Anti- inflammatory and analgesic effect of barge hulba (Leaves of *Trigonella foenum graecum*). *Unani Res*, 1(1), 23-30.
- Sofi, S. H., Nuraddin, S. M., Amin, Z. A., Al-Bustany, H. A., & Nadir, M. Q. (2020). Gastroprotective activity of *Hypericum perforatum* extract in ethanol-induced gastric mucosal injury in Wistar rats: A possible involvement of H⁺/K⁺ ATPase α inhibition. *Heliyon*, 6(10), e05249
- Sohn, E. J., Kang, D. G., Lee, H. S. (2003). Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Pharmacology toxicology*, 93(3), 116-122
- Soladoye, M. O., Adetayo, M. O., Chukwuma, E. C., Adetunji, A. N. (2010). Ethnobotanical survey of plants used in the treatment of haemorrhoids in South-Western Nigeria. *Ann Biol Res*, 1(4), 1-15.
- Solanki R, Nagori BP (2012). Physicochemical and phytochemical investigation of whole plant of *Cynodon dactylon*. *Int. J. Comp. Pharm.* 3(10):1-4

- Solanki, R. (2010). A review on medicinal plants with antiulcer activity. *International Journal of Pharma and Bioscience*, 1, 67-70.
- Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K. 2011. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian a double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging (Albany NY) August*; 3(8): 782–93.;
- Soliman, A.M., Desouky, S., Marzouk, M., Sayed, A.A., 2016. *Origanum majorana* attenuates nephrotoxicity of cisplatin anticancer drug through ameliorating oxidative stress. *Nutrients* 8, 264.
- Somjen, D., Katzburg, S., Vaya, J., Kaye, A. M., Hendel, D., Posner, G. H., Tamir, S. (2004). Estrogenic activity of glabridin and glabrene from licorice roots on human osteoblasts and prepubertal rat skeletal tissues. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 91(4–5), 241–246
- Somjen, D., Knoll, E., Vaya, J., Stern, N., Tamir, S. (2004). Estrogen-like activity of licorice root constituents: glabridin and glabrene, in vascular tissues *in vitro* and *in vivo*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 91(3), 147-155
- Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol*. 2003; 84:299-305.
- Somova, L. I., Shode, F. O., Mipando, M. (2004). Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine*, 11(2-3), 121-129.
- Sonawane, S., Bharati, D., Undale, V. R., Bhosale, A. V. (2009). Central nervous system depressant activity of ethanol extract of aerial parts of *Cynodon dactylon* (L) Pers (Durva) in mice. *Res J Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(2), 119-122
- Song, W., Wang, H.J., Bucheli, P. Zhang, P.F., Wei, D.Z. and Lu, Y.H. 2009. Phytochemical profiles of different mulberry (*Morus* sp.) species from China. *J. Agric. FoodChem.*, 57: 9133-9140
- Sõukand, R., Kalle, R. (2013). Where does the border lie: locally grown plants used for making tea for recreation and/or healing, 1970s–1990s Estonia. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(1), 162-174.

- Sõukand, R., Pieroni, A. (2016). The importance of a border: Medical, veterinary, and wild food ethnobotany of the Hutsuls living on the Romanian and Ukrainian sides of Bukovina. *Journal of ethnopharmacology*, 185, 17-40.
- Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W; for the CHART Study Group, 1996. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study), *JAMA* 276:1397
- Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J; 2000. for the FEMHRT Study Investigators, The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms, *Menopause* 7:383
- Spyridopoulou, K., Fitsiou, E., Bouloukosta, E., Tiptiri-Kourpeti, A., Vamvakias, M., Oreopoulou, A., Chlichlia, K. (2019). Extraction, chemical composition, and anticancer potential of *Origanum onites* L. essential oil. *Molecules*, 24(14), 2612.
- Sreedhar, V., Reddenna, L., Rajavardhana, T., Rudra, J. T., Chakrapani, B. (2022). Phytochemical Composition of *Nigella sativa* Extract as Potential Source for Inhibiting β -Amyloid Aggregation: Significance to Alzheimer's Disease. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 14(1), 689-696.
- Sreeja S., Anju V.S. Sreeja S., (2010) *In vitro* estrogenic activities of fenugreek *Trigonella foenum graecum* seeds *Indian J Med Res* 131, June, pp 814-819.
- Srikanth, V. K. et al. (2005) A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 13, 769–781
- Sriprasert, I. et al. (2017). An International menopause society study of vasomotor symptoms in Bangkok and Chiang Mai, Thailand. *Climacteric* 20, 171–177)
- Stachelek, R.K. 1998 *An ethnobotanical study of herbal emmenagoques by ayurvedic doctors in Sri-lanka*, - elibrary.ru.
- Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. 2000; Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:286-92
- Stahl SM. 2010; Circuits of sexual desire in hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry* 71 :518-519.

- Staneva, J.D., Todorova, M. N., Evstatieva, L. N. (2008). Sesquiterpene lactones as chemotaxonomic markers in genus *Anthemis*. *Phytochemistry*, 69(3), 607-618
- Stanevaa, J., Trendafilova-Savkova, A., Todorova, M. N., Evstatieva, L., Vitkova, A. (2004). Terpenoids from *Anthemis austriaca* Jacq. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(3-4), 161-165
- Staniszewska M, Kula J, Wieczorkiewicz M, et al 2005 Essential oils of wild and cultivated carrots – the chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of Essential Oil Research* 17:579–583
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. 2003; Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2827–34
- Steels. E., Steele. M., Harold. M., et al., (2017) Efficacy of a proprietary *Trigonella foenum-graecum* L. de-husked seed extract in reducing menopausal symptoms in otherwise healthy women: a double-blind, randomized, placebo controlled study *Phytother Res*; 31: 1316–1322
- Stefanaki, A., Cook, C. M., Lanaras, T., Kokkini, S. (2016). The Oregano plants of Chios Island (Greece): Essential oils of *Origanum onites* L. growing wild in different habitats. *Industrial Crops and Products*, 82, 107-113
- Stefanakis, M. K., Touloupakis, E., Anastasopoulos, E., Ghanotakis, D., Katerinopoulos, H. E., Makridis, P. (2013). Antibacterial activity of essential oils from plants of the genus *Origanum*. *Food control*, 34(2), 539-546.
- Stefanopoulou, E. et al. (2014a), An International menopause society study of climate, altitude, temperature (IMSCAT) and vasomotor symptoms in urban Indian regions. *Climacteric* 17, 417–424
- Stefanopoulou, E. et al. (2014b). IMS study of climate, altitude, temperature and vasomotor symptoms in the United Arab Emirates. *Climacteric* 17, 425–432
- Sternfeld, B. et al. (2004) Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the study of women's health across the nation. *Am. J. Epidemiol.* 160, 912–922

- Stevens, R. (1967) The chemistry of hop constituents, *Chem. Rev.* 67, 19–71;
 Gruenwald, J., (2000) *PDR for Herbal Medicines*, Second Edition
 Thomson PDR | ISBN: [1563633612](#) 858 pages
- Stevenson DG, Eller FJ, Wang L, Jane JL, Wang T, et al. (2007) Oil and tocopherol content and composition of pumpkin seed oil in 12 cultivars. *J Agric Food Chem* 55: 4005-4013.
- Stochmal, A., Piacente, S., Pizza, C., De Riccardis, F., Leitz, R., Oleszek, W. (2001). Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 1. Apigenin and luteolin glycosides from aerial parts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(2), 753-758
- Stochmal, A., Simonet, A. M., Macias, F. A., Oleszek, W. (2001). Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 2. Tricin and chrysoeriol glycosides from aerial parts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(11), 5310-5314
- Stochmal, A., Simonet, A. M., Macias, F. A., Oliveira, M. A., Abreu, J. M., Nash, R., Oleszek, W. (2001). Acylated apigenin glycosides from alfalfa (*Medicago sativa* L.) var. Artal. *Phytochemistry*, 57(8), 1223-1226
- Stojanovic G, Đordjević A, Smelcerovic A (2013) Do other *Hypericum* species have medical potential as St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)? *Curr Med Chem* 20(18):2273–2295
- Stojanovic G, Radulović N, Hashimoto T, Palić R. 2005. *In vitro* antimicrobial activity of extracts of four *Achillea* species: the composition of *Achillea clavennae* L. (Asteraceae) extract. *J Ethnopharmacol* 101: 185–190.
- Stojković D, Soković M, Glamočlija J, Džamić A, Ćirić A, Ristić M, Grubišić D. Chemical composition and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. fruits and leaves essential oils. *Food Chem*, 2011; 128(4):1017–22.
- Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, et al. 2000; Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 14:342–63
- Storbeck K-H, Bloem LM, Africander D, et al. 2013; 11b-hydroxydihydrotestosterone and 11-ketodihydrotestosterone, novel C19 steroids with androgenic activity: a

- putative role in castration resistant prostate cancer? *Mol Cell Endocrinol* 377. 135ee146e
- Strickland DM, Hammond TL, 1988. Postmenopausal estrogen replacement in a large gynecologic practice, *Am J Gynecol Health* 2:33
- Stuenkel, C.A., et al., 2015. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(11): p. 3975–4011
- Štulíková, K.; Karabín, M.; Nešpor, J.; Dostálek, P. 2018, Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. *Molecules* 23, 660
- Sturgeon SR, Heersink JL, Volpe SL, et al. 2008; Effect of dietary flaxseed on serum levels of estrogens and androgens in postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 60:612–8. 139
- Sturgeon SR, Volpe SL, Puleo E, et al. 2010; Effect of flaxseed consumption on urinary levels of estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 62:175–80.
- Su Wei Poh, M., Voon Chen Yong, P., Viseswaran, N., Chia, Y. Y. (2015). Estrogenicity of glabridin in Ishikawa cells. *PLoS One*,10(3), e0121382
- Suhonen S, Sipinen S, Lahteenmaki P, Laine H, Rainio J, Arko H, 1993. Postmenopausal oestrogen replacement therapy with subcutaneous oestradiol implants, *Maturitas* 16:123
- Sulyok, K., and Siklos, L., Tanascai, L.A. 1998 Budapest Hungalibri Kiado); Applequist, W.L., Moerman D.E., (2011) Yarrow (*Achillea millefolium* L.): a neglected panacea? A review of ethnobotany, bioactivity and biomedical research, *Econo Bot* 65: 209–225.
- Sun, T., Simon, P. W., Tanumihardjo, S. A. (2009). Antioxidant phytochemicals and antioxidant capacity of biofortified carrots (*Daucus carota* L.) of various colors. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(10), 4142–4147.
- Suntar I, Akkol EK, Keles H et al (2011) A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *J Ethnopharmacol* 134(1):89–96

- Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D et al (2010) Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* 127(2):468–477
- Süntar, İ. P., Akkol, E. K., Baykal, T. (2010). Assessment of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Olea europaea* L. *Journal of Medicinal Food*, 13(2), 352-356.
- Suresh, K., Deepa, P., Harisaranraj, R., Vaira, A. V. (2008). Antimicrobial and Phytochemical investigation of the leaves of *Carica papaya* L., *Cynodondactylon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *Melia azedarach* L. and *Psidium guajava* L. *J Ethnobot.* 12, 1184-1191
- Surles, R. L., Weng, N., Simon, P. W., Tanumihardjo, S. A. (2004). Carotenoid profiles and consumer sensory evaluation of specialty carrots (*Daucus Carota*) of various colors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 3417e3421.
- Suroowan, S., Pynee, K. B., Mahomoodally, M. F. (2019). A comprehensive review of ethnopharmacologically important medicinal plant species from Mauritius. *South African Journal of Botany*, 122, 189-213
- Susalit, E. Agus, N. Effendi I. et al., “Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril,” *Phytomedicine*, vol. 18, no. 4, pp. 251–258, 2011.
- Sutherland, Jr, 1971; B.Z. Altunkaynak, D. Ünal, 2012; Östrojen hormonu ve menopoz *J.Exp. Clin. Med*, 29:252-256.
- Sutovska M, Capek P, Franova S et al. 2011. Antitussive activity of *Althaea officinalis* L. polysaccharide rhamnogalacturonan and its changes in guinea pigs with ovalbumine-induced airways inflammation. *Bratisl Lek Listy*; 112: 670–675
- Sutton-Tyrrell, K. et al. (2010) Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the study of women’s health across the nation. *Am. J. Epidemiol.* 171, 1203–1213
- Taamalli, A., Arr´aez-Rom´an, D., Abaza, L., Iswaldi, I., Fernandez-Guti´errez, A., Zarrouk, M., Segura-Carretero, A., 2015. LC-MS-based metabolite profiling of methanolic extracts from the medicinal and aromatic species *Mentha pulegium* and *Origanum majorana*: phenolic compounds in *Mentha pulegium* and

- Origanum majorana*. *Phytochem. Anal.* 26, 320–330.
<https://doi.org/10.1002/pca.2566>.
- Taavoni, S., Nazem Ekbatani, N., Gooshegir, S., Haghani, H. (2016). Post menopausal women's sexual satisfaction: Effect of oral capsule of mixed *Tribulus Terrestris*, *Zingiber Officinale*, *Crocus Sativus* and *Cinnamomum Verum*: A randomized controlled clinical trial. *European Psychiatry*, 33(S1), S593-S594.
doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.2213.
- Tabakova, P., Dimitrov, M., Tashkov, B. (2012). Clinical studies on *Tribulus terrestris* protodioscin in women with endocrine infertility or menopausal syndrome. *Herbpharm USA*.
- Tabanca, N., Khan, SI., Bedir, E., Annavarapu, S., Willett, K., Khan, IA., Kirimer, N., Base, KH. 2004. Estrogenic activity of isolated compounds and essential oils of *Pimpinella* species from Turkey, evaluated using a recombinant yeast screen. *Planta Med.* Aug;70(8):728-35. doi: 10.1055/s-2004-827203. PMID: 15368661.
- Tabanca, N., Ma, G., Pasco, D. S., Bedir, E., Kirimer, N., Baser, K. H. C., Khan, S. I. (2007). Effect of essential oils and isolated compounds from *Pimpinella* species on NF- κ B: a target for antiinflammatory therapy. *Phytotherapy research*, 21(8), 741-745.
- Tabanca, N., Ozek, T., Baser, K.H.C., Tümen, G., 2004. Comparison of the essential oils of *Origanum majorana* L. And *Origanum x majoricum* cambess. *J. Essent. Oil Res.* 16, 248–252. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698713>
- Tabata, M. , Honda, G., Sezik, E.,(1988) *A Report on Traditional Medicine and Medical Plants in Turkey* (1986), - Faculty of Pharmaceutical Sciences.
- Tacharina, M. R., Ansori, A. N. M., Plumeriastuti, H., Kurnijasanti, R., Hestianah, E. P. (2020). Beneficial effect of grinting grass (*Cynodon dactylon*) on the streptozotocin induced diabetes mellitus in the mice. *Indian Veterinary Journal*, 97(4), 35-38.
- Tada Y, Kanda N, Haratake A, Tobiishi M, Uchiwa H, Watanabe S (2009). Novel effects of diosgenin on skin aging. *Steroids* 74(6):504- 511.

- Tadayon, M., Shojae, M., Afshari, P., (2018) The Effect of hydro-alcohol extract of *Tribulus terrestris* on sexual satisfaction in postmenopause women: A double-blind randomized placebo-controlled trial *Journal of Family Medicine and Primary Care*, Volume 7: Issue 5 : September-October.
- Taddei, S. (2009) Blood pressure through aging and menopause. *Climacteric* 1, 36–40
- Taechakraichana N, Intraragsakul A, Panyakhamlerd K, Numchaisrika P, Limpaphayom K, 1997. Estradiol and follicle-stimulating hormone levels in oophorectomized women using vaginal estrogen, *J Med Assoc Thai* 80:616
- Tafrihi, M., Imran, M., Tufail, T., Gondal, T. A., Caruso, G., Sharma, S., Pezzani, R. (2021). The wonderful activities of the genus *Mentha*: Not only antioxidant properties. *Molecules*, 26(4), 1118.
- Tagatz GE, Kopher RA, Nagel TC, Okagaki T. 1979; The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. *Obstet Gynecol* 54:562-564.
- Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z. H., & Lyoussi, B. (2007). Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of ethnopharmacology*, 110(1), 105-117.
- Takii, H., Kometani, T., Nishimura, T., Nakae, T., Okada, S., Fushiki, T.(2001). Antidiabetic effect of glycyrrhizin in genetically diabetic KK-Ay mice. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 24(5), 484–487
- Taku, K., Melby, M. K., Nishi, N., Omori, T., & Kurzer, M. S. (2011). Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. *Maturitas*, 70(4), 333-338
- Taku, K., Melby, M. K., Takebayashi, J., Mizuno, S., Ishimi, Y., Omori, T., & Watanabe, S. (2010). Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 19(1), 33-42
- Talabi, J., Adeyemi, S., Awopetu, S., Ajiboye, B.O., Ojo, O.A., 2018; Inhibitory effect of aqueous extracts of raw and roasted *Sesamum indicum* L. seeds on key enzymes linked to type-2 diabetes (α -amylase and α -glucosidase) and Alzheimer's disease (acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase). *Potravin. Slovak J. Food Sci.* 12, 337–346. <https://doi.org/10.5219/866>

- Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., Izrael, S., Vaya, J. (2001). Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 78(3), 291-298.
- Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., Stern, N., Shelach, R., Kaye, A., Vaya, J. (2000). Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Research*, 60(20), 5704–5709
- Tanaka T, Nonaka G, Nishioka I. (1986). Tannins and related compounds. XL.: Revision of the structures of punicalin and punicalagin, and isolation and characterization of 2-O-galloylpunicalin from the bark of *Punica granatum* L. Chcomparisiem Pharm Bull 1986;34:650-655. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.650>
- Tanrıöver, C. (2019). *Bazı astragalus türlerinin fitokimyasal içeriklerinin ve antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi, sağlıklı ve kanserli hücre hatları üzerinde antikanser ve antiproliferatif kapasitelerinin araştırılması* (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis 7 Aralık Üniversitesi)
- Tantaquidgeon, G. (1972). Folk Medicine of the Delaware and Related Algonkian Tribes. *Anthropological Series*, (3).
- Targan, Ş., Yelboğa, E. G., Cittan, M. (2018). Macro and trace element contents of some wild plants consumed as vegetable in Manisa District, Turkey. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 5(2), 751-762)
- Tarhan L, Kayali HA, Urek RO (2007) *In vitro* antioxidant properties of *Cucurbita pepo* l. male and female flowers extracts. *Plant Foods Hum Nutr* 62(2):49–51.
- Tas, A. (2009). Analgesic effect of *Pimpinella anisum* L. essential oil extract in mice. *Indian Veterinary Journal*, 86(2), 145-147
- Tashakori-Sabzevar, F., Ramezani, M., Hosseinzadeh, H., Parizadeh, S. M. R., Movassaghi, A. R., Ghorbani, A., Mohajeri, S. A. (2016). Protective and hypoglycemic effects of celery seed on streptozotocin-induced diabetic rats: experimental and histopathological evaluation. *Acta diabetologica*, 53(4), 609-619.
- Tashjian Jr, A. H., Voelkel, E. F., Levine, L., & Goldhaber, P. (1972). Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is

- prostaglandin E2: a new model for the hypercalcemia of cancer. *The Journal of Experimental Medicine*, 136(6), 1329-1343
- Tavana, S., Eimani, H., Azarnia, M., Shahverdi, A., Eftekhari-Yazdi, P. (2012). Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) aqueous extract on in vitro maturation, fertilization and embryo development of mouse oocytes. *Cell Journal (Yakhteh)*, 13(4), 259.
- Tawfeq, A., Howiriny, A. (2008). Protective effect of 'Purslane' on rat liver injury induced by carbon tetrachloride, (2008): 239-244.
- Taylor WG, Elder JL, Chang PR, Richards KW (2000) Micro determination of diosgenin from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds. *J Agric Food Chem* 48(11):5206–5210. doi:10. 1021/jf000467t.
- Taylor, A. W., Barofsky, E., Kennedy, J. A., and Deinzer, M. L. (2003) Hop (*Humulus lupulus* L.) proanthocyanidins characterized by mass spectrometry, acid catalysis, and gel permeation chromatography, *J. Agric. Food Chem.* 51, 4101–4110. 167
- Tchernof, A. et al. (2004). Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3425–3430;
- Tebib, K., Rouanet, J. M., Besancon, P. (1997). Antioxidant effects of dietary polymeric grape seed tannins in tissues of rats fed a high cholesterol-vitamin E-deficient diet. *Food Chemistry*, 59, 135–141;
- Tehranizadeh, Z. A., Baratian, A., Hosseinzadeh, H. (2016). Russian olive (*Elaeagnus angustifolia*) as a herbal healer. *BioImpacts: BI*, 6(3), 155.
- Teixidor-Toneu, I., Martin, G. J., Ouhammou, A., Puri, R. K., & Hawkins, J. A. (2016). An ethnomedicinal survey of a Tashelhit-speaking community in the High Atlas, Morocco. *Journal of ethnopharmacology*, 188, 96-110.
- Tella, S.H., Gallagher, J.C. 2014. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis *J Steroid Biochem Mol Biol.* Jul;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008
- Tene, V., Malagon, O., Finzi, P. V., Vidari, G., Armijos, C., Zaragoza, T. (2007). An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Loja and Zamora-Chinchipe, Ecuador. *Journal of ethnopharmacology*, 111(1), 63-81.

- Teng, J., Wang, Z.Y., Jarrard, D.F., Bjorling, D.E., 2008. Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation. *Endocr. Relat. Cancer*. 15, 351-364
- Teng, Y., Guo, H., Liang, Z., Shu, Z., Li, Z., Wu, W. 2011. Ethnobotanical survey of medicinal plants and their utilization in Shaanxi Province, China. *J Med Plants Res*, 5:1762- 1778.
- Tepavčević V, Cvejić, J (2021) Classification and discrimination of soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) genotypes based on their isoflavone content, *Journal of Food Composition and Analysis* 95 103670
- Tepavčević, V., Atanacković, M., Miladinović, J., Malenčić, D., Popović, J., Cvejić, J., 2010. Isoflavone composition, total polyphenolic content, and antioxidant activity in soybeans of different origin. *J. Med. Food* 13, 657–664. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0050>
- Tepe, B., Akpulat, H. A., Sokmen, M., Daferera, D., Yumrutas, O., Aydin, E., Sokmen, A. (2006). Screening of the antioxidative and antimicrobial properties of the essential oils of *Pimpinella anisetum* and *Pimpinella flabellifolia* from Turkey. *Food Chemistry*, 97(4), 719-724.
- Tepe, B., Cakir, A., and Sihoglu Tepe, A., (2016), Medicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Origanum onites* (L.): A Review by *Chem. Biodiversity* 13, 504 – 520
- Terauchi, M., Horiguchi, N., Kajiyama, A., Akiyoshi, M., Owa, Y., Kato, K., Kubota, T. (2014). Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Menopause*, 21(9), 990-996
- Testai, L., Chericoni, S., Calderone, V., Nencioni, G., Nieri, P., Morelli, I., Martinotti, E., 2002. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) root extracts: *in vitro* and *in vivo* pharmacological studies. *J. Ethnopharmacol.* 105e109.
- Tetik, F., Civelek, S., Cakilcioglu, U. (2013) Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey), *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 331-346.

- Thakare, V. M., Chaudhari, R. Y., Patil, V. R. (2011). Promotion of cutaneous wound healing by herbal formulation containing *Azadirachta indica* and *Cynodon dactylon* extract in wistar rats. *Int J Pharm Res Dev*, 3(4), 80-86
- Thanh, T. T. T., Quach, T. T. M., Yuguchi, Y., Nguyen, N. T., Van Ngo, Q., Van Bui, N., ... Ho, C. D. (2021). Molecular structure and anti-diabetic activity of a polysaccharide extracted from pumpkin *Cucurbita pepo*. *Journal of Molecular Structure*, 1239, 130507
- The Writing Group for the PEPI Trial, 1996., Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, *JAMA* 275:370;
- Thompson EA, Relton C. Designing clinical trials of homeopathy for menopausal symptoms: a review of the literature. *Menopause Int* 2009; 15:31–4
- Thompson, L. U., Boucher, B. A., Cotterchio, M., Kreiger, N., & Liu, Z. (2007). Dietary phytoestrogens, including isoflavones, lignans, and coumestrol, in nonvitamin, nonmineral supplements commonly consumed by women in Canada. *Nutrition and cancer*, 59(2), 176-184.
- Thurston, R. C. et al. (2008). Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am. J. Epidemiol.* 167, 78–85
- Tiji, S., Benayad, O., Berrabah, M., El Mounsi, I., Mimouni, M. (2021). Phytochemical profile and antioxidant activity of *Nigella sativa* L growing in Morocco. *The Scientific World Journal*, 2021.)
- Tilwari A, Shukla N, Devi PU. 2011. Effect of five medicinal plants used in Indian system of medicines on immune function in Wistar rats. *African Journal of Biotechnology* 10, 16637-16645. <http://dx.doi.org/10.5897/AJB10.2168>
- Tin, M., Cho, C.H., Chan, K., James, A., Ko, J., 2007. *Astragalus* saponins induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft. *Carcinogenesis*, 28(6): 1347-55.
- Tirapelli, C. R., de Andrade, C. R., Cassano, A. O., De Souza, F. A., Ambrosio, S. R., da Costa, F. B., de Oliveira, A. M. (2007). Antispasmodic and relaxant effects of

- the hidroalcoholic extract of *Pimpinella anisum* (*Apiaceae*) on rat anococcygeus smooth muscle. *Journal of ethnopharmacology*, 110(1), 23-29.
- Tobyn, G., Denham, A., Whitelegg, M. *Althaea officinalis*, marshmallow; *Malva sylvestris*, common mallow; *Alcea rosea*, hollyhock. Medical Herbs. The Western Herbal Tradition. Chapter 8: 67-78. 2011.
- Tocci, N., Simonetti, G., D'Auria, F.D., Panella, S., Palamara, A.T., Ferrari, F., Pasqua, G., 2013. Chemical composition and antifungal activity of *Hypericum perforatum* subsp. *angustifolium* roots from wild plants and plants grown under controlled conditions. *Plant Biosystems* 147, 557–562
- Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Nakata H, Nagata I. 1999 Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. *Int J Gynaecol Obstet*; 67:169–174
- Toklu, H. Z., Sehirli, O., Sener, G., Dumlu, M. U., Ercan, F., Gedik, N., Gökmen, V. (2007). Pomegranate peel extract prevents liver fibrosis in biliary-obstructed rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(9), 1287-1295.
- Toldy, A., Atalay, M., Stadler, K., Sasv ari, M., Jakus, J., Jung, K.J., Chung, H.Y., Nyakas, C., Rad ak, Z., 2009. The beneficial effects of nettle supplementation and exercise on brain lesion and memory in rat. *J. Nutr. Biochem.* (12), 974e981 (d).
- Tolkachev, O. N., Abizov, E. A., Abizova, E. V. and Mal'tsev, S. D. (2008). Phytochemical study of the bark of some plants of the *Elaeagnaceae* family as a natural source of β - Carboline indole alkaloids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42(11), 27-29
- Tomoda M, Shimizu N, Oshima Y (1987). Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med.*, 53: 8-12.
- Tonkaboni MM. (2007)*Tohfeh-al-Momenin* Rahimi R, Shams Ardekani MR, Farjadmand F, editors. Tehran: Shahid Be-heshti University of Medical Sciences,: 129
- Tonob, D., Melby, M. K. (2017). Broadening our perspectives on complementary and alternative medicine for menopause: A narrative review. *Maturitas*, 99, 79-85.

- Torbati, M., Asnaashari, S., Afshar, F. H. (2016). Essential oil from flowers and leaves of *Elaeagnus angustifolia* (Elaeagnaceae): Composition, radical scavenging and general toxicity activities. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 6(2), 163
- Torosyan, A.A., Mardzhanyan, K.S., 1974. Common hop (*Humulus lupulus*) and its use in chronic hyposecretory gastritis. *Biologicheskii Zhurnal Armenii* 27, 87–92
- Torrens-Mas,M., Roca,P. 2020, Phytoestrogens for Cancer Prevention and Treatment, *Biology* 9(12), 427; <https://doi.org/10.3390/biology9120427>
- Tosun F, Tanker M, Coskun M, Tosun A. 1991; Determination of diosgenin in *Tribulus terrestris* L. growing in Turkey by HPLC. *Pharmacia (Ankara)*. 31:90-96.
- Traish AM, Kim SW, Stankovic M, Goldstein I, Kim NN. 2007; Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J Sex Med*. 4(3):609–619
- Traish AM, Kang HP, Saad F, et al. 2011; Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 8: 2960-2982
- Traish, A. M., Vignozzi, L., Simon, J. A., Goldstein, I., & Kim, N. N. (2018). Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sexual Medicine Reviews*, 6(4), 558-571 <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005> 558 Sex Med Rev 2018; 6:558e571.
- Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. 2008; Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. *Menopause*. 15:193-202.
- Tripathi, S., Maurya, A. K., Kahrana, M., Kaul, A., Sahu, R. K. (2012). Immunomodulatory property of ethanolic extract of *Trigonella foenum-graeceum* leaves on mice. *Der Pharmacia Lettre*, 4(2), 708-713.
- Tronina, T., J. Popłoński, and A. Bartmańska. 2020. Flavonoids as phytoestrogenic components of hops and beer. *Molecules* 25(4201). <https://doi.org/10.3390/molecules25184201>

- Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, Lee CH, Yang FS, Lee HY (2006) Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int* 77(3):269–274
- Tsi, D., Tan, B. K. (2000). The mechanism underlying the hypocholesterolaemic activity of aqueous celery extract, its butanol and aqueous fractions in genetically hypercholesterolaemic RICO rats. *Life sciences*, 66(8), 755-767
- Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. 1999; Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 69:727-36.
- Tuncer, M. A., Yaymaci, B., Sati, L., Cayli, S., Acar, G., Altug, T., Demir, R. (2009). Influence of *Tribulus terrestris* extract on lipid profile and endothelial structure in developing atherosclerotic lesions in the aorta of rabbits on a high-cholesterol diet. *Acta Histochemica*, 111(6), 488-500.
- Tung, N. H., Shoyama, Y., Wada, M., Tanaka, H. (2015). Two activators of *in vitro* fertilization in mice from licorice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 467(2), 447–450
- Turner, R. T., Wakley, G. K., Hannon, K. S., & Bell, N. H. (1988). Tamoxifen inhibits osteoclast-mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone-deficient rats. *Endocrinology*, 122(3), 1146-1150.
- Tusevski, O., Krstikj, M., Stanoeva, J. P., Stefova, M., & Simic, S. G. (2018). Phenolic profile and biological activity of *Hypericum perforatum* L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds? *South African Journal of Botany*, 117, 301-310
- Tuttolomondo, T., Licata, M., Leto, C., Bonsangue, G., Gargano, M. L., Venturella, G., La Bella, S. (2014). Popular uses of wild plant species for medicinal purposes in the Nebrodi Regional Park (North-Eastern Sicily, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 21-37.
- Tuttolomondo, T., Licata, M., Leto, C., Gargano, M. L., Venturella, G., La Bella, S. (2014). Plant genetic resources and traditional knowledge on medicinal use of wild shrub and herbaceous plant species in the Etna Regional Park (Eastern Sicily, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1362-1381.

- Tuttolomondo, T., Licata, M., Leto, C., Savo, V., Bonsangue, G., Gargano, M. L., La Bella, S. (2014). Ethnobotanical investigation on wild medicinal plants in the Monti Sicani Regional Park (Sicily, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 153(3), 568-586.
- Tuzlacı, E. Erol, M.K. 1998 Turkish Folk Medicinal plants, Eğirdir
- Tuzlacı, E., & Tolon, E. (2000). Turkish folk medicinal plants, part III: Şile (İstanbul). *Fitoterapia*, 71(6), 673-685.
- Tuzlacı, E., (2006) *Şifa Niyetine Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları*, İstanbul, Alfa Yayınları.
- Tuzlacı, E., Bulut, E 2007, Turkish Folk Medicinalplants VII Ezine,
- Tyagi RM, Aswar UM, Mohan V, Bodhankar SL, Zambare GN, Thakurdesai PA. Study of furostenol glycoside fraction of *Tribulus terresteris* on male sexual function in rats. *Pharm Biol.* 2008;46(3):191-198.
- Uddin, M., Juraimi, A. S., Hossain, M. S., Nahar, M., Un, A., Ali, M., Rahman, M. M. (2014). Purslane weed (*Portulaca oleracea*): a prospective plant source of nutrition, omega-3 fatty acid, and antioxidant attributes. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Ulbricht, C., Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Vora, M. (2003). Marshmallow (*Althaea officinalis* L.) monograph. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 3(3), 71-81
- Ullah, A., Hassan, S., Khan, M. I., Rizwan, M., Ullah, Z., Shah, M. (2016). Antioxidant, phytotoxic and cytotoxic activity of methanolic extract of *Trigonella foenum-graecum*. *Journal of Coastal Life Medicine*, 4(5), 386-389.
- Ullah, M., Khan, M.U., Mahmood, A., Malik, R.N., Hussain, M., Wazir, S.M., Daud, M., Shinwari, Z.K., 2013. An ethnobotanical survey of indigenous medicinal plants in Wana district south Waziristan agency, Pak. *J. Ethnopharmacol.* 150, 918–924. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.032>
- Ullah, S., Khan, M. R., Shah, N. A., Shah, S. A., Majid, M., Farooq, M. A. (2014). Ethnomedicinal plant use value in the Lakki Marwat District of Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 158, 412-422.

- Umar, Z., Qureshi, A. S., Rehan, S., Ijaz, M., Faisal, T., & Umar, S. (2017). Effects of oral administration of black seed (*Nigella sativa*) oil on histomorphometric dynamics of testes and testosterone profile in rabbits. *Pak J Pharm Sci*, 30, 531-6.
- Umland, E.M., Cauffield, J.S., Kirk, J.K., Thomason, T.E. (2000) Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women, *Pharmacotherapy* 20 (8) 981–990
- Urso, V., Signorini, M. A., Tonini, M., Bruschi, P. (2016). Wild medicinal and food plants used by communities living in Mopane woodlands of southern Angola: Results of an ethnobotanical field investigation. *Journal of Ethnopharmacology*, 177, 126-139.
- Üstü, Y. & Keskin, A. (2019). Keten Tohumunun Tıbbi Kullanımı. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 665-669.
- Üstünes, L. Rx Media Pharma, 2022, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH, 2001. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate, *Fertil Steril* 75:1065;
- Uysal, G. (2008). Köyceğiz (Muğla) ilçesinin etnobotaniği. Muğla Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Uysal, I., Gucel, S., Tütenocaklı, T. Ü. L. A. Y., & Öztürk, M. Ü. N. I. R. (2012). Studies on the medicinal plants of Ayvacık-Çanakkale in Turkey. *Pak J Bot*, 44(Supp. 1), 239-244.
- Uysal, I., Onar, S., Karabacak, E., Çelik, S., (2010) Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey) *Biological Diversity and Conservation* 3/3 15-22.
- Uzun, M., & Kaya, A. (2016). Ethnobotanical research of medicinal plants in Mihalgazi (Eskişehir, Turkey). *Pharmaceutical biology*, 54(12), 2922-2932.
- Vagi E, Rapavi E, Hadolin M, et al. 2005; Phenolic and triterpenoid antioxidants from *Origanum majorana* L. herb and extracts obtained with different solvents *J Agric Food Chem*. 53: 17-21

- Vahidi, H., Kamalinejad, M., Sedaghati, N. (2010). Antimicrobial properties of *Crocus sativus* L. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (1), 33-35
- Vaidya K, Ghosh A, Kumar V, Chaudhary S, Srivastava N, Katudia K, Tiwari T, Chikara SK (2013). De Novo transcriptome sequencing in L. to identify genes involved in the biosynthesis of diosgenin. *The Plant Genome* 6(2):1-11.
- Valadi, A., Nasri, S. I. M. A., Abbasi, N. A. S. E. R., Amin, G. R. (2010). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract of *Anethum graveolens* L. seed. *Journal of Medicinal Plants*, 9(34), 124-130.
- Valdés-Sustaita, B., Estrada-Camarena, E., González-Trujano, M. E., López-Rubalcava, C. (2021). Estrogen receptors- β and serotonin mediate the antidepressant-like effect of an aqueous extract of pomegranate in ovariectomized rats. *Neurochemistry International*, 142, 104904.
- Valeria R., Popescu, M.L., and Dianacarina, I. (2010) Chemical composition of the volatile oil from different plant parts of *Anethum graveolens* l. (Umbelliferae) cultivated in Romania, *Farmacia*, 58(5): 594–600
- Valiei, M., Shafaghat, A., Salimi, F. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of the flower and root hexane extracts of *Althaea officinalis* in Northwest Iran. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(32), 6972-6976.
- Valletta, E.; Rinaldi, A.; Marini, M.; Franzese, O.; Roscetti, G. 2018, Distinct *Hypericum perforatum* L. total extracts exert different antitumour activity on erythroleukemic K562 cells. *Phytother. Res.*, 32(9), 1803-1811
- Van Andel, T., de Boer, H. J., Barnes, J., & Vandebroek, I. (2014). Medicinal plants used for menstrual disorders in Latin America, the Caribbean, sub-Saharan Africa, South and Southeast Asia and their uterine properties: A review. *Journal of ethnopharmacology*, 155(2), 992-1000.
- Van den Heuvel EG, Muijs T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1211–6
- van Die, M. D., Bone, K. M., Burger, H. G., Reece, J. E., Teede, H. J. (2009). Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like

- symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(9), 1045-1048.
- van Elswijk, D.A., Schobel, U.P., Lansky, E.P., Irth, H., van der Greef, J. (2004). Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled, mass spectrometry. *Phytochemistry*. 65(2), 233-41, doi: 10.1016/j.phytochem.2003.07.001)
- van Look PF, Lothian H, Hunter WM, Michie EA, Baird DT. 1977; Hypothalamic-pituitary-ovarian function in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7(1): 13–31.
- Van Marle J, Aarsen PN, Lind A, Van Weeren-Kramer J. 1981. Deglycyrrhizinised liquorice (DGL) and the renewal of rat stomach epithelium. *Eur J Pharmacol* 72: 219–225.
- van Staa, T. P., Dennison, E. M., Leufkens, H. G. Cooper, C. (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29, 517–522.
- Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I, 2001, A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy, *Fertil Steril* 76:969.
- Varljen, J., Lipták, A., Wagner, H. (1989). Structural analysis of a rhamnoarabinogalactan and arabinogalactans with immuno-stimulating activity from *Calendula officinalis*. *Phytochemistry*, 28(9), 2379-2383.
- Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. 1999; Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 354: 1610–11.
- Vasudeva, N., Prerna, S., Sneha Das, S.K., 2014. Antigout and antioxidant activity of stem and root of *Origanum majorana* Linn. *Am. J. Drug Dis. Devel.* 4, 102–112.
- Vasudevan, M., Gunnam, K. K., Parle, M. (2006). Antinociceptive and anti-inflammatory properties of *Daucus carota* seeds extract. *Journal of health science*, 52(5), 598-606.
- Vasudevan, N., Pfaff, DW., 2008. Non-genomic actions of estrogens and their interaction with genomic actions in the brain. *Front Neuroendocrinol.* 29, 238-257.

- Vats, V., Yadav, S. P., Grover, J. K. (2003). Effect of *T. foenum-graecum* on glycogen content of tissues and the key enzymes of carbohydrate metabolism. *Journal of ethnopharmacology*, 85(2-3), 237-242.
- Vaya, J., Belinky, P. A., Aviram, M. (1997). Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 23(2), 302-313.
- Vázquez, P.M.M., Rodríguez, J.M.S., Ojeda, R.M., Montero, L.V., Álvarez, C.M., Enríquez, M.Q. (2010). *Calendula officinalis* L. en el tratamiento tópico de la candidiasis vaginal recurrente. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 9(5), 343-352.
- Veeramani, S., Narayanan, A. P., Yuvaraj, K., Sivaramakrishnan, R., Pugazhendhi, A., Rishivarathan, I., Ilangoan, R. (2022). Nigella sativa flavonoids surface coated gold NPs (Au-NPs) enhancing antioxidant and anti-diabetic activity. *Process Biochemistry*, 114, 193-202.
- Venat, O., Peticilă, A. G., Nicolae, I. C., Hoza, D. 2021. secondary metabolites and health importance of punica granatum. An Overview. *Scientific Papers. Series B, Horticulture. Vol. LXV, No. 1*, Print ISSN 2285-5653, CD-ROM ISSN 2285-5661, Online ISSN 2286-1580, ISSN-L 2285-5653
- Vera RR, Chane-Ming J. 1999; Chemical composition of the essential oil of marjoram (*Origanum majorana* L.) from Reunion Island. *Food Chem.* 66:143-145
- Vereskovskii, V.V., Shapiro, D.K. (1986). Chromatographic investigation of the anthocyanin pigments of the fruit of some species of barberry.
- Vereskovskii, V.V., Shapiro, D.K. (1987). Flavonoids, phenolic acids, and hydroxycoumarins from the fruit of various species of the genus *Berberis*. *Chemistry of natural compounds (USA)*.
- Verma, P.K., Raina, R., Agarwal, S., Kaur, H. (2018). Phytochemical ingredients and Pharmacological potential of *Calendula officinalis* Linn. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 4(2), 1-17.
- Verma, S. K., Bordia, A. (1998). Antioxidant property of Saffron in man. *Indian journal of medical sciences*, 52(5), 205-207

- Vermeulen A. 1983; Androgen secretion after age 50 in both sexes. *Horm Res* 18:37e42
- Verotta, L., Appendino, G., Bombardelli, E., Brun, R., 2007. *In vitro* antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 1544–1548
- Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. 2004; Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 19:352–9.
- Verzele, M., De Keukeleire, D. (2013). *Chemistry and analysis of hop and beer bitter acids*. Elsevier.
- Victoria, I. O., Fedrick, S. O., Oladele, G., Oluwafemi, A. E., Atiang, B. J. (2020). Effects of *Lepidium sativum* seed on reproductive characteristics in rabbit bucks. *J Phytopharmacol*, 9, 89-95.
- Vidal-ollivier E, Elias R, Faure F, Babadiamian A, Crespin F, Balansard G, et al. Flavonol glycosides from *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med* 1989; 55:73-4
- Vijayakumar, S., Yabesh, J. M., Prabhu, S., Manikandan, R., Muralidharan, B. (2015). Quantitative ethnomedicinal study of plants used in the Nelliampathy hills of Kerala, India. *Journal of ethnopharmacology*, 161, 238-254.
- Villaseca, P. (2012) Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice, *Climacteric* 2 115–124
- Villasenor IM, Bartolome ALO, Daclan LC, Manatad AJG (1995) Microbiological and pharmacological studies on extracts of *Cucurbita maxima*. *Phytother Res* 9(5):376–378
- Villinski, J., Dumas, E., Chai, H. B., Pezzuto, J., Angerhofer, C., Gafner, S. (2003). Antibacterial activity and alkaloid content of *Berberis thunbergii*, *Berberis vulgaris* and *Hydrastis canadensis*. *Pharmaceutical Biology*, 41(8), 551-557.
- Visavadiya, N.P., Narasimhacharya, A.V.R.L., 2008. Sesame as a hypocholesteremic and antioxidant dietary component. *Food Chem. Toxicol.* 46, 1889–1895. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.012>.

- Vishwanath, H.S., Anilakumar, K.R., Harsha, S.N., Khanum, F., Bawa, A.S., 2012. In vitro antioxidant activity of *Sesamum indicum* seeds. *Asian J. Pharmaceut. Clin. Res.* 5, 56–60.
- Visser, JA and Themmen, AP, 2005; Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 234: 81-6.
- Vitalini S, Beretta G, Iriti M, et al. 2011. Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. *Acta Biochim Pol* 58: 203–209.
- Vitalini, S., Puricelli, C., Mikerezi, I., Iriti, M. (2015). Plants, people and traditions: Ethnobotanical survey in the Lombard Stelvio National Park and neighbouring areas (Central Alps, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 435-458
- Vogl, S., Picker, P., Mihaly-Bison, J., et al. (2013); Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine—an unexplored *lore in vitro* anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs, *J Ethnopharmacol.* 149:750-771.
- Vokou, D., Kokkini, S., Bessiere, J. M. (1988). *Origanum onites* (Lamiaceae) in Greece: Distribution, volatile oil yield, and composition. *Economic Botany*, 42(3), 407-412
- Vora, S. R., Patil, R. B., Pillai, M. M. (2009). Protective effects of *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex AW Hill leaf extract on D-galactose-induced oxidative stress in mouse brain.
- Vrtačnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrač, S., & Marc, J. (2014). The many faces of estrogen signaling. *Biochemia medica*, 24(3), 329-342.
- Vujicic M, Nikolic I, Kontogianni VG et al (2015) Methanolic extract of *Origanum vulgare* ameliorates type 1 diabetes through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity. *Br J Nutr* 113:770–782.
- Waetjen, L. E. et al. (2008). Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstet. Gynecol.* 111, 667–677
- Wainstein, J., Ganz, T., Boaz, M., Bar Dayan, Y., Dolev, E., Kerem, Z., Madar, Z. (2012). Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Journal of medicinal food*, 15(7), 605-610.

- Wang D., Zhuang Y., Tian Y., Thomas G.N., Ying M., Tomlinson B. 2012. Study of the Effects of Total Flavonoids of *Astragalus* on Atherosclerosis Formation and Potential Mechanisms, *Oxid Med Cell Longev*, 1-10,
- Wang DC, Pan HY, Deng XM, Xiang H, Gao HY, Cai H, Wu LJ (2007) Cucurbitane and hexanorcucurbitane glycosides from the fruits of *Cucurbita pepo* cv *dayangua*. *J Asian Nat Prod Res* 9(6-8):525-5
- Wang DF, Shang JY, Yu QH. (1989). [Analgesic and antiinflammatory effects of the flower of *Althaea rosea* (L.) Cav.]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 14, 46-8, 64
- Wang H, Race EJ, Shrikhande AJ. 2003. Characterization of anthocyanins in grape juices by ion trap liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 51: 1839-1844
- Wang, B., Ma, L., Liu, T. (1990). 406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*. *Zhong xi yi jie he za zhi= Chinese journal of modern developments in traditional medicine*, 10(2), 85-7.
- Wang, B., Qu, H., Ma, J., Sun, X., Wang, D., Zheng, Q. and Xing, D. (2014). Protective effects of *Elaeagnus angustifolia* leaf extract against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Journal of Chemistry*, 1-6
- Wang, D. C., Xiang, H., Li, D., Gao, H. Y., Cai, H., Wu, L. J., Deng, X. M. (2008). Purine-containing cucurbitane triterpenoids from *Cucurbita pepo* cv *dayangua*. *Phytochemistry*, 69(6), 1434-1438
- Wang, H. Z., Wang, C. J. (2018). Isolation, characterization and analgesic activity of natural allantoin from *Portulaca oleracea* seed. *Mod Chem Appl*, 8(249), 2.
- Wang, K., Zhang, L., Rao, W., Su, N., Hui, H., Wang, L., ... Fei, Z. (2015). Neuroprotective effects of crocin against traumatic brain injury in mice: Involvement of notch signaling pathway. *Neuroscience Letters*, 591, 53-58
- Wang, Q., Qian, Y., Wang, Q., Yang, Y.-f., Ji, S., Song, W., ... Ye, M. (2015). Metabolites identification of bioactive licorice compounds in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 115, 515-522

- Wang, W., Gu, L., Dong, L., Wang, X. (2007). Protective effect of *Portulaca oleracea* extracts on hypoxic nerve tissue and its mechanism. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16, 227.
- Wang, Y., Fan, M., Li, J. and Guo, T. (2013). Antitumor effect of edible part of *Elaeagnus angustifolia* L. *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2013(6), 26–31.
- Wang, Y., Guo, T., Li, J. Y., Zhou, S. Z., Zhao, P. and Fan, M. T. (2013). Four flavonoid glycosides from the pulps of *Elaeagnus angustifolia* and their antioxidant activities. *Advanced Materials Research*, 756-759, 16–20
- Warnecke G. 1991; Psychosomatic dysfunctions in the female climacteric. Clinical effectiveness and tolerance of Kava Extract WS 1490. *Fortschr Med* 109:119–22.
- Warren, B. S., & Devine, C. (2001). Phytoestrogens and the Risk of Breast Cancer, BCERF Fact Sheet No. 1.
- Weber, M. T., Maki, P. M. & McDermott, M. P. (2014). Cognition & mood in perimenopause: a systematic review & meta-analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 142, 90–98.
- Weber, M. T., Mapstone, M., Staskiewicz, J. & Maki, P. M. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 19, 735–741.
- Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol*, 2011; 81(1):170–7.
- Wei, H., Liu, S., Liao, Y., Ma, C., Wang, D., Tong, J., Zhu, L. (2018). A systematic review of the medicinal potential of mulberry in treating diabetes mellitus. *The American journal of Chinese medicine*, 46(08), 1743-1770.
- Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. 2004; Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity estrogen. *JAMA* 292(24): 2991–6.
- Welt, C K, Martin, K A, Taylor, A E, Lambert-Messerlian, G M, Crowley, W F, Jr., Smith, J A, et al., 1997; Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2645-52.

- Welt, C K, McNicholl, D J, Taylor, A E, and Hall, J E, 1999; Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 105- 11.
- Westphal, J. P. (2017). *Lepidium sativum* effects on reproduction and visceral organ development in Sprague-Dawley Rats
- WHO (2009). Monographs on selected medicinal plants Volume 4.
- WHO. (1999). Monographs on Selected Medicinal Plants, 2. Cilt.
- WHO 2001). Monographs on Selected Medicinal Plants Radix angelicae sinensis. In: Geneva, Switzerland
- Wichtl, M. (Ed), (2004) *Millefolii herba*. In *Teedrogen und Phytopharmaka*, fourth edtn. Stuttgart.; 399–403, Wiss. Verlagsgesellschaft
- Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. 2009; Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation increased by sialylation in women. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3): 958–64.
- Wielogorskaa, E., Blaszczyk, K., Chevallier, O., Connolly, L., (2019) The origin of *in-vitro* estrogen-like activity in oregano herb extracts *Toxicology in Vitro* 56, 101–109
- Wierman, M.E., et al., 2014. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(10): p. 3489-510
- Wiik, A., Ekman, M., Johansson, O., Jansson, E. & Esbjornsson, M. (2009). Expression of both oestrogen receptors alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem. Cell Biol.* 131, 181–189
- Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. 1999; Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. Swedish Alternative Medicine Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 19:89–99.
- Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R. Limoni C. 1999; Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 19:89–99.

- Wilkenfelda, SR. Lin, C (2018) Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions, *Steroids* 133 2–7
- Williamson J, White A, Hart A Et al. Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 1050–5
- Willuhn, G. (2000) *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis*, Third [English] edn. Stuttgart: Germany, Medpharm Scientific Publishers
- Wilson, A., Pandya, D., Mankad, A., and Solanki, H., (2019) A Review on *Allium sativum* (L.) as medicinal plant *International Journal of Research and Analytical Reviews (IJRAR) February, Volume 6, Issue 1*.
- Winkler C, Wirleitner B, Schroecksnadel K (2005) Extracts of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seeds suppress stimulated peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Am J Immunol* 1(1):6–11
- Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebocontrolled, parallel study. *Climacteric*. 2005; 8:162-170.
- Wirries, A., Schubert, A. K., Zimmermann, R., Jabari, S., Ruchholtz, S., El-Najjar, N. (2013). Thymoquinone accelerates osteoblast differentiation and activates bone morphogenetic protein-2 and ERK pathway. *International Immunopharmacology*, 15(2), 381-386.
- Wöber, C. et al. (2007). Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 27, 304–314.
- Wojdyło A, Oszmiańska J, Czemerys R. 2007. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chem* 105: 940–949.
- Wolff, E. et al. (2011). Skin wrinkles and rigidity in early postmenopausal women vary by race/ethnicity: baseline characteristics of the skin ancillary study of the KEEPS trial. *Fertil. Steril.* 95, 658–662.
- Wolfe U, Seelinger G, Schempp CM (2014) Topical application of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med* 80(2–3):109–120.

- Wolfman, C., Viola, H., Paladini, A., Dajas, F., Medina, J. H. (1994). Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47(1), 1-4.
- Wollter-Svenson L-O, Stadberg E, Andersson K, Mattsson L-Å, Odling V, Persson I, 1995. Intrauterine administration of levonorgestrel in two low doses in HRT. A randomized clinical trial during one year: effects on lipid and lipoprotein metabolism, *Maturitas* 22:199
- Wong, P. Y., Kitts, D. D. (2006). Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and cilantro (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food chemistry*, 97(3), 505-515.
- Wong, R. H. X., Evans, H. M., & Howe, P. R. C. (2017). *Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women*. *Menopause*, 24(8), 916–922. doi:10.1097/gme.0000000000000861
- Wong, V. C. K., Lim, C. E. D., Luo, X., & Wong, W. S. F. (2009). Current alternative and complementary therapies used in menopause. *Gynecological endocrinology*, 25(3), 166-174.
- Woodruff JD, Pickar JH; 1994. for The Menopause Study Group, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone, *Am J Obstet Gynecol* 170:1213.
- Woods, N. F., Carr, M. C., Tao, E. Y., Taylor, H. J. & Mitchell, E. S. (2006). Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause* 13, 212–221.
- Woods, N. F. et al. (2008). Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle midlife women's health study. *Menopause* 15, 223–232.
- Woods, N. F. Mitchell, E. S. (2005). Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am. J. Med.* 118, 14–24.
- Woods, N. F., Mitchell, E. S. & Smith-Di Julio, K. (2010). Sexual desire during the menopausal transition & early postmenopause: observations from the Seattle midlife women's health study. *J. Womens Health (Larchmt)* 19, 209–218.

- Wren BG, Brown LB. 1986; A double blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *Med J Aus* 144:369–70.
- Wu, F., Jin, Z., Jin, J. (2013). Hypoglycemic effects of glabridin, a poly-phenolic flavonoid from licorice, in an animal model of *diabetes mellitus*. *Molecular Medicine Reports*, 7(4), 1278–1282.
- Wu, M.S., Aquino, L.B.B., Barbaza, M.Y.U., Hsieh, C.L., De Castro-Cruz, K.A., Yang, L.L., Tsai, P.W., 2019. Anti-inflammatory and anticancer properties of bioactive compounds from *sesamum indicum* L. - a review. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules24244426>.
- Wu, T. S., Shi, L. S., Kuo, S. C. (1999). Alkaloids and other constituents from *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry*, 50(8), 1411-1415.
- Wu, W. H., Kang, Y. P., Wang, N. H., Jou, H. J., Wang, T. A. (2006). Sesame ingestion affects sex hormones, antioxidant status, and blood lipids in postmenopausal women. *The Journal of nutrition*, 136(5), 1270-1275.
- Wu, X. T., Wang, B., & Wei, J. N. (2009). Coumestrol promotes proliferation and osteoblastic differentiation in rat bone marrow stromal cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 90(2), 621-628.
- Wu, Z., Tan, B., Liu, Y., Dunn, J., Martorell Guerola, P., Tortajada, M., Cao, Z., et al. (2019). Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint. *Molecules*, 24(15), 2825. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24152825>
- Wuttke W, Seidlove-Wuttke G. 2003; The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 14(Suppl 1):67–77.
- Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, Hammar M. 2004; A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 7: 153–164.

- Xi, L., Qian, Z., Xu, G., Zheng, S., Sun, S., Wen, N., ... Zhang, Y. (2007). Beneficial impact of crocetin, a carotenoid from saffron, on insulin sensitivity in fructose-fed rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(1), 64–72.
- Xia, W. B. et al. (2012). Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. *J. Bone Miner. Res.* 27, 125–129.
- Xin, H.-L., Hou, Y.-H., Xu, Y.-F., Yue, X.-Q., Li, M., Lu, J.-C., Ling, C.-Q., 2008a. Portulacacerebroside A: new Cerebroside from *Portulaca oleracea* L. *Chin. J. Nat. Med.* 6, 401–403.
- Xin, H.L., Xu, Y.F., Hou, Y.H., Zhang, Y.N., Yue, X.Q., Lu, J.C., Ling, C.Q., 2008b. Two novel triterpenoids from *Portulaca oleracea* L. *Helv. Chim. Acta* 91, 2075–2080.
- Xing, B., Li, S., Yang, J., Lin, D., Feng, Y., Lu, J., Shao, Q. (2021) Phytochemistry, pharmacology, and potential clinical applications of saffron: A review, *Journal of Ethnopharmacology* 281 114555.
- Xu, X., Yu, L., Chen, G., 2006. Determination of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by capillary electrophoresis with electrochemical detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41, 493–499.
- Xu, Y., Simon, J. E., Ferruzzi, M. G., Ho, L., Pasinetti, G. M., Wu, Q. (2012). Quantification of anthocyanidins in the grapes and grape juice products with acid assisted hydrolysis using LC/MS. *Journal of Functional Foods*, 4(4), 710-717.
- Xue, T. T., Xu, H. B., Tang, Z. S., Duana, J. A., Liu, H. B., Shi, X. B., Song, Z. X. (2021). Progress in Chemical Compositions and Pharmacological Activities of *Althaea officinalis*. *Medicine Research*, 5(2), 210002.
- Yadav, A. K., Pushpesh, K. M., Jain, P. K., Chandana, V. R., Tiwari, S., Singh, V. (2016). Investigation of *Calendula officinalis* whole plant as a gastroprotective and antioxidant in peptic ulcer. *Br J Med Health Res*, 3(7), 67-76.
- Yadav, Y. C., Srivastav, D. N., Seth, A. K., Gupta, V. D., Yadav, K. S., Kumar, S. (2009). Nephroprotective and curative activity of *Lepidium sativum* L. seeds in albino rats using cisplatin induced nephrotoxicity. *Pharmacologyonline*, 3, 640-646.

- Yaeesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH. 2006. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous–methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother Res* 20: 546–551.
- Yalçın, G. (2012). *İğde (Elaeagnus angustifolia L.) Bitkisinin Çeşitli Kısımlarının Kimyasal Bileşenlerinin Farklı Yöntemler Kullanılarak Antioksidan Kapasitesinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
- Yanardağ, R., Bolkent, Ş., Tabakoğlu-Oğuz, A., Özsoy-Saçan, Ö. (2003). Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(8), 1206-1210.
- Yang, Y. Z., Jin, P. Y., Guo, Q., Wu, W. Z., Pu, S. Y., Chen, H. Z., Peng, B. Z. (1990). Treatment of experimental Cocksackie B-3 viral myocarditis with *Astragalus membranaceus* in mice. *Chinese medical journal*, 103(01), 14-18.
- Yaniv, Z; Dudai, N (2014). [Medicinal and Aromatic Plants of the World] *Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East Volume 2 || Ethnobotany Among Bedouin Tribes in the Middle East.*, 10.1007/978-94-017-9276-9(Chapter 3), 27–36. doi:10.1007/978-94-017-9276-9_3.
- Yao, Y., Sang, W., Zhou, M., Ren, G. (2010). Phenolic composition and antioxidant activities of 11 celery cultivars. *Journal of Food science*, 75(1), C9-C13.
- Yaralizadeh, M., Abedi, P., Najar, S., Namjoyan, F., & Saki, A. (2016). Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas*, 84, 75-80.
- Yaribeygi, H., Mohammadi, M. T., Sahebkar, A. (2018). Crocin potentiates antioxidant defense system and improves oxidative damage in liver tissue in diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 98, 333–337
- Yaseen, G., Ahmad, M., Sultana, S., Alharrasi, A. S., Hussain, J., Zafar, M. (2015). Ethnobotany of medicinal plants in the Thar Desert (Sindh) of Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 163, 43-59.

- Yassin, M. T., Mostafa, A. A., Al-Askar, A. A. (2020). Anticandidal and anti-carcinogenic activities of *Mentha longifolia* (Wild Mint) extracts in vitro. *Journal of King Saud University-Science*, 32(3), 2046-2052.
- Yasui T, Yamada M, Uemura H, et al. 2009; Changes in circulating cytokine levels in midlife women with psychological symptoms Johnson et al 13 with selective serotonin reuptake inhibitor and Japanese traditional medicine. *Maturitas*. 62:146-152
- Yavari, M., Rouholamin, S., Tansaz, M., Esmaeili, S. (2016). Herbal treatment of oligomenorrhea with *Sesamum indicum* L.: a randomized controlled trial. *Galen Medical Journal*, 5(3), 114-21.
- Yazbek, P. B., Matta, P., Passero, L. F., Dos Santos, G., Braga, S., Assunção, L., Rodrigues, E. (2019). Plants utilized as medicines by residents of Quilombo da Fazenda, Núcleo Picinguaba, Ubatuba, São Paulo, Brazil: A participatory survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 244, 112123.
- Yazdanparast R, Alavi M. 2001. Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of *Anethum graveolens* leaves after the removal of furocoumarins. *Cytobios*; 105:185-91
- Yazdanparast R, Shahriyary L. 2008; Comparative effects of *Artemisia dracunculus*, *Satureja hortensis* and *Origanum majorana* on inhibition of blood platelet adhesion, aggregation and secretion. *Vascul Pharmacol*. 48:32-37
- Yener Z, Celik I, Ilhan F, Bal R (2009) Effects of *Urtica dioica* L. seed on lipid peroxidation, antioxidants and liver pathology in aflatoxin-induced tissue injury in rats. *Food Chem Toxicol* 47:418–424. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.11.031>
- Yesilada, E. Sezik, E. Honda G.1995 Traditional medicin in Turkey 5.*Folk medicin in inner Taurus*
- Yeşilada, E., Küpeli, E. (2002). *Berberis crataegina* DC. root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology*, 79(2), 237-248.

- Yıldırım, I. (2015). The investigation of biochemical content of *Elaeagnus angustifolia*. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 2(1), 38-45.
- Yilmaz, Y., Toledo, R. T. (2004). Major flavonoids in grape seeds: Antioxidant capacity of catechin, epicatechin and gallic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 255–260
- Yin J, Xing H, Ye J. 2008.Efficacy of berberine in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Metabolism*, 57: 712–717
- Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH. 2000; Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 72: 476–83
- Yohannis, S. W., Asfaw, Z., Kelbessa, E. (2018). Ethnobotanical study of medicinal plants used by local people in menz gera midir district, north shewa zone, amhara regional state, Ethiopia. *Journal of Medicinal Plants Research*, 12(21), 296-314.
- Yöney, A., Prieto, J. M., Lardos, A., Heinrich, M. (2010). Ethnopharmacy of turkish-speaking cypriots in greater London. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(5), 731-740.
- Yoo, J. M., Sok, D. E., & Kim, M. R. (2014). Anti-allergic action of aged black garlic extract in RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *Journal of Medicinal Food*, 17(1), 92-102.
- Yoshikawa, M., Murakami, T., Komatsu, H., Murakami, N., Yamahara, J., & Matsuda, H. (1997). Medicinal foodstuffs. IV. Fenugreek seed. (1): structures of trigoneosides Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, and IIIb, new furostanol saponins from the seeds of Indian *Trigonella foenum-graecum* L. *Chemical and pharmaceutical Bulletin*, 45(1), 81-87.
- Yoshikawa, M., Murakami, T., Kishi, A., Kageura, T., Matsuda, H. (2001). Medicinal flowers. III. Marigold. (1): hypoglycemic, gastric emptying inhibitory, and gastroprotective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, C, and D, from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49(7), 863-870.

- Yoshikawa, M., Uemura, T., Shimoda, H., Kishi, A., Kawahara, Y., Matsuda, H. (2000). Phytoestrogens from the aerial part of *Petroselinum crispum* Mill. (Parsley) and structures of 6"-acetylapiin and a new monoterpene glycoside, petroside. *Chem Pharm Bull*, 48(1039), 44.
- Yoshime, L.T., Melo, I. L.P.de, Sattler, J. A. G., Torres, R. P., Mancini Filho, J. (2019). Bioactive compounds and the antioxidant capacities of seed oils from pomegranate (*Punica granatum* L.) and bitter melon (*Momordica charantia* L.). *Food Science and Technology*, 39(Suppl. 2), 571-580.
- Younis YM, Ghirmay S, al Shihry SS (2000) African *Cucurbita pepo* L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry* 54(1):71–75
- Younos, C., Fleurentin, J., Notter, D., Mazars, G., Mortier, F., Pelt, J. M. (1987). Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan. *Journal of ethnopharmacology*, 20(3), 245-290.
- Yousofi, A., Daneshmandi, S., Soleimani, N., Bagheri, K., Karimi, M. H. (2012). Immunomodulatory effect of Parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil on immune cells: mitogen-activated splenocytes and peritoneal macrophages. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 34(2), 303-308.
- Yu, D.H., Bao, Y.M., Wei, C.L., An, L.J. 2005. Studies of chemical constituents and their antioxidant activities from *Astragalus mongholicus* Bunge. *Biomed Environ Sci*, 18: 297-301.
- Yu, H., Zhang, P., Liu, H., Sun, X., Liang, J., Sun, L., Chen, Y. (2021). Hypoglycemic activity of *Origanum vulgare* L. and its main chemical constituents identified with HPLC-ESI-QTOF-MS. *Food & Function*, 12(6), 2580-2590.
- Yu, J. Y., Ha, J. Y., Kim, K. M., Jung, Y. S., Jung, J. C., Oh, S. (2015). Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver. *Molecules*, 20(7), 13041-13054.
- Yücel, C., Keskin, M. Z., Çakmak, Ö., & Kozacıoğlu, Z. (2017). Postmenopozal kadınlarda testosteron hormonunun cinsel disfonksiyon tedavisindeki önemi:

- literatürün gözden geçirilmesi. *Androloji Bülteni*, 19(1), 25-28.| doi: 10.24898/tandro.2017.69926.
- Yue, M.E., Jiang, T.F., Shi, Y.P., 2005. Simultaneous determination of noradrenaline and dopamine in *Portulaca oleracea* L. by capillary zone electrophoresis. *J. Sep. Sci.* 28, 360–364.
- Yuki, A., Ando, F., Otsuka, R. & Shimokata, H. (2015) Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese communitydwelling women. *Geriatr. Gerontol. Int.* 15, 326–333.
- Yumitkan, N. (2015). *Astragalus Sibthorpianus* Boiss. *Bitkisindeki saponinlerin izolasyonu ve karakterizasyonu* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Zaahkoul, S. M., Aboul-Ela, E. L., Ramadan, M. A., Bakry, S., Mhany, B. M. (2015). Anti-carcinogenic activity of methanolic extract of fennel seeds (*Foeniculum vulgare*) against breast, colon, and liver cancer cells. *Int. J. Adv. Res.* 3(5), 1525-1537.
- Zafar, R., Nasa, A. H. (1987). Quercetin and kaempferol from the fruits and stem of *Tribulus terrestris* Linn. *Ind. J Natural products*, 3, 17-8.
- Zaidi, S., Mehra, R.K., (2021) OVERVIEW OF SOME POTENT INDIAN HERBAL APHRODISIAC PLANTS *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science Volume:03/Issue:05/May-Impact Factor-5.354.*
- Zaini, R., Clench, M. R., Le Maitre, C. L. (2011). Bioactive chemicals from carrot (*Daucus carota*) juice extracts for the treatment of leukemia. *Journal of medicinal food*, 14(11), 1303-1312.
- Zang, Z. L., Wen, Q. Z., and Liu, C. X. (1990) Hepatoprotective effects of *Astragalus* root. *J. Ethnopharmacol.* 30, 145–149.
- Zanoli, P., Zavatti, M., Rivasi, M., Baraldi, M. (2005). *Ferula hermonis* impairs sexual behavior in hormone-primed female rats. *Physiology behavior*, 86(1-2), 69-74.
- Zanoli, P., Zavatti, M. (2008). Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of ethnopharmacology*, 116(3), 383-396.

- Zanoli, P., Zavatti, M., Geminiani, E., Corsi, L., Baraldi, M. (2009). The phytoestrogen ferutinin affects female sexual behavior modulating ER α expression in the hypothalamus. *Behavioural brain research*, 199(2), 283-287.
- Zare, S., Nabiuni, M., Tayanloo, A., Hoseini, S., Karimzadeh Bardei, L. (2015). The effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile, insulin resistance index and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced Wistar rats. *Advanced Herbal Medicine*, 1(2), 23-33.
- Zarei, A., Taheri, S., Changizi Ashtiyani, S., Rezaei, A. (2015). The Study of the effect of the extract *Berberis vulgaris* root on serum levels of thyroid hormones in hypercholesterolemia rats. *ISMJ*, 18(2), 270-279.
- Zarzuelo, A., Duarte, J., Jimenez, J., Gonzalez, M., Utrilla, M. P. (1991). Vasodilator effect of olive leaf. *Planta medica*, 57(05), 417-419.
- Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. 1998; Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 217:369–78
- Zavatti, M., Benelli, A., Montanari, C., Zanoli, P. (2009). The phytoestrogen ferutinin improves sexual behavior in ovariectomized rats. *Phytomedicine*, 16(6-7), 547-554
- Zavatti, M., Montanari, C., Zanoli, P. (2006). Role of ferutinin in the impairment of female sexual function induced by *Ferula hermonis*. *Physiology behavior*, 89(5), 656-661.
- Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. 2007; Effect of weighted exercises on bone mineral density in post-menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 30:79–88.
- Zeidabadi, A., Emamghoreishi, M., Hosein Dabbaghmanesh, M., Dejbakhat, M., Reza Sasani, M., Akbarzadeh, M. (2021). Comparison of The Effect of *Vitex agnus* and *Salvia Officinalis* Extract at Calcium, Phosphorus and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women Referring to Bone Mineral Densitometry Center: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut*, 44(2), 363-372.
- Zeinalzadeh, S., Akbarzadeh, M., Mohagheghzadeh, A., Faridi, P., Sayadi, M. (2016). Comparison of the effects of *Elaeagnus angustifolia* flower capsule and sildenafil

- citrate tablet on anxiety resulting from sexual dysfunction in women Referring to the Selected Clinics of Shiraz University of Medical Sciences. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21(3), 186-193.
- Zeinalzadeh, S., Dabbaghmanesh, M., Akbarzadeh, M., Mohagheghzadeh, A., Sayadi, M. (2017). Investigation of the effect of *Elaeagnus angustifolia* flower capsule on sexual satisfaction and levels of androgenic hormones in 18-40-year-old married women with low sexual desire referring to selected clinics of Shiraz University of medical sciences, 2012. *Biomed Res*, 28, 7443-50.
- Zeinalzadeh, S., Mohagheghzadeh, A. A., Ahmadinezhad, F., Akbarzadeh, M. (2019). Comparison of the effect of *Elaeagnus angustifolia* flower capsule and sildenafil citrate tablet female sexual interest/arousal disorder in clinical trial study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(11), 3614.
- Zelege, B. M., Bell, R. J., Billah, B. Davis, S. R. (2016). Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil. Steril.* 105, 149–155
- Zemmouri H, Sekiou O, Ammar S et al (2017) *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharm Biol* 55:1561–1568. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1310905>
- Zeng, F., Wang, W., Zhan, Y., Xin, Y. (2009). Establishment of the callus and cell suspension culture of *Elaeagnus angustifolia* for the production of condensed tannins. *African Journal of Biotechnology*, 8(19).
- Zeni, A. L. B., Moreira, T. D., Dalmagro, A. P., Camargo, A., Bini, L. A., Simionatto, E. L., Scharf, D. R. (2017). Evaluation of phenolic compounds and lipid-lowering effect of *Morus nigra* leaves extract. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89, 2805-2815.
- Zhang CZ, Wang SX, Zhang Y (2005), *In vitro* estrogenic activities of Chinese medicinal plants traditionally used for the management of the menopausal symptoms, *Journal of Ethnopharmacology* 98(2005) 295-300, doi: 10.1016/j.jep.2005.01.033.
- Zhang, D., Hamauzu, Y. (2004). Phenolic compounds and their antioxidant properties in different tissues of carrots (*Daucus carota* L.). *Journal of Food Agriculture and Environment*, 2, 95-100.

- Zhang, H., Chen, F., Wang, X., Yao, H. Y. (2006). Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. *Food research international*, 39(8), 833-839.
- Zhang, X.L.; Guo, Y.S.; Wang, C.H.; Li, G.Q.; Xu, J.J.; Chung, H.Y.; Ye, W.C.; Li, Y.L.; Wang, G.C. 2014, Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food Chem.* 152, 300–306
- Zhao, C., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J.A., 2008. Estrogen receptor beta: An overview and update. *Nucl. Recept. Signal.* 6: e003.
- Zhao, L., Tian, S., Wen, E., Upur, H. (2017). An ethnopharmacological study of aromatic Uyghur medicinal plants in Xinjiang, China. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1114-1130.
- Zhao, X., Yuan, Z., Fang, Y., Yin, Y., Feng, L. (2014). Flavonols and Flavones Changes in Pomegranate (*Punica granatum* L.) Fruit Peel during Fruit Development. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 16, 1649–1659
- Zheleva-Dimitrova, D., Obreshkova, D., Nedialkov, P. (2012). Antioxidant activity of *Tribulus terrestris*—a natural product in infertility therapy. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(4), 508-11.
- Zho,K., Zhao, F., Liu, Z., Zhuang, Y., Chen, L., and Qiu, F., (2009) Triterpenoids and Flavonoids from Celery (*Apium graveolens*) *J. Nat. Prod.*, 72, 1563–1567
- Zhou, S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. 2004; Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 18:262–76.
- Zhou, K., Zhao, F., Liu, Z., Zhuang, Y., Chen, L., Qiu, F. (2009). Triterpenoids and flavonoids from celery (*Apium graveolens*). *Journal of natural products*, 72(9), 1563-1567.
- Zhou, P., Takaishi, Y., Duan, H., Chen, B., Honda, G., Itoh, M., ... Lee, K. H. (2000). Coumarins and bicoumarin from *Ferula sumbul*: anti-HIV activity and inhibition of cytokine release. *Phytochemistry*, 53(6), 689-697.
- Zhou, Y. X., Xin, H. L., Rahman, K., Wang, S. J., Peng, C., Zhang, H. (2015). *Portulaca oleracea* L.: a review of phytochemistry and pharmacological effects. *BioMed research international*, 2015.

- Zhou, Y., Xin, F., Zhang, G., Qu, H., Yang, D., Han, X. (2017). Recent advances on bioactive constituents in *Ferula*. *Drug development research*, 78(7), 321-331.
- Zhu, H.B., Wang, Y.Z., Liu, Y.X., Xia, Y. I., Tang, T., 2010. Analysis of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by UV-vis spectrophotometry with comparative study on different extraction technologies. *Food Anal. Methods* 3, 90–97.
- Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. 2017, Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* 117, 7762–7810.
- Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. 2007; The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 64:204–7.
- Ziaei, R., Foshati, S., Hadi, A., Kermani, M. A. H., Ghavami, A., Clark, C. C., Tarrahi, M. J. (2020). The effect of nettle (*Urtica dioica*) supplementation on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, 34(2), 282-294.
- Ziari, S.B., Naji, T., Sahaf, H.H., (2015) Comparison of the effects of *Origanum vulgare* with LHRH-A2 and 17-estradiol on the ultrastructure of gonadotroph cells and ovarian oogenesis in immature *Trichogaster trichopterus*, *Animal Reproduction Science* 161 32–39
- Zia-Ul-Haq, M., Ahmad, S., Calani, L., Mazzeo, T., Del Rio, D., Pellegrini, N., De Feo, V. (2012). Compositional study and antioxidant potential of *Ipomoea hederacea* Jacq. and *Lepidium sativum* L. seeds. *Molecules*, 17(9), 10306-10321.
- Zidorn, C., Jöhrer, K., Ganzera, M., Schubert, B., Sigmund, E. M., Mader, J., Stuppner, H. (2005). Polyacetylenes from the *Apiaceae* vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2518-2523
- Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. 2002; Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80:125–30
- Zingue1 S, Magne (2017) Ethanol-extracted Cameroonian propolis exerts estrogenic effects and alleviates hot flushes in ovariectomized Wistar rats CBBMC Complementary and Alternative Medicine 17:65 DOI 10.1186/s12906-017-1568-

- Zlatković, B. K., Bogosavljević, S. S., Radivojević, A. R., & Pavlović, M. A. (2014). Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison. *Journal of ethnopharmacology*, 151(1), 704-713
- Zolghadri Y, Fazeli M, Kooshki M, Shomali T, Karimaghayee Dehghani M. 2014. *Achillea millefolium* L. hydro-alcoholic extract protects pancreatic cells by down regulating IL-1 β and iNOS gene expression in diabetic rats. *Int J Mol Cell Med Autumn* 3: 255–262
- Zorić, Z., Repajić, M., Kruk, V., Levaj, B., Kovačević, D. B., Jurčević, I. L., & Dragović-Uzelac, V. (2020). UPLC-MS/MS characterization of phenolic constituents in fennel seed extracts (*Foeniculum vulgare* Mill.). *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(OCE2).
- Zulifqar, S. (2019). Influence of *Foeniculum vulgare* Mill in the Management of Hyperglycemia. *Int J Innovative Sci Res Tech*, 4(5), 1117-22.
- Zwaving, J.H. ve Boss, R. (1996). Composition of the Essential Fruit Oil of *Vitex agnus-castus*. *Planta Medica*, 62, 83-84.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MENOPOZ DÖNEMİNDE BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMINA DAİR BİR DEĞERLENDİRME

ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.journalagent.com

İnternet Kaynağı

%**1**

2

Submitted to Hacettepe University

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

docplayer.fi

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

dogadergi.ksu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

dergi.omu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

www.tjoddergisi.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**