

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programına başlamamı teşvik eden, tez konumu seçen, çalışmalarımı düzenleyen ve yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ekrem SEZİK'e ve Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan BAYKAL'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Araştırma bulgularını dikkatle değerlendirip, yorumlanmasına yardımcı olan Doç. Dr. Mekin SEZİK'e, çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde her türlü yardımını esirgemeyen halk sağlığı uzmanı Dr. Besim ŞEREF'e, sunumun hazırlanmasında özveriyle bana yardımcı olan Dr. Eczacı Nilüfer ORHAN'a ve bu araştırmanın yapılmasına izin veren değerli işverenim Ecz. Mustafa KARAKURT'a teşekkür ederim. Bunun yanı sıra hasta dosyalarının incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli ebe Şükran ŞEKER ve sevgili Aydan YILDIZ ve oğlum E.Şükrü BAKIRCI'ya a sabır ve yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Dr. Gufran ÖZKÖK

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Botanik Bilgiler	2
2.1.1. Verbenaceae familyası özellikleri.....	2
2.1.2. <i>Vitex</i> L.....	4
2.1.3. <i>V. agnus-castus</i> L.....	4
2.2. Kimyasal Çalışmalar	4
2.2.1. Bisiklik diterpenler	5
2.2.1.1. Labdan iskeleti taşıyan diterpenler	6
2.2.1.2. Klerodan tip diterpenler.....	10
2.2.1.3. Haliman tip diterpenler.....	10
2.2.2. İridoitler	11
2.2.3. Flavonoitler	12
2.2.4. Uçucu yağ	14
2.3. Kadın Hastalıkları ve Doğumla İlgili Genel Bilgiler	19
2.3.1. Anovulasyon	20
2.3.2. Korpus Luteum Yetersizliği.....	21
2.3.3. Dismenore, Premenstruel Sendrom ve Premenstruel disforik bozukluk	21
2.3.4. Mastalji.....	23
2.3.5. Hiperprolaktinemi	24
2.3.6. Polikistik Over Sendromu	24
2.3.7. Perimenopoz – Menopoz	24
2.3.8. Tedaviler	25
2.4. Etki ve kullanılış	27
2.4.1. İnvivo deneyler.....	27
2.4.2. İnvitro deneyler	29
2.4.3. Klinik çalışmalar.....	36
2.4.3.1. Premenstrual sendrom	36

2.4.3.2. Siklus bozuklukları.....	43
2.4.4.Etki mekanizması	45
2.4.5. Klinik güvenlik verileri	46
2.4.6.Preperatları	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Çalışmanın yapıldığı ilçe hakkında kısa bilgi.....	49
3.2. Materyal	49
3.3. Yöntem.....	49
4. BULGULAR.....	52
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	59
5.1. Sonuçlar.....	59
5.2. Tartışma	60
6. ÖZET	66
7. ABSTRACT	67
8. KAYNAKLAR	68
9. EKLER.....	79
10. ÖZGEÇMİŞ.....	80

KISALTMALAR

AE: Advers effect

BAYF: Biyolojik Aktivite ile Yönlendirilmiş Fraksiyonlama

BPH: Benign Prostatic Hyperplasia, (İyi Huylu Prostat Büyümesi)

CGI: Clinical Global Impression (Klinik Küresel Etki)

CL: Chemiluminescence

COLO 201: Colon Carcinoma (Kolon Kanseri)

DPPH: Differential PCR(Polymerase Chain Reaction)

DSM-III-R:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(Akıl Hastalıklarında Tanısal ve İstatiksel Değerlendirme)

ER: Estrojen Reseptör

FSH: Follicle Stimulating Hormone (Folikül Stimüle edici hormon)

GC/MS: Gas Chromatograph/Mass Spectrometer

GK: Glucocinase

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon (Gonadotropin Salıcı Hormon)

HCF: Human Uterine Cervical Canal Fibroblast (İnsan Rahim Ağzı Fibroblastı)

HE-21: Human Embryo Fibroblast

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basınçlı Likit Kromatografisi)

HRT: Human Replacement Therapy (Yerine Koyma Tedavisi)

IC50:Median Inhibition Concentration Inhibit Cellular Proliferation (Etkiyi %50 azaltan konsantrasyon)

İTK:İnce Tabaka Kromatografisi

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

KATO-III: Gastric Signet Ring Carcinoma (Mide Yüzük Hücreli Karsinomu)

LD: Lethal Dose 50 (belitilen zaman diliminde deney hayvanlarının % 50 sini öldüren toksik ortalama konsantrasyon)

LH: Luteinizing Hormone (Luteinleştirici hormon)

LNCaP: Human prostate epithelial cell lines(insan prostat epitel hücre dizisi)

Lu-134-A-H: Small cell lung carcinoma (küçük hücreli akciğer kanseri)

MCF-7: Meme karsinomu

NO: Nitrik oksit

OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome (ovaryum hiperstimülasyon sendromu)

PC-3: Human prostate epithelial cell lines(insan prostat epitel hücre dizisi)

PKOS: (Polycystic ovarian syndrome)Polikistik over sendromu

PMMD: Premenstrual Dysphoric Disorder(Premenstrual Disforik Hastalık)

PMS: Premenstrual sendrom (adet öncesi sendrom)

PMTS: Premenstrual tansiyon skalası

PR: Progesterone Receptor(Progesteron Reseptörü)

Prl: Prolactin (Prolaktin)

RCT: Randomized Controlled Trial (Randomize Kontrollü Araştırma)

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Karşılıklı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

RIA: Rahim içi araç

SHBG: Seks Hormon Bağlayan Globulin

SKG-3a: Cervical carcinoma(Rahim Ağzı Kanseri)

SKOV-3: Over carcinoma(Yumurtalık Kanseri)

SSRIS: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (Seçici Serotonin Reapteyk İnhibitörü)

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone(Tirotropin salgılayıcı hormon)

VAC: *Vitex agnus castus*

VAS: Visual Analogue Scale (Görünür Analog Liste)

Z-VAD-fmk: Pancaspase inhibitor

TABLÖLAR

Tablo 1: <i>Vitex agnus castus</i> 'da bulunan diterpen tiplerinin ana yapıları .	6
Tablo 2a: <i>Vitex agnus castus</i> 'dan izole edilen labdan tipi diterpenler	8
Tablo 2b: <i>Vitex agnus castus</i> 'dan izole edilen labdan tipi diterpenler	9
Tablo 3: <i>Vitex agnus castus</i> 'dan izole edilen klerodan tipi diterpenler ...	10
Tablo 4: <i>Vitex agnus castus</i> 'dan izole edilen haliman tipi diterpenler.....	11
Tablo 5: <i>Vitex agnus castus</i> 'dan izole edilen iridoitler	11
Tablo 6: <i>V.agnus castus</i> 'dan izole edilen flavonoitler	13
Tablo 7a: <i>V.agnusbcastus</i> uçucu yağında bulunan bileşikler	16
Tablo 7b: <i>V.agnus castus</i> uçucu yağında bulunan bileşikler.....	17
Tablo 7c: <i>V.agnus castus</i> uçucu yağında bulunan bileşikler	18
Tablo 8: PMS veya PMDD tedavisi için bitkisel tedavinin değerlendirildiği durumlarda geçerli RCT'ler	38
Tablo 9: <i>Vitex agnus castus</i> preperatları	48
Tablo 10: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen grupların hekime başvurma sebeplerine göre dağılımı	52
Tablo 11: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen grupların hastalık tanısına göre dağılımı	53
Tablo 12: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda, ilacı kullanan ve birinci kontrole gelenlerin dağılımı.....	54
Tablo 13: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda ilacı düzenli kullanan ve ikinci kontrole gelenlerin dağılımı.....	55
Tablo 14: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda bulunan ikincil hastalıklar	57
Tablo 15: Daha önce şimdiki hastalığı ile ilgili ilaç kullanma konusunda bilgiler	58

ŞEKİLLER

Şekil 1: *Vitex agnus castus* genel görünüş.....3

Şekil 2: *Vitex agnus castus* çiçek durumu3

Şekil 3: *Vitex agnus castus* meyveler5

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitex agnus castus 1990'lı yıllardan beri piyasada bulunan preperatlara sahip bir bitkidir. Meyveler, meyveden elde edilen maddeler, standart ekstreler ve piyasadaki preperatları üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kullanılan bir ürün olmasından dolayı yapılan bu çalışmaları değişik açılardan inceleyen ve değerlendiren çok sayıda tarama makalesi de yayınlanmıştır¹⁻⁸.

Diğer taraftan drog hakkında kimyasal yapı, etki, kullanılış gibi bilgileri veren monograflar da hazırlanmıştır⁹⁻²⁷.

Premenstural Sendrom(PMS) çok yaygın bir şekilde görülen ama tedavisi ihmal edilen bir durumdur. PMS ülkemizde kırsal kesimde veya kadın hastalıklarının ayıp olduğu için dile getirelemediği bölgelerde, şikâyeti olan kadınlar tarafından fark bile edilememektedir. Dolayısı ile sağlık çalışanları da bu konuda bölge kadınlarına yardımcı olamamaktadır.

PMS için sentetik ilaçlar kullanılmakla beraber son yıllarda bitkisel ilaçlar da başarılı şekilde kullanılmaktadır⁸.

Çalışmamızda Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Kahta (Adıyaman) ilçesinde rahim içi araç kullanıp kanaması olan, ağrılı ve düzensiz adet gören, çocuk sahibi olamama gibi şikâyetlerle özel bir kliniğe müracaat eden kadınların dosyalarında retrospektif bir çalışma yapılması planlanmıştır. Kayıtlarda hastaların rutin jinekolojik muayeneleri ve ultrasonografi tetkikleri incelenmiş. VAC preperatı verilen ve verilmeyen poliklinik hastalarının takip durumları geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Vaka seçimi kriterlerine uyan dosyalardaki bilgilerden yararlanarak retrospektif bir çalışma yapılmıştır.

Çalışmanın amacı VAC preperatının etkisinin incelenmesi yanında kadın hastalıkları ile ilgili hormon analizlerinin yapılamadığı kırsal kesimde VAC preperatının kullanılabilirliğini araştırmak olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgiler “Botanik Bilgiler”, “Kimyasal Çalışmalar”, “Kadın Hastalıkları ve Doğum ile İlgili Genel Bilgiler”, “Etki” ve “Kullanılış” başlıkları altında incelenmiştir.

2.1. Botanik Bilgiler

Vitex agnus-castus L. Spermatophyta bölümünün Verbenaceae familyasındandır.

2.1.1. Verbenaceae familyası özellikleri:

Otsu bitkiler veya çalılar. Yaprakları karşılıklı veya vertisillat dizilişte veya stipulasız. Çiçek durumu, simoz-panikulat brakteli. Çiçekler hermafrodit, genellikle zigomorf. Kaliks 2-5 loblu veya dentat. Korolla gamopetal, 4-5 ve genellikle bilabiat. Stamenler 4, didinam ve epipetal. Ovaryum üst durumlu, 2-4 gözlü. Plasentasyon genellikle aksil (axile), her hücrede 1 ovül bulunmakta. Stilus terminal, tek, kapitat ve 2 loblu. Meyve drupa veya 2-4 bir tohumlu küçük nukslar halinde ²⁸.

Türkiyede Verbanaceae familyasında 3 cins ve 6 tür bulunmaktadır:

1-*Phyla* L. (*P.nodiflora* L., *P.canescens* L.)

2-*Verbena* L. (*V.officinalis* L., *V.supina* L.)

3-*Vitex* L. (*V. agnus-castus* L., *V.pseudo-negund* L.)

2.1.2. *Vitex* L.cinsinin genel özellikleri:

Karşılıklı yapraklı ağaç veya çalılar. Yaprakları parmak şeklinde 3-7 foliollü. Çiçekler yoğun veya gevşek, sapsız veya pedunkulat. Kaliks çan şeklinde ve 5 dişli. Korolla huni şeklinde, tüp genellikle kısa, 5 loblu, kuvvetli zigomorf ve hemen hemen bilabiat, ön lob arkadakinden daha geniş. Stamenler serbest. Ovaryum 4 gözlü, her gözde bir ovullü.

Stilus uçta kısa bift. Meyve hemen hemen etli drupa, genellikle kaliks içindedir; endokarp sert ve 4 bölmeli ²⁸.



Şekil 1: *Vitex agnus castus* genel görünüş



Şekil 2: *Vitex agnus castus* çiçek durumu

Türlerin ayırımı için anahtar²⁸:

1.Korollanın alt dudağı tüysüz veya sadece tabanda seyrek tüylü; kaliksin iç yüzeyi 1/3 üne kadar birleşip ayrılan damarlar halinde.....**1. agnus-castus.**

2.Korollanın alt dudağı tabanda yarım daire şeklinde tüyler ile kaplı, boğazda yoğun tüylü; kaliksin iç yüzeyi túbün orta bölümüne kadar ağsı damarlı.....**2. pseudonegundo**

2.1.3.V.agnus-castus L bitkisinin morfolojik özellikleri:

Grimsi beyaz kısa tüylü, çok dallanmış, 1-3 metre yükseklikte çalı veya nadiren küçük ağaçlar. Yapraklar digitat 5-7 parçalı; yaprakcıklar genellikle tam, 3.5-15x 0.5-2.8 cm, bazen daha geniş veya belirgin olarak dişli, akut, her iki uca doğru daralan, sapsız veya uçta petiolat; üst yüzü donuk yeşil, alt ise beyaz tüylü; petioller uzun. Alt yapraklarda 4 cm'e kadar uzunlukta. Çiçek durumu oldukça sık, simler yoğun, sıklıkla subgloboz, sapsız veya hemen hemen sapsız. Kaliks 3 mm, dış yüzü sık tomentoz ve belli belirsiz damarlı, ana damarları çıkıntılı iç yüzü üç köşeli belirgin dişlidir. Korola soluk leylak rengiden maviye, takriben 8 mm, tüp bariz dışa çıkmış. Drupa yuvarlak siyah veya kırmızımsı, 3-4 mm. Çiçeklenme 6-9. aylar arası.

Çoğunlukla kumlu topraklarda, kurak alüvyonlu topraklarda ve deniz kenarına yakın kayalık alanlar hatta, kalkerli dağ eteklerinde bulunur.

Türkiye'de Yetiştigi Yerler: Çanakkale, Bursa, Bolu, Zonguldak, Amasya, Samsun, Giresun, Trabzon, Muğla, Antalya, Adana, Hatay yöreleridir ²⁸.

2.2. Kimyasal Çalışmalar

Bitki üzerindeki kimyasal çalışmalar genellikle ilaç hammaddesi olarak kullanılan meyvelerinde yapılmıştır. Bu sebepten bu kısımda materyal belirtilmeden verilen verilen bilgilerde, meyve veya

meyveden elde edilen ekstrelerin materyal olarak kullanıldığı anlaşılmalıdır. Bitkinin meyvesi dışındaki kısımları üzerinde yapılan araştırmalarda kullanılan materyal belirtilmiştir.

Bitkinin meyve ve diğer kısımlarında yapılan araştırmalarda, bisiklik diterpenler, iridoitler, flavonoitler, uçucu yağ bulunduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir ²⁹⁻³².



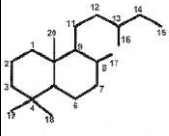
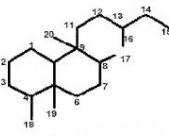
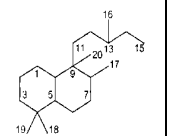
Şekil 3: *Vitex agnus castus* meyveler

2.2.1. Bisiklik diterpenler

BNO 1095 *Vitex agnus castus* ekstresinden (100 g VAC tohumunun %70 lik etanolla ekstre edilmesi ve ekstraktın vakumda kurutulması ile elde edilen ekstre) izole edilen bisiklik diterpenlerin 3 farklı yapıda oldukları bulunmuştur.

- a-Labdan iskeleti taşıyan diterpenler
- b-Klerodan iskeleti taşıyan diterpenler
- c-Haliman iskeleti taşıyan diterpenler

Tablo1: *Vitex agnus castus*'da bulunan diterpen tiplerinin ana yapıları

Formül	Literatür	Formül	Literatür	Formül	Literatür
	(29,32-37)		(,3,33)		(35-36,38)
Labdan tipi		Klerodan tipi		Haliman tipi	

2.2.1.1. Labdan iskeleti taşıyan diterpenler

E. Hoberg ve arkadaşları *V. agnus castus*'dan labdan tipi 3 diterpenoit izole edip yapısını aydınlatmışlardır. Bu diterpenoitlerin ikisi (rotundifuran ve viteksilakton) daha önce tabiattan izole edilmiş, 6 β ,7 β -diosetoksi-1-3-hidroksi-labda-8,1,4 dien ise yeni bir diterpenoitir ³².

E.Hoberg ve arkadaşları daha sonra, HPLC yöntemi kullanarak diterpenoitlerin miktarlarını aydınlatmak üzere, yaptıkları bir araştırmada değişik ticari numuneler üzerinde çalışmışlardır. Bu araştırma sonucunda yukarıda³² izole edildiği belirtilen maddelerin meyve ve ekstresindeki oranları aşağıdaki şekilde bulunmuştur³⁹.

	Meyve%	Ekstre%
Rotundifuran	0.04-0.3	1.04-2.23
Viteksilakton	0.016-0.167	0.34-1.01
6 β ,7 β -diosetoksi-1-3-hidroksi-labda-8,1,4dien	0.02-0.1	0.18-0.80

L.Sheng-Hong ve arkadaşları vitekslaktam A adını verdikleri labdan tipi bir diterpenoit izole etmişlerdir ⁴⁰.

Wuttke ve arkadaşları, daha önce bulunan diterpenlere ilâve olarak^{32,39} üç labdan tipi ve yapısı birbirine yakın 5-6 klerodan tipi diterpenin yapısını aydınlatmışlardır. Yeni bulunan maddeler tablo 2 de gösterilmiştir.

H.Jarry ve arkadaşları BAYF yöntemi kullanarak yaptıkları biyolojik aktivite çalışmasında etkili maddeleri de izole etmişler ve bunların

beşinin daha önce izole edilen^{3,32} labdan tipi diterpen ve 2 yeni klerodan tipi diterpen olduğunu göstermişlerdir³³.

Z.Hajdu ve arkadaşları biyolojik aktivite çalışmalarının yanında bu biyolojik aktiviteden hangi maddelerin mesul olduğunu aydınlatmak üzere de çalışmışlar ve rotindifuran, viteksilaktonun yanında vietrifolin B ve C adını verdikleri iki yeni labdan tipi diterpenin yapısını aydınlatmışlardır³⁴.

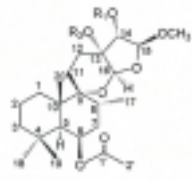
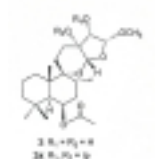
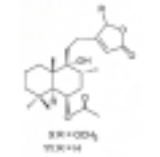
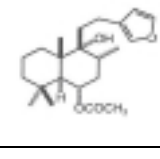
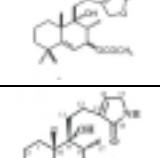
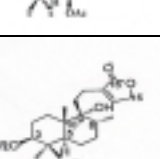
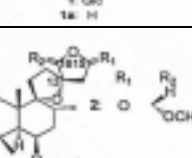
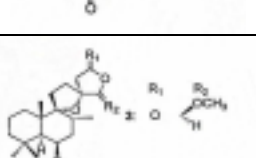
O.Maseteru ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada 8 yeni diterpenoit izole edilmiştir. Bu diterpenoitlerin 6 tanesi labdan tip (viteagnusin C,D,E,F,G,H) ikisi ise haliman tipi (viteagnusin A,B)dir³⁵⁻³⁶.

O.Maseteru ve arkadaşları yaptıkları fitokimyasal araştırmada 14 bilinen maddenin yanında yeni bir labdan tip diterpenoit glikozit, 2 yeni labdan tip diterpenoit izole etmiş ve yapısını aydınlatmışlardır. Bu çalışmada viteagnuzit A adı verilen bir heterozit, viteagnuzin I ve J isimleri verilen 2 yeni labdan tipi diterpenoidin yapıları ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. Bu araştırmacılar yeni maddelerin yanında 7 labdan, bir haliman tipi diterpenoit, 2 oleanan ve 2 ursan tipi triterpenoit, 1 seskiterpenoit, bir de flavonoit izole edip yapılarını aydınlatmışlardır³⁸.

Tablo 2a: *Vitex agnus castus*'dan izole edilen labdan tipi diterpenler

Adı	Formülü	Literatür
6 β ,7 β -diasetoksi -13-hidroksi -labda-8,14-diyen		(32,39)
Viteksilakton		(32,39)
Rotundifuran		(32,39)
8,13-Dihidroksi-14-labden		(3)
X-Hidroksi-y-keto-15, 16-epoksi-13(16),14-labdadiyen		(3)
X-Asetonoksy-13-hidroksi- labda-y,14-dien		(3)
Viteagnusin C		(35)
Viteagnusin D		(35)
Viteagnusin E		(35)

Tablo 2b: *Vitex agnus castus*'dan izole edilen labdan tipi diterpenler

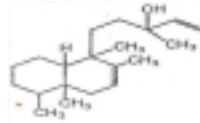
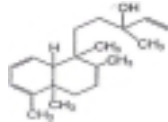
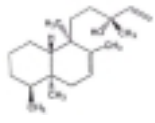
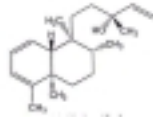
Viteagnusin F	 $1: R_1 = R_2 = H$ $1a: R_1 = Ac, R_2 = H$ $1b: R_1 = R_2 = Ac$	(36)
Viteagnusin G	 $3: R_1 = R_2 = H$ $3a: R_1 = R_2 = Ac$	(36)
Viteagnusin H	 $3b: R_1 = R_2 = H$ $3c: R_1 = R_2 = Ac$	(36)
Vietrifolin B		(34)
Vietrifolin C		(34)
Viteksilaktam A		(40)
Viteagnuzit A	 $1: Glc$ $1a: H$	(38)
Viteagnusin I		(38)
Viteagnusin J		(38)

2.2.1.2. Klerodan tipi diterpenler:

Wuttke ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Vitex agnus castus* BNO1095 ekstresinden klerodan iskeleti taşıyan ve yapıları birbirine benzeyen 6 tip diterpen izole etmişlerdir. Bunlardan beşi kleroda-x,14-dien-13-ol yapısında, biri ise kleroda-x,y-14-trien-13-ol yapısındadır³(Tablo- 3).

Wutke ve arkadaşlarının araştırmasına benzer sonuçları, Jarry ve arkadaşları da bulmuşlardır. BNO 1095 VAC ekstresi ile yaptıkları çalışmada klerodanediol ve klerodanetriol yapılarını izole etmişlerdir³³(Tablo-3).

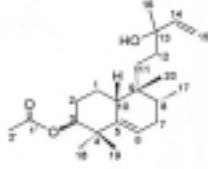
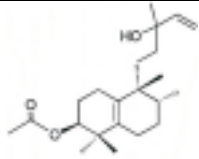
Tablo 3: *Vitex agnus castus*'dan izole edilen klerodan tipi diterpenler

Adı	Formülü	Literatür
Kleroda-x,14-dien-13-ol		(3)
Kleroda-x,y-14-trien-13-ol		(3)
Kleroda-7,14-dien-13-ol		(33)
Kleroda-1,3,14-trien-13-ol		(33)

2.2.1.3. Haliman tipi diterpenler

V.agnus castus meyvelerinin hekzan ekstraktından 2 yeni haliman tipi diterpen izole edilmiştir ³⁵.

Tablo 4: *Vitex agnus castus*'dan izole edilen haliman tip diterpenler

ADI	FORMÜLÜ	LİTERATÜR
Viteagnusin A		(35)
Viteagnusin B		(35)

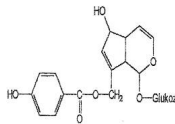
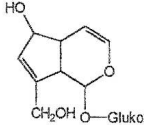
2.2.2. İridoitler

Tohumlarda agnuzit (%0.02-%0.04) ve alkubin bulunduğu gösterilmiştir ⁴¹⁻⁴².

E.Hoberg ve arkadaşları agnuzitin HPLC yöntemi ile tohumlarda agnuzit tayini yapılmasına imkân veren bir araştırma yayınlamışlardır ⁴³.

Diğer taraftan Türkiye de yetişen *Vitex agnus castus*'un çiçekli dalları metanol ile ekstre edilmiş ve 3 yeni iridoitin yanında alkubin ve agnuzit de izole edilmiştir ⁴⁴.

Tablo 5: *Vitex agnus castus*'dan izole edilen iridoitler

Adı	Formülü	Literatür
Agnusid		(41-42)
Alkubin		(41-42)

2.2.3. Flavonoitler

C.S.Gomaa ve arkadaşları *V.agnus castus* tohumlarından orientin, homoorientin, luteolin, 7 glikozid izoviteksin ve izoviteksin ksilozit bulunduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir ³¹.

V.agnus castus meyvelerinde ise kastisin, penduletin ve krizosplenol-D bulunduğu da Belic ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalar ile gösterilmiştir ⁴⁶.

E.Wollenweber *V.agnus castus* tohumlarında 6 hidroksi kemferollün 3,6,7,4'-tetra metil eteri ve 3,6,7-trimetil eterinin bulunduğunu ve ayrıca az miktarda da kersetageninin 3,6,7 trimetil eterinin varlığını İTK mukayesesi ile göstermiştir ⁴⁷.

E.Hoberg ve arkadaşları *V.agnus castus* meyvelerindeki etkili maddelerden biri olan kastisininin HPLC yöntemi ile analizini yapmıştır ⁴⁸.

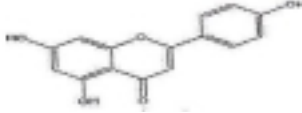
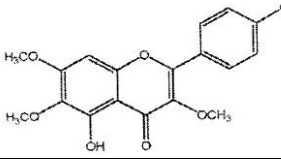
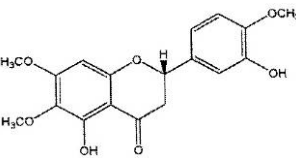
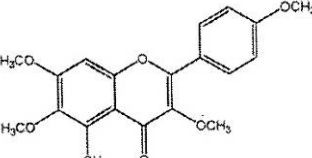
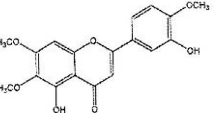
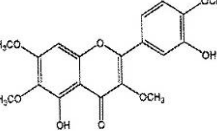
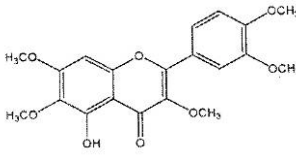
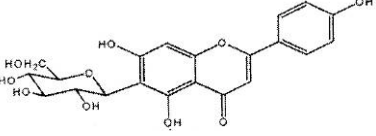
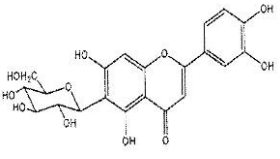
E.Asker ve arkadaşları Türkiye'de yetişen *V.agnus castus* meyvelerinden elde ettikleri kastisininin kirallografik analizlerle yapısını tam olarak tayin etmişlerdir ⁴⁹.

H. Jarry ve arkadaşları BNO 1095 kodunu verdikleri *V.agnus-castus* ekstresinden, endokrin sistem üzerine etkili bileşikleri izole etmek amacı ile yaptıkları çalışmada, apigenin, 5-hidroksi-3,6,7,4'tetrametoksiflavon, kastisin, evpatorin, artemetin, izoviteksin, izoorientin, penduletin, 3',5-dihidroksi-4',6,7-trimetoksi flavanon izole edip yapısını tayin etmişlerdir ³³.

Daha sonra yapılan araştırmalarda kastisin^{34,50} penduletin, viteksin, orientin, evpatorin bulunduğu³⁴ tekrar gösterilmiştir.

V.agnus castus'un toprak üstü kısımları üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında, artemetin, kastisin, 3-hidroksi-5,6,7,4'-tetrametoksiflavon, penduletin^{27,51} bulunmuştur.

Tablo 6: *V.agnus castus*'dan izole edilen flavonoitler

Adı	Formülü	Literatür
Apigenin		(33)
Penduletin		(46,33-34,27,51)
3',5-dihidroksi-4',6,7-trimetoksiflavanon		(33,47)
5-hidroksi-,3,6,7,4'-tetrametoksiflavanon		(33,47)
Evporin		(33-34)
Kastisin		(46,48-49,33-34,50,54,51)
Artemetin		(33,27,51)
İzovitesin		(33,31)
İzoorientin		(33)

2.2.4. Uçucu yağ

Vitex agnus castus meyvesinin uçucu yağı üzerinde yapılan ilk ayrıntılı çalışma J.H.Zawing ve R.Bos'a aittir.⁵⁵ Bu çalışmada ticari numuneler Clavenger tipi bir cihaz ile hidrodistilasyona tabii tutulmuş ve %0.71 oranında uçucu yağ elde edilmiştir. Bu uçucu yağın gaz kromatografisi yöntemi ile yapısı aydınlatılmış 73 bileşik bulunduğu tesbit edilmiş ve bunların 58'i teşhis edilmiştir. Böylece uçucu yağın yapısında bulunan maddelerin %87sinin hangi maddelere ait olduğu gösterilmiştir. Uçucu yağ α -pinen, sabinen, β -fellandren, ve 4-terpineol gibi monoterpenleri %35; β -karyofillen alloaromadendren, germakren B, spatulenol ve τ -kadinol gibi seskiterpenleri %52 oranında taşımaktadır. Uçucu yağın yapısı tablo 7 de gösterilmiştir.

Güney İtalyada yetişen *Vitex agnus castus* meyve ve yapraklarının uçucu yağı üzerinde yapılan araştırmada, meyvelerde %0.5 oranında uçucu yağ bulunmuş, bu uçucu yağın yapısı GC/MS ile tayin edilmiştir⁵⁶. Bulgular tablo 7 de gösterilmiştir.

Girit'de yetişen *Vitex agnus castus* bitkisinin olgunlaşmamış ve olgun meyvelerinin uçucu yağının yapısı J.M. Sorensen ve S.T. Katsiotis⁵⁷ tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada distilasyon süresi 1 saatten başlayıp 2,3,4 ve 5. saatlerde olmak üzere beş farklı süre uygulanmış; ayrıca meyvelerin parçalanmasının uçucu yağ miktarına etkisi de, bütün ve toz edilmiş numuneler kullanılarak araştırılmıştır. Sonuç olarak süre uzadıkça uçucu yağ miktarı artmış ve daha sonra GS/MS yöntemi ile yapılan kimyasal yapı araştırmasında da (ısıtmaya bağlı olarak) bazı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Uçucu yağ oranı olgun meyvelerde % 0.44-0.71 arasında, olgunlaşmamış olanlarda ise %0.32-0.47 arasında değişmektedir. Diğer taraftan olgunlaşmamış meyvelerde; olgunlaşmış meyvelere göre sabinen daha az, limonen ve α -pinen daha fazladır. Önemli bir fark da olgunlaşmış meyvelerde 1,8-sineol miktarının; olgunlaşmış olanlardan bariz yüksek olmasıdır. Olgunlaşmamış meyvelerde seskiterpen oranlarının yüksek olmasına mukabil, olgun

meyvelerde monoterpen, hidrokarbon ve oksijenli monoterpenlerin oranı yükselmektedir. Olgunlaşmamış ve olgun meyvelerin 5 saat distilasyondan sonraki yapısı tablo 7 de gösterilmiştir ⁵⁷.

Vitex agnus castus bitkisinin değişik kısımlarında (yaprak, olgunlaşmamış meyve ve olgunlaşmış meyve) ile yapılan ve kemotip tesbitine yönelik bir araştırmada, Mayorka (İspanya) da yetiştirilen bitkiler kullanılmıştır. Bu çalışma sonunda 1,8-sineol, sabinen, α -pinen, β -felandren, α -terpinilasetat, trans- β -farnesen, bisiklo germakrenin ana maddeler olarak bulunduğu tesbit edilmiştir. Bu maddelerin oranları çalışılan materyale göre değişmektedir.

Olgunlaşmamış ve olgun meyvelerin kimyasal yapıları hemen hemen benzerdir. Çalışma sonucunda 2 kemotip bulunduğu ileri sürülmektedir, α -pinen kemotipi ve α -terpinil asetat kemotipi ⁵⁹.

Vitex agnus castus meyvelerinden ekstre ve uçucu yağ elde edilişi üzerinde D.Cossuta ve arkadaşları mukayeseli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada tohumlar soxlet ekstrasyonunun yanında süper kritik sıvı ekstrasyonuna ve ayrıca Clavenger cihazı ile uçucu yağ elde edilmek üzere çalışılmıştır. Elde edilen ekstratlar İTK, GK, HPLC yöntemleri ile analiz edilerek ekstre hazırlanmasında süper kritik sıvı ekstraksiyonunun değerleri ile mukayesesi yapılmıştır. Bu çalışmada uçucu yağ elde edilmiş ise de esas amaç uçucu yağın yapısının aydınlatılması olmadığı için, herhangi bir ayrıntı verilmemiştir; dolayısıyla bu çalışmanın bulguları tablo 7ye ilâve edilmemiştir⁴³.

B.Marongiu ve arkadaşları tarafından *Vitex agnus castus*'un yaprak çiçek ve meyvelerinin hidrodistilasyon ve süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu ile mukayeseli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar tablo 7 de gösterilmiştir⁵⁸. Bu çalışmada uçucu yağın fazla miktarda bisiklogermakren, (E)- β -farnesen ve 1,8-sineol ihtiva ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte (E)- β -farnesen konsantrasyonu meyvelerde, yapraklar veya çiçeklerden daha fazla bulunmuştur ⁵.

Tablo 7a: *V.agnus castus* uçucu yağında bulunan bileşikler

	Bileşik	Literatür					
		55	56	57		58	
		%	%	Olgun %	Olgunlaşmamış %	Hdist. %	Superkritik CO2 ekstresi %
1	.2-butoksietanol	0.36					
2	diasetilalkol	0.29					
3	α -tuyen	0.37	Eser	0.34			
4	α -pinen	7.46	0.7	1.2	3.5	4.1	3.6
5	1-heptanol	0.08					
6	sabinen	8.07	3.3	24.1	21.6	4.9	4.2
7	β -pinen	0.47		0.78	0.66	0.5	0.4
8	β -mirsen	1.12		1.3	1.7		
9	α -fellandren	0.38	eser	0.05	0.24	0.5	0.3
100	α -terpinen.	0.52	eser	0.42	0.38		
11	p-simen	1.13	eser	0.18	0.15		
12	β -fellandren	5.61				2.7	2.3
13	1,8-sineol	0.15		8.4	7.6	7.4	9.1
14	γ -terpinen	0.92	eser	0.80	0.72		
15	α -terpinolen	0.24					
16	linalol	0.27	0.1	0.10	0.15		
17	trans-p-ment-2-en-1-ol	0.15	eser				
18	oktanol-3-asetat	0.26					
19	kafur.	0.12					
20	trans- α -dihidroterpineol.	0.19					
21	.4-terpineol	1.98	0.1				
22	α -terpineol	0.70	0.5	0.20	0.16		
23	cis-piperitol	0.28					
24	piperiton	0.84					
25	anetol	0.77					
26	timol	0.47					
27	β -terpenilasetat	0.09					
28	mentol	0.14					
29	α -zingiberen	0.15					
30	α -gurjunen	0.95	0.3			1.0	1.1
31	β -karyofillen	11.76	8.2	3.9	4.3		
32	β -gurjunen	0.18					
33	trans- α -bergamoten.	0.56					
34	cis- α -bergamoten.	1.09					
35	α -humulen	0.64		0.16	0.18		
36	cis- β -farnesen	1.77					
37	allo-aromadendren	2.02		0.15	0.12		
38	α -kurkumen	0.33					
39	germakren B	9.39	11.2				
40	kuparen	0.32					

Tablo 7b: *V.agnus castus* uçucu yağında bulunan bileşikler

	Bileşik	Literatür					
		55	56	57		58	
		%	%	Olgun %	Olgunlaşmamış %	Hdist. %	Superkritik CO2 ekstresi %
41	y-murolen	0.53					
42	B-seskefelandren	0.54					
43	nerolidol	0.17		0.18	0.17		
44	ledol	0.17		0.32	0.72	0.5	0.4
45	spatulenol	3.83	0.8	0.25	0.21		
46	karyofillen epoksit	1.76					
47	globulol	0.66	0.5			0.6	0.3
48	viridoflorol	1.65				1.2	1.0
49	5,10,(15)-kardinen-4-ol..	1.18					
50	T-kadinol	2.82					
51	Δ -kadinol.	0.15					
52	β -bisabolol	0.32		0.06	0.05		
53	epi- α -bisabolol	1.46					
54	desmetoksi ensekalin	1.34					
55	beyerene	1.85					
56	[8S,14]sedranediol.	0.64					
57	abietatrien	0.44					
58	manool	0.35	0.1				
59	sklareol..	1.28					
60	kamfen		eser				
61	mirsen		0.1			0.6	0.5
62	1,8-sineol+(limonen)		5.9				
63	trans- β -osimen		eser				
64	cis-p-menth-2-en-1-ol		0.1				
65	terpinolen		eser	0.24	0.25		
66	cis-pinen hidrat		eser				
67	α -kamfolenal		eser				
68	trans-Pinokarveol						
69	2-fenilpropionaldehit						
70	trans-verbenol		eser				
71	trans-dihidro terpineol		0.1				
72	sitronellol		eser	0.24	0.53		
73	kumin aldehit		eser				
74	A-terpinenil asetat		17.1	3.4	2.9	4.9	4.7
75	sitronel asetat		0.5	0.39	0.80	0.4	0.2
76	β -farnesen+allo-		17.2				
77	y-gurjunen		eser				
78	y-kadinen		0.1				
79	Γ -elemen		0.1				
80	karyofillen oksit		0.4				
81	T-kadinol		1.0	1.6	1.3		
82	T-Muurolol		eser				
83	epi-13-Manool		0.8				
84	Manol oksit		0.1				
85	Δ_3 -karen			0.17	0.15		
86	limonen			0.82	2.0		
87	3-oktanon			0.29	0.59		
88	trans-sabinen hidrat			0.17	0.07		

Tablo 7c: *V.agnus castus* uçucu yağında bulunan bileşikler

No	Bileşik	Literatür					
		55	56	57		58	
		%	%	Olgun %	Olgunlaşmamış %	Hdist. %	Superkritik CO2 ekstres %
89	cis- sabinen hidrat			0.12	eser	Eser	0.2
90	terpinen-4-ol			1.5	1.3		
91	α -bergamoten			0.13	0.11		
92	trans- β -farnesen			9.9	10.6		
93	germakren D			0.95	1.5		
94	torreyol			0.75	0.72		
95	.terpin-4-ol					0.4	eser
96	α -terpineol					0.6	0.5
97	(.E)-karyofillen					2.5	2.3
98	α -trans-bergamoten					Eser	0.2
99	(Z)- β -farnesen					0.5	0.5
100	(E)- β -farnesen					14.4	16.9
101	bisiklogermakren					14.0	15.7
102	trans- γ -kadinen					0.4	eser
103	spatulenol					1.1	1.5
104	β -acorenol					0.4	eser
105	epi- α -kadinol					1.75	1.3
106	bisiklo-vetivenol					4.3	
107	pimaradiyen					eser	0.2
108	manool					4.0	5.9
109	7- α -hidroksi-manool					1.0	1.2
110	teşhis edilemeyen	13.9	21.3				

Zoghbi ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada *Vitex agnus castus* taze yaprakları, çiçekleri, ve meyvelerinde uçucu yağının yapısı araştırılmıştır. Numunelerde en önemli bileşiğin 1,8-sineol olduğu görülmüştür. Taze yaprak yağında; %33,5 1,8-sineol, %18.5 sabinen, %8.9 α -pinen, %6.4 α -terpinil asetat ve %5.2 (E)- β -farnesen; taze çiçeklerin yağında ise, %13.5 1,8-sineol, %15.3 (E)- β -farnesen, %8.2 β -karyofillen, %6.7 bisiklogermakren, %6.0 α -terpenil asetat, ve %5.7 sabinen bulunduğu gösterilmiştir. Taze meyve yağında en önemli uçucu bileşik %23.1 (E)- β -farnesen, %18.2 1,8-sineol, %8.5 α -terpinil asetat, %8.1 α -pinen, %7.7 sabinen, %5.3 β -karyofillen, ve %5.2 bisiklogermakren olduğu gösterilmiştir⁶⁰.

2.3 Kadın Hastalıkları ve Doğum ile İlgili Genel Bilgiler

Bu kısımda *Vitex agnus castus* (VAC) kullanıldığı hastalıklarla ilgili bilgiler genellikle tarifler halinde sunulacaktır ve bu hastalıklarda kullanılan diğer ilaçlar ile ilgili özet bilgiler verilecektir. Bu bilgiler genel kitap ve makalelerden^{61-63,4,64-69}, derlendiği için her kısmın sonuna ayrıca kaynak belirtilmemiştir.

Menstrual siklus: Menarş (ilk âdet) dan menopoz (son adet) a kadar üremeye yönelik her ay tekrarlayan hormonal değişiklik ve adet kanaması ile karakterize, özellikle genital sistem olmak üzere tüm organizmayı etkileyen siklik değişikliklere denir. Ortalama menstrual kanama süresi 5+3 gün olup, bir siklus boyunca kaybedilen kan miktarı da yaklaşık 30 ml kadardır.

Menstrual siklus, hipotalamus, hipofiz ve over hormonları kompleksi tarafından kontrol edilir. Kontrol merkezi hipotalamustur. Hipotalamus, GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone; Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) üretir. GnRH da, hipofiz ön lobundan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) salınımını stimüle eder. Uygun LH ve FSH salınımı için, GnRH nin uygun aralıklarla salgılanması gereklidir. FSH, overlerde follikülün olgunlaşması ve östrojen üretimi için; LH ise ovulasyon, follikülün korpus luteuma dönüşümü ve progesteron üretimi için gereklidir. Progesteron hormonu ise, endometriyumun kanlanmasını arttırarak döllenmiş ovumun uterusu tutunmasını sağlar. Eğer döllenme oluşmazsa, korpus luteum geriler, hormon üretimi azalır, endometriyum yeterli kanlanamaz ve menstruasyon meydana gelir.

Menstruasyonda rol oynayan, hipofizden üretilen üçüncü hormon prolaktindir. Hipotalamus, FSH ve LH üzerinde stimulator etki gösterirse de prolaktin için inhibitör etki gösterir ve hipotalamusdan salınan inhibitör faktör (PIF) ile prolaktin kontrol edilir. Prolaktin meme dokusunun gelişmesi ve süt salınımını düzenler. Bebek emzirmediği halde kadınlarda,

prolaktin üretiminin artması, overlerde follikül olgunlaşmasını inhibe eder ve menstruasyon düzensizlikleri ve infertiliteye sebep olur.

Amenore: Menstruasyonun on iki aydan daha uzun süre olmamasıdır. Amenore bir belirtidir, hastalık değildir, çeşitli nedenleri vardır.

Oligomenore: Menstrual siklusun beş haftadan daha uzun aralıkta veya yılda sekiz defadan az olmasıdır.

2.3.1. Anovulasyon:

Anovulasyon, overlerde genellikle 3 aydan daha uzun süreli ovulasyonun olmamasıdır. Gebe olmayan 16-40 yaşlarındaki kadınlarda infertilite sebeplerinin %30 unu oluşturmaktadır.

En önemli belirtilerinden birisi menstrual siklusların düzensiz veya olamamasıdır. Normalde gebelik olmadığı takdirde ovulasyonu takiben yaklaşık 14 günde menstrüasyon meydana gelir.

Anovulasyonu anlayabilmek için öncelikle ovulasyon bilinmelidir. Over foliküllerinin olgunlaşabilmeleri için değişik devrelerden geçmeleri gerekir.

Folikül genişlerken FSH folliküldeki granüloza hücrelerindeki, FSH reseptörlerinin sayısını artırır. Bu da follikülün FSH'a daha duyarlı olmasını ve daha hızlı büyümesini sağlar. Genişleyen folliküllerde teka hücreleri artar ve androstenediyon üretilir. Androjenler granüloza hücreleri vasıtası ile östradiole çevrilirler. Artan östradiol ise hipofizden salınan FSH salınımını inhibe eder.

FSH folliküler gelişmeden sorumlu iken, LH ovulasyondan sorumludur. FSH teka hücrelerinde LH reseptörlerini uyarır, onların LH a duyarlı hale gelmelerini sağlar. LH kritik seviyeye ulaşınca ovulasyon meydana gelir. Follikül hızla korpus luteuma dönüşür. Progesteron korpus luteumdan üretilir ve ovulasyonu takiben artar. Progesteron hipotalamusa etki ederek LH salınımını inhibe eder. Döllenme olmazsa korpus luteum geriler. Progesteron ve östradiol seviyesi düşer ve FSH yeni baskın follikül

gelişmesi için salınmaya başlar. Gonodotropinler (FSH, LH) in salınması, GnRH tarafından düzenlenir. Baskın folikülden üretilen östradiol ve progesteron GnRH salınımını düzenler. GnRH geri bildirimi ve düzenlenmesi katekolaminler* ve endojen opioitler* tarafından sağlanır.

2.3.2 Korpus Luteum Yetersizliği:

Menstrual siklusun üçüncü haftasında anormal derecede düşük progesteron seviyesi ile (serum progesteron seviyesi 10-12 ngr/mg dan daha düşük) tanımlanır.

Korpus luteumdan eksik progesteron salınımı ile infertilite veya kendiliğinden oluşan düşüklere sebep olabilen bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarla kısa luteal faz (ovulasyon âdet arasındaki süre 12 günden kısa) ile normale yakın progesteron seviyesi; normal uzunlukta luteal faz ile düşük ve eksik progesteron üretimi; veya normal progesteron üretimine rağmen uygun olmayan endometriyal gelişme ile birlikte olabilir.

2.3.3. Dismenore, Premenstruel Sendrom (PMS) ve Premenstruel disforik bozukluk (Premenstrual Dysphoric Disorder PMDD):

Dismenore: Kelime anlamı ile ağrılı âdet görmeyi ifade etmektedir. Periyodik olan bu ağrı, gastrointestinal şikâyetler (bulantı, kusma, sık defekasyon), baş ağrısı, emosyenel bozukluklar ve çarpıntı ile beraber olabilmekte ve kadının günlük aktivitesini etkilemektedir. Ortalama olarak kadınların %50 sinde dismenoreye rastlanılmakta, ülkemizde ise genç kızların % 28,5 unda primer dismenore görülmektedir. Dismenore iki tiptir:¹

Primer dismenore: Genellikle ilk adetten 6-12 ay sonra başlar. Ovülasyon ve normal korpus luteum ile yakından ilişkilidir. Pelvik patoloji

*Katekolamin: Böbrek üstü bezlerinden salınan strese cevap veren epinefrin(adrenalin), norepinefrin(noradrenalin), dopamin hormonlarıdır. Opioitler: Merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde bulunan ağrı ve ağrıya toleransı arttıran solunum sistemi depresyonu yapan maddelerdir

yoktur. Ağrı âdet kanaması ile başlar ve 48-72 saat içinde sonlanır. Primer dismenoreli kadınların âdet kanlarında ve endometriumlarında prostaglandin F2 α (PGF2 α) yüksektir. Semptomların şiddeti prostaglandin düzeyi ile paralellik göstermektedir.

Bununla birlikte primer dismenorenin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer dismenoreli kadınlarda artan myometrial aktivite ve azalmış uterin kan akımı ağrıya neden olmaktadır. Belki de vazopressin ve oksitosin bu duruma sebep olmaktadır.

Sekonder Dismenore: Başlangıçta âdetlerin ağrısız olmasına rağmen 25-30 yaşından sonra ağrılı olmasıdır. Ağrı nedeni organik bir durumdur. Ama bunlarda da PGF2 α düzeyleri yüksektir. Endometriozis, myom, geçirilmiş pelvik enfeksiyon, rahim içi araç kullanımı gibi nedenlerle sekonder dismenore meydana gelebilir. Ağrı genellikle âdet kanamasından bir hafta önce başlar, âdet yaklaştıkça şiddetlenir, âdet ile birlikte azalmaya başlar. Ancak sekonder dismenorede zaman içinde ağrı şiddeti artar. Ağrı karakteri patoloji tipine göre farklılık gösterir.

Premenstrual Sendrom (PMS): Âdet siklusunun ikinci yarısında ortaya çıkan ve âdet ile birlikte ortadan kalkan bazı rahatsızlıkların günlük aktiviteyi engelleyecek ve tedavi gerektirecek boyutlarda olmasıdır. En sık görülen semptomlar mastalji, ödem, karın şişkinliği, ruhsal değişikliklerdir.

PMS (âdet öncesi sendromu) semptomları premenstrual fazda artmış östrodiol ve artmış pregesteron seviyesi ile yakından ilişkilidir. Yüksek seviyedeki östrodiol pregnenolon ve PS (pregnenolone sulfate; pergnenolon sülfat) ın PMS semptomlarını daha şiddetlendirdiği gösterilmiştir. PS bir nöroaktif progesteron metabolitidir. PS, GABA (γ -Aminobutyrik asit; gama-amino-butyrik-asit) reseptörlerinde antagonistik aktivite açığa çıkarır, hafıza ve davranış işlemlerine etki etmektedir. Alkol ve GABA reseptörleri arasındaki etkileşimde de nörosteroitlerin belirgin

rolü vardır. Geç luteal fazda, düşük doz alkol, pregnanol seviyesini azaltır. Bu nedenle PMS de kadınların içki içmesi önemli bir risk faktörü olabilir.

PMS deki mastaljiden prolaktin yüksekliği sorumlu tutulmuştur. âdet siklusu luteal fazındaki östrojen/pregesteron seviyesi ile vazodilatasyon, artmış endotelial nitrik oksit (NO) salınımına bağlıdır. NO artışı ile PMS nin sistemik etkileri görülebilir. Obezite ve insülin rezistansının PMS için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Diyetle düşük kalsiyum alımı ve düşük vitamin D3 seviyesi obezite ile birlikte olursa PMS için risk meydana getirir.

PMS belirtileri adolesanlarda 14 yaşında veya ilk adetten 2 yıl sonra başlamaktadır. Annelerinde PMS olanlarda %70; annesi PMS olmayanların da % 37 PMS görüldüğünü gösteren yayınlar bulunmaktadır.

PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder-Premenstrual Disforik Bozukluk): Özellikle psikolojik semptomların üstün olduğu PMS için kullanılan bir terimdir.

Belirtileri: Belirgin olarak depresif duygu hali, ilgi azlığı, konsantrasyon güçlüğü, enerji eksikliği, uykusuzluk veya aşırı uyuma, aşırı yemek arzusu, meme hassasiyeti, meme şişkinliği, baş ağrıları, eklem veya kas ağrıları, mide ağrıları ve sırt ağrıları gibi diğer fiziksel semptomlar, ödem, kilo alma, karında şişkinlik hissi olabilir.

2.3.4. Mastalji

Mastalji veya meme ağrısı, yaygın görülen fakat nedeni tam olarak anlaşılamamış ve uygun tedavisi tam olarak yapılamayan bir durumdur. Günlük aktiviteyi ve yaşam kalitesini bozacak kadar ağır seyredebilmektedir.

Meme ağrıları, siklik mastalji, non siklik mastalji, meme dışı nedenlerle oluşan ağrı şeklinde üç başlık altında incelenebilir.

Konumuz ile ilgili olan siklik mastaljidir. Bu konuda kısa bir bilgi verilecektir.

Siklik mastalji: Genellikle menopoz öncesi oluşan âdet siklusu ile ilişkili meme ağrısıdır.

Siklik meme ağrısı, PMS ve PMDD semptomlarının da bir parçasıdır ve onlarla yakın ilişkilidir. Meme semptomları olan kadınlarda, luteal faz semptomları, sıvı retansiyonu, negatif duygu durumu, konsantrasyon güçlüğü, davranış değişikliklerine daha sık rastlanılmaktadır.

2.3.5. Hiperprolaktinemi

Prolaktin hormonu hipofiz bezindeki laktotrop hücreler tarafından salınmaktadır. Hiperprolaktinemi basitce, plazma prolaktin seviyesinin normalin üzerinde olmasıdır. Süt salınımı ile birlikte menstrual bozukluklar, infertilite ve hipofiz tümörleri görülebilir.

2.3.6. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılan endokrin hastalıklardan birisidir.

PKOS, hiperandrojenizm, insulin rezistansı ve kronik anovulasyonla karakterizedir. PKOS da hirsutizm, amenore ve obezitede görülebilir.

Overlerde polikistik follikül görünümü, folliküllerin baskın folliküle ulaşamaması yani olgunlaşamaması nedeni ile olmaktadır. Multipl folliküllerin ürettiği aşırı miktardaki östrojen FSH salınımını inhibe ederek follikül gelişmesini önlemektedir.

2.3.7. Perimenopoz – Menopoz

Perimenopoz: Âdetin kesilmesinden önceki geçiş dönemini ve sonraki bir yılı içine alan süreçtir. Perimenopoz döneminde sikluslar düzensizdir ve çoğunlukla ovul üretimi sona erer, âdetlerin tamamen kesilmesi ile sonuçlanır.

Menopoz: Yunanca men(ay) ve pausis(ara verme) kelimelerinden türetilmiş kelimedir. Menopoz, 40 yaşından sonra başka patolojik neden olmaksızın 6-12 aylık aralıksız amenore sonrası FSH artışı(>40 lu/mL) olması ve âdetin kalıcı kesilmesi olarak tanımlanmaktadır.

Klimakterium, ise yaklaşık 45 yaşında başlayıp 65 yaşına kadar devam eden 20 yıllık dönemdir. Menopoz ise klimakterium içinde bir yılı kapsayan bir dönem olarak kabul edilmektedir.

2.3.8. Tedaviler:

Daha önceki bölümlerde anlatılan rahatsızlık ve sendromların tedavisi ile ilgili çok kısa bilgiler bu başlık altında toplanmıştır. Bu bölümde klasik tedavide kullanılan ilaçlardan bahsedilecektir.

PMS Tedavisi:

Medikal tedaviye başlanılmadan önce yaşam biçiminin düzeltilmesi, stresin azaltılması belirtilerin iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Karbonhidrat içki ve kahve içilmesinin azaltılması gibi diyet tedbirleri alınmalıdır⁷⁰⁻⁷².

Klasik tedavi: Kalsiyum, magnezyum, vitamin B₆ kullanılabilmekte ayrıca belirtilerin ağırlığına göre GnRH analogları, SSRIs(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, Selektif Serotonin Geri-alım inhibitörleri), östrojenler, progesteron, spironolakton, danazol, oral kontraseptifler(OK) de verilebilmektedir^{65,73,71,72}.

Mastalji tedavisi:

Fiziksel tedbir olarak uygun sütyen giyilmesi, sıcak veya soğuk kompresler, gevşeme eğitimi, az yağlı diyet, kahve kısıtlamasının faydalı olduğu sanılmaktadır⁴.

Klasik tedavi: Basit analjezikler, oral kontraseptifler, medroksiprogesteron, danazol, gestrinon, dopamin agonistleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, gonadotropin releasing hormon agonistleri kullanılmaktadır⁴.

Hiperprolaktinemi tedavisi:

Klasik tedavide dopamin agonistleri bromokriptin kullanılmaktadır ⁷⁴.

PKOS tedavisi:

Öncelikle yaşam biçiminin düzenlenmesi gerekir. PKOS da tedavinin en önemli amacı kilo verilmesidir. Obez PKOS'lu kadınlara (günlük 350-450 kcal.) çok düşük kalorili diyet verilmesi ile serum SHBG(Seks hormon bağlayan globulin) iki kat artarken serum insulini rezistansı azalmaktadır⁶¹.

Fiziksel egzersiz, insülin rezistansının önlenmesinde ve tedavisinde önemlidir. İnsülin cevabını sürdürebilmek için düzenli fiziksel aktivite gereklidir ⁶¹.

Klasik tedavi: Antiandrojen tedavisi, metformin, oral kontraseptifler, CC(klomifen sitrat), gonadotropin, GnRh analogları tedavide kullanılabilmektedir.

Perimenopoz – menopoz tedavisi:

Klasik tedavi: progestinler, düşük doz kombine oral kontraseptifler, danazol, levonorgestrol içeren rahim-içi araç, SSRIs, lokal östrojen kullanılabilmektedir.

Anormal uterin kanaması olan endometriyal proliferasyon ve atipisiz hiperplazi varsa, temel tedavi progestinlerdir ⁷⁶.

Disfonksiyonel uterin kanamalarda ise sigara kullanmayan hanımlarda düşük doz kombine oral kontraseptiflerle tedaviye başlanılmalıdır. Ancak yaş ve obezite ile ilişkili olarak tromboemboli riski vardır. Kombine hormon kullanımında diğer bir seçenek, oral veya transdermal östrojen ile depomedroksiprogesteron asetat enjeksiyonudur⁷⁶.

Diğer bir tedavi şekli de her siklusun son 10-12 ci günlerinde oral progestinlerin kullanılmasıdır ⁷⁶.

Menorajisi olan perimenopozal kadınlarda 200 mg günde tek doz danazol kullanılabilirse de, hirsutizm, akne, kilo alımı, baş ağrısı, duymada azalma gibi yan etkiler olabilmektedir ⁷⁷.

Levonorgestrol içeren rahim-içi araç anormal uterin kanaması ve vazomotor semptomları olan perimenopozal kadınlarda kullanılmaktadır ⁷⁶.

Östrojen tedavisi atrofik vajinitte en büyük destektir. Sistemik veya lokal olarak uygulanabilir. Vaginal östrojen tedavisi libido için önemlidir. Lokal östrojenler sistemik östrojenlerden daha etkindirler ⁷⁶⁻⁷⁷.

Menopozda hormon yerine koyucu östrojen tedavileri gerekli olabilmekte ise de az da olsa malignansi riski vardır. Meme kanseri ile endojen östrojen hormonu arasında pozitif ilişki olduğu tahmin edilmektedir. Tabii östrojenik maddelerin kullanılması ile bu riskin önlenileceği ileri sürülmektedir ³⁻⁷⁸.

2.4. Etki ve kullanılış

Vitex agnus castus,’un etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bölümde bu çalışmalardan önemli olan invivo, invitro ve bilhassa klinik çalışmalar derlenmiştir.

2.4.1. İnvivo deneyler

Farelerin prolaktin seviyelerini hızlı bir şekilde artırmak için fareler 30 sn eter buharına maruz bırakılır. IV olarak VAC ekstresi taşıyan serum fizyolojik verilmiş farelere eter buharları tatbik edildiğinde, sadece serum fizyolojik verilenlere göre prolaktin seviyelerinde belirgin olarak azalma görülmüştür ⁷⁹.

Bursa civarında yetişen VAC bitkisinin meyvelerinin etanol ekstraktının tavşan kırık modelinde, kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında meydana getirilen sağ tibia kırığına VAC ekstresinin IV olarak tatbikinin kontrol grubu ile mukayesesi yapılmıştır. Kırık iyileşmesi

radıyografık olarak incelendiğinde VAC ekstresi uygulanan hayvanlarda 7. günde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, buna mukabil 25. günde herhangi bir farklılık görölmemiştir²³.

VAC'un prolaktin salınımına supresyon etkisini araştırmak için primer sıçan hipofiz hücre kültürleri ile deneyler yapılmıştır. Bu çalışmada VAC'un etanolik ekstresi kullanılmıştır.

Deney için Sprague-Dawley sıçanlarından elde edilen hipofiz bezlerinin primer hücre kültürleri ve Bieglmayer, Spona, Schoder'in uyguladığı yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla VAC ekstresinin prolaktin konsantrasyonunu bazal şartlarda ve TRH stimölasyonu altında ölçölümüş. Bazal koşullarda olduğu gibi, TRH tarafından da stimölle edildiğı zaman da prolaktin sekresyonunun, belirgin inhibisyonu görölümüş. VAC ekstresinin prolaktin inhibisyonu etkisini sentetik dopamin agonistleri ile karşılaştırmak için "Lisuride" ile deney yapılmış. Maksimal TRH stimölasyonunda Lisurid ilâvesi ile üç kat daha fazla PRL inhibisyonu görölümüştür. Stimölle edilmiş PRL nin VAC ekstresi ile inhibisyonu, TRH ile stimölle edilmiş kontrol grubundan belirgin olarak farklı olarak tesbit edilmiştir. Yukarıdaki bulgulara dayanarak araştırmacılar VAC ekstresini hafif hiperprolaktineminin tedavisinde etkili bir bitkisel ilaç olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹².

VAC meyvelerinin %60 lık etanolle hazırlanan ekstraktı liyofilize edilmiş ve ekstrenin LH ve FSH salınımına etkisini araştırmak için fare hipofiz kültürleri kullanılmıştır. VAC preperatlarının dopamin agonistleri gibi davranan bileşiklerinin prolaktin inhibitör etkisini belirlemek için korpus striatum (beyin sapı üst kısmında telensefelonun bir parçası) membran DA reseptör bağlama deneyi yapılmıştır. Deney sonuçları değerlendirildiğinde VAC meyve ekstresinde bulunan maddelerin D₂ reseptörlerini bağlayabilme özelliğı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu da VAC'un tedavide premenstruel mastaljide kullanılışını açıklayan bir husus olarak değerlendirilmiştir¹⁴.

Almanyada 2009 yılında Bionorica firmasının BNO 1095 kodlu VAC ekstresi ile (bu ekstre Agnucaston adlı preperatin

hazırlanmasında kullanılmaktadır). Erkek sıçanlarda osteoporoz üzerine etkisinin araştırıldığı bir araştırma yapılmıştır ²⁴.

Bu çalışmada 3 aylık Sprague-Dawley sıçanları 12 hafta süre ile kullanılmıştır. Sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır: Soya taşımayan gıda, östradiol, testosteron, değişik konsantrasyonlarda VAC ekstresi verilen hayvanlar ve kontrol grupları ²⁴.

Hayvanların tibia metafizi biyomekanik ve histomorfolojik olarak incelenmiştir. VAC ekstresinin yüksek konsantrasyonda verildiği grupta biyomekanik değerler östradiol ve kontrol grupuna nazaran %87 daha fazla bulunmuştur. Testosteron grubunda ise biyomekanik özellikler çok zayıf bulunmuştur ²⁴.

VAC ve kontrol grubunun kortikal kemik parametreleri birbirine benzerken östradiol ve testosteron grubunda azalma meydana gelmiştir. Yüksek konsantrasyondaki VAC ekstresi ile beslenen grupta, östradiol desteği ile karşılaştırılınca, trabeküler kemik sahası %88.4e, trabeküler sayı %80.7 ye ve trabeküler nod sayısı %66.9 olmuştur. VAC'ekstresinin erkeklerde osteoporozdan korunma etkisinin olabileceği ve kortikal kemik gibi trabeküler kemikleri de koruyabileceği ve HRT (hormone replacement therapy) nin güvenilir bir alternatifi olabileceği araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir ²⁴.

2.4.2. İn vitro deneyler

VAC lipofilik fraksiyonundan izole edilen diterpenlerin dopaminerjik etkiye sahip olduğu ve prolaktin salgısını inhibe ettiği de bazı çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır.

İnsan rekombinant D₂ reseptörü kullanılan bir deneyde, rotundifuran ve 6β,7β-diasetoksi-13-hidroksi-labda-8,14-dienin (ekstrede en yüksek konsantrasyonda bulunan diterpenler), daha az miktarda bulunan diğer üç diterpene (daha fazla dopaminerjik aktivitesi) dopaminerjik aktiviteleri hemen hemen eşit, fakat molar düzeyde daha yüksek bir dopaminerjik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Fare hipofiz

kültürlerinden prolaktin salınımı rotundifuran konsantrasyonuna bağlı olarak inhibe edilmektedir. Bu etki 10^{-4} M'de, dopaminin 10^{-6} M'deki etkisine eşittir⁸⁰⁻⁸².

Farklı polaritedeki çözücülerle elde edilen çeşitli ekstrelerin fraksiyonlarının yanı sıra 5 etanolik VAC ekstresinde radyoligant bağlanma çalışmaları ve süperfüzyon deneyleri yoluyla incelenmiştir. 40 ve 70 mg/ml arasındaki ana ekstrelerin IC_{50} değerindeki dopamin D_2 ve opiyat reseptörleri için bağlanma inhibisyonu incelenmiştir. Histamin H_1 , benzodiazepin veya OFQ reseptörleri için hiçbir belirgin bağlanma mevcut olmadığı gibi serotonin (5-HT) taşıyıcısının bağlanma alanı için de söz konusu olmadığı tespit edilmiştir. Rotundifuran ve 6 β , 7 β -diasetoksi- 13-hidroksi-labda-8,14-dien gibi lipofilik diterpenler, dopamin D_2 reseptörlerinin bağlanmasını inhibe etmektedir. Kuvvetli D_2 reseptör antagonisti spiperonun, VAC ekstrenin etkisini antagonize etmesi; dopaminerjik etkinin D_2 reseptör aktivasyonu ile meydana gelebileceği fikrini vermektedir^{29,37}.

Farklı kökenli çeşitli (Arjantin, Türkiye ve Hırvatistan) VAC ekstreleri ve izole edilen farklı maddelerinin μ -opioit ve dopamin D_2 reseptörlerine bağlanma kapasitelerinin araştırıldığı bir çalışmada; ekstreler μ -opiyat reseptörlerine IC_{50} değerinde 10-40 μ g/ml arasında orta derecede bağlanma göstermesine rağmen, dopamin D_2 reseptörlerine bağlanma ($IC_{50}>100$ μ g/ml) zayıf olarak tesbit edilmiştir. Maddeler tek tek incelendiğinde sadece rotundifuran μ -opiyat bağlanmayı 4 IC_{50} değerinde inhibe etmiş; diğerleri 10 μ g/ml konsantrasyonlarında dahi inhibisyon göstermiştir⁸³.

Homojenize dana striatumu ve 3H -spiroperidol ligand olarak kullanılarak; VAC sulu etanolik ekstresi ve izole edilen maddelerin dopaminerjik etkilerinin ve reseptör bağlamasının araştırıldığı bir çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır: VAC ekstresi dopamin D_2 reseptörlerine 1000 mg/ml konsantrasyonlarında 40-70 μ g/ml IC_{50} de afinite göstermiştir. Diterpenlerden rotundifuran (IC_{50} 45 μ g/ml) ve 6 β ,7 β -

diasetoksi-13-hidroksi-labda-8,14-dien (IC_{50} 79 µg/ml) de önemli etkileri görülmüştür ⁸⁴.

Striatumun küçük silindirik şekilli kısımları ³H-asetilkolin ile inkübe edilmiş, dokudan elektrik stimülasyonu ile serbest kalan asetilkolin, çevredeki ortamda serbest ³H-kolin ile teşhis ve tayin edilebilir. Bu esasa dayanan araştırmalarda, perfüzyon sıvısında bulunan VAC ekstresi konsantrasyona bağlı olarak asetilkolin salınımını (IC_{50} yaklaşık 30 µg/ml) inhibe etmektedir. VAC ekstresinin etkisi antidopaminerjik ligand spiroperidol veya antikolinerjik atropin ile kısmen elimine edilebilmektedir. Bu sonuçlar VAC ekstresinin dopaminerjik ve antikolinerjik etkileri beraberce gösterdiğini açıklayabileceği araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir ⁸⁴⁻⁸⁵.

VAC meyveleri metanol ile ekstre edilmiş kurutulmuş ve hekzan fraksiyonundan labdan tipi 2 diterpen (vitetrifolin B ve C), Rotundifuran, viteksilakton ve spatulenol adlı seskiterpenler izole edilmiştir. Diğer taraftan metanol ekstresinin etil asetat fraksiyonundan öpatorin, kastisin, penduletin, viteksin ve orientin de izole edilmiştir. Hekzan etil asetat ve metanol ekstraktlarında invitro antioksidan tayinler yapılmıştır.

VAC etanol ekstratı DPPH serbest radikal deneyinde bariz doza bağlı etki göstermiş. Metanol su fraksiyonu ise daha az, hekzan fazı ise hiçbir etki göstermemiştir. Etil asetat ekstraktında bulunan kastisin, viteksin ve orientin de antioksidan etki bakımından araştırılmış, sadece kastisinin lipid peroksidasyon inhibisyonu yapan bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur ³⁴.

VAC toprak üstü kısımları metanol ile ekstre edildikten sonra ekstrakt uçurulmuş ve suda çözüldükten sonra hekzan, kloroform, etilasetat ve su ile ard arda ekstre edilmiştir. Daha sonra bu fraksiyonlar kolon kromatografisi ile silikajel kullanılarak fraksiyonlanmıştır. Kloroform fraksiyonunun fraksiyonlanması sonucu kastisin elde edilmiştir. Kastisin kullanılarak CL(chemiluminescence), kemotaksis, T hücre proliferasyonu

invitro deneyleri yapılmış. Deney sonuçlarının değerlendirilmesi sonucu, kastisinin prednizolon ile mukayese edilebilir bariz bir immünomodülatör etkiye sahip olduğu, ayrıca doza bağlı olarak kemotaksis ve fagozitozu bastırıcı bir etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Diğer taraftan kastisinin T hücrelerini aktive eden PHA üzerinde kuvvetli supressif etkiye sahip olduğu görülmüştür. Yukarıdaki açıklamaların ışığında araştırmacılar romatoid artrit, limfoma gibi enflamasyon ve immüno regülasyonla meydana gelen hastalıklar için kastisinin ilaç olarak kullanılabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir ⁵⁰.

Yaygın olarak kullanılan tıbbi bitkilerin tümorosit özelliklerinin invitro taramasının yapıldığı geniş bir çalışmada, VAC kullanılmıştır ve araştırmamanın bulguları en kuvvetli, ortadan kuvvetliye, orta, zayıftan ortaya ve zayıf olarak gruplandırılmıştır. VAC ekstresi en kuvvetli grup içinde bulunmaktadır. Araştırmada düşük dozlarda belirgin tümorosit etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan VAC ekstresi yan etkisi çok düşük olanlar içinde değerlendirilmiş ayrıca yan etkilerinin zayıf veya geri dönüşümlü olduğu, ilaçlarla geçimsizliğinin bulunmadığı belirtilmiştir ²⁶.

İsrailde yetişen VAC bitkisinin meyvelerinin etanol ekstresi ile yapılan sitotoksikite meme karsinomu (MCF-7), gastrik signet ring karsinom (KATO III), servikal karsinom(SKG-3a), kolon karsinomu (COLO 201), ve küçük hücreli akciğer karsinomu (Lu-134-A-H), over kanseri(SK-OV-3), fetal fibroblastlar(HE-21) insan uterus servikal fibroblastları (HCF) kültürlerine karşı olan etkileri incelenmiştir. HE-21 haricindeki hücrelerin büyüme hızı arttıkça değişik konsantrasyonlardaki VAC ekstraktının sitotoksik etkisinin de arttığı tesbit edilmiştir. VAC ekstresinin sitotoksik etkisinin apoptik veya hücrelerin apoptozise bağlı hücre ölümünün. VAC ekstresi tarafından intra sellüler oksidasyonun artmasına atfedilebileceği ve dolayısı ile hücrelerin apoptozis yolu ile öldüğü, VAC ekstresinin sitotoksik etkisinin hücre büyümesine etki yaptığı düşünülmektedir ¹⁶.

Daha önce VAC ekstresinin değişik insan kanser hücrelerine sitotoksik etkisini apoptozisin sebep olduğunu ortaya çıkaran araştırmacı

grup, bu olayın moleküler mekanizmasını da incelemiştir. VAC ekstresi, KATO-III hücreleri ile 18-24 saatlik inkübasyon periyodundan sonra KATO-III hücrelerinde DNA kırılmasına sebep olmuştur. Bu sonuçlar KATO-III hücrelerinde VAC'in sebep olduğu apoptosisi göstermektedir ve bu etki inkübasyon süresine ve VAC ekstresinin konsantrasyonuna da bağlı olduğu tesbit edilmiştir ¹⁸.

KATO-III hücrelerinin NAC (N-asetil-L-cistein) ile muamelesi VAC'in başlattığı DNA kırılmasını inhibe ettiği, nukleusdaki morfolojik değişikliklerin de NAC ile inhibe edilebileceği sonucuna varılmıştır ¹⁸.

KATO-III hücrelerinde VAC ekstresinin hem inkübasyon periyoduna ve hem de kullanılan meyve ekstresine bağlı olarak DNA kırılmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler nukleus morfolojisindeki değişiklikler ile beraber meydana geldiği ve NAC ilâvesi ile inhibe olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, KATO-III hücrelerinde VAC'in başlattığı apoptosisin, intasellüler oksidatif stres ile meydana geldiğini göstermektedir ¹⁸.

VAC'ın sitotoksik etkisinin flavonoidlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir ve müşterek etkinin saf maddelerin toplamından daha yüksek olarak tesbit edilmiştir ¹⁸.

Oksidatif stres ile VAC ekstresinin hücre ölümüne neden olup olmadığı, VAC ekstresinin ana bileşiği olan luteolinin hücre büyümesi üzerine etkisi İsrailli bir grup tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada İsrailde yetiştişen VAC'un olgun meyveleri etanolle ekstre edilmiş ve etanolik ekstre çalışmada kullanılmıştır. COLO 201 hücreleri ve KATO-III hücreleri ekstre veya luteolin ile inkübe edilmiş, kontrol grubunda DNA kırılması görülmezken, ekstre ile muamele edilen COLO 201 ve KATO-III hücrelerinde 24 veya 48 saat sonra DNA kırılması gösterilmiştir ²⁵.

COLO 201 hücrelerinde luteolinin indüklediği apoptozis görülmüş, KATO-III hücrelerinde ise görülmemiştir. Luteolin ve VAC ekstresininin farklı yollar ile bu hücrelerde apoptozisi başlattığı sonucuna varılmıştır.

VAC ekstresi ile muamele edilen KATO-III hücrelerine NAC ilâvesi ile hücre yaşayabilmesi belirgin olarak iyileşmiş (p 0.001). COLO 201 hücrelerinde ise hücre yaşayabilmesinde böyle bir düzelme görülmemiştir. Luteolin ile muamele edilmiş COLO 201 ve KATO-III hücrelerinde NAC hücre yaşayabilmesine etki etmemiştir. VAC ekstresi ile meydana gelen KATO-III hücrelerindeki DNA kırılması indüksiyonu, NAC ilâvesi ile inhibe edilmiştir. VAC ekstresi ve luteolin ile muamele edilmiş COLO 201 hücrelerinde ise inhibisyon görülmemiştir. Sonuçlar KATO-III deki hücre gelişmesinin NAC tarafından bastırılan oksidatif yollara bağlı olduğunu açıkça göstermektedir ²⁵.

VAC'un metanol ekstresinin rekombinant insan östrojen α ve β reseptörleri ile bağlanma meylinin incelendiği bir araştırmada, kompetitif bağlanma meyli IC₅₀ (%50 inhibitör) ye karşı 46 ve 64 μ g/ml olarak tesbit edilmiştir. İshikava hücre kültürleri ile (ER-pozitif endometriyal adenokarsinom hücre dizisi) ekstre 20 μ g/ml de zayıf bir östrojenik aktivite göstermiş, progesteron reseptör mRNA yı yükseltmiş ama alkalinfosfataz aktivitesini arttırmamıştır ⁸⁶.

Pakistan'da yetişen VAC toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi uçurulduktan sonra suda çözülmüş, petrol eteri ile ekstre edilerek defete edilmiş, elde edilen ekstrat fraksiyonlama çalışmalarında kullanılmıştır. Fraksiyonlamada CHCl₃, EtOAc ve butanol kullanılarak, artemetin(1), kastisin(2), 3,3'-dihidroksi-5,6,7,4'-tetrametoksi flavon(3), penduletin(4), metil 4-dihidroksibenzoat(5), p-hidroksibenzoik asit(6), metil 3,4-dihidroksibenzoat(7), 5-hidroksi-2-metoksbenzoik asit(8), vanillik asit(9) ve 3,4-dihidroksibenzoik asit(10) izole edilmiştir.

Herbadan izole edilen bu maddelerde antienflamatuvar aktivite ve lipoksigenaz inkübasyon deneyleri yapılmıştır. Taze insan nötrofilleri ile bileşiklerin antienflamatuvar aktivitesi modifiye Tan ve Berridge deneyi ile tayin edilmiştir. Bu deney suda fazla çözünebilir tetrazolium tuzunun(WST-1) nötrofillerde aktive görülebilmesi esasına

dayanır. Bu teknik aktive edilmiş nötrofillerdeki uyarılmış fagozitik aktiviteyi gösterir.

Yukarıda adı geçen bileşiklerden **6,7** ve onun belirgin, **2** ve dördün orta derecede antienflamatuar aktivitesi diğer taraftan **1,3,5,8** ve **9** nolu bileşiklerin hiç aktivite göstermediği tesbit edilmiştir. Lipoksigenaz inhibisyon deneyinde bileşik **2**, en kuvvetli aktiviteyi göstermiş. Bileşik **1**, belirgin olarak aktif ise de **6** ve **9** no lu bileşiklerin, orta derecede aktif. **3-5,7,8** ve **10** nolu bileşiklerin ise enzime karşı hiç aktivite göstermediği tespit edilmiştir ²⁷.

VAC meyvelerinin petrol eteri ile ya ından kurtarılmasından sonra metanol ile ekstre edilmesi sonucu elde edilen ekstrakt kurulu a kadar uçurulmuş ve bir ekstre elde edilmiştir. Bu ekstre BAYF yöntemi kullanılarak fraksiyonlanmış ve linoleik asit izole edilmiş. Hem metanol ekstresi hem de linoleik asit kullanılarak VAC meyvelerinin östrojenik etkisi invitro olarak tayin edilmiştir. VAC'ın metanol ekstresi hem ER  ve hem de ER  ya ba lanmıştır. ER+hormon-bağımlı T47D:A18 meme kanseri hücre dizileri tedavisinde ekstre ER  mRNA upregülasyonu göstermiştir. Ishikawa endometriyal kanser hücre dizilerinde progesteron reseptör (PR) mRNA yükselmiştir. Bununla birlikte VAC ekstresi, Ishikawa hücrelerinde östrojene ba lı alkalen fosfataz aktivitesi gösterememiştir. ER ba lanması BAYF kullanılarak, ekstredeki linoleik asitin östrojenik bileşik ile meydana geldiği görülmüştür. Sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometre kullanılarak linoleik asitin ER ba lamaya selektif afinitesi olduğu gösterilmiş. Linoleik asit ayrıca T47D:A18 hücrelerinde ER  mRNA yı, Ishikawa hücrelerinde PR yı da stimüle etti ise de Ishikawa hücrelerinde AP aktivitesini stimüle edememiştir. Bu veri, *V.agnus castus* meyvelerindeki linoleik asitin östrojen reseptörlerini ve östrojenle uyarılabilen bazı genlerde östrojen reseptörlerini ba layabildi ini göstermiştir ⁸⁷.

2.4.3. Klinik alışmalar

2.4.3.1. Premenstrual sendrom(PMS)

Randomize,ift krl, karşılaştırmalı bir çalışmada PMS den şikyetci 18-45 yaşlarındaki kadınlar, 3 menstrüal siklus boyunca VAC'un etanol ekstresi (günlük 40 mg droğa tekabül eden), piridoksin klorür (2x100mg siklusun 16-35 ci günlerinde); plasebo (sadece 1-15 günlerinde) şeklindeki gruplarla tedaviye alınmıştır. Tedaviye 127 (61 hasta VAC grubunda, 66 hasta ise pridoksin grubunda) hasta ile başlanılmış, Tedaviye cevap, esas olarak premenstrual tension skalası (PMTS) ile değerlendirilmiştir. İkincil belirtiler 6 tipik PMS şikâyeti sınıflandırması ve CGI (Clinical Global Impression) leği kullanmıştır. Tedavi sonrasında, VAC grubunda ortalama PMTS skorları 15.2 den 5.1e azalırken, pridoksin grubunda da 11.9 dan 5.1 e düşmüştür. %95 güvenilirlikle gruplar arasında belirgin fark görülememiştir. Tipik şikyetlerde belirgin olarak düzelme VAC grubunda görülmüştür. CGI sonuçları VAC grubunda %77.1, pridoksin grubunda %60.1 düzelme göstermiştir. Premenstruel sendromda iki tip tedavinin de eşit olarak etkin olduğu kanısına varılmıştır

88

Çift krl, randomize, plasebo kontrollü alışma PMSden şikâyetleri olan 170 kadın da yapılmıştır (86 ilaçlı ve 84  plasebo). DSM-III-R ile uyum tanısı konulanlar 20 mg VAC ekstresi (6-12:1;%60 etanol) veya plasebo günlük  siklus boyunca günlük tedavi edilmiştir ⁸⁹.

Shellemborg'in bu çalışmasında,⁸⁹ VAC ekstresi ZE 440 (%60 etanollü ile ekstresi oran 6:12:1) kastisin üzerinden standardize edilmiştir. Araştırma hekimler arasında yapılmıştır. İyileşme 6 semptomun (Huzursuzluk, mood değişiklikleri, sinirlilik, başağrısı, şişkinlik gibi diğer menstrual değişiklikler) kişisel olarak beraberce değerlendirilmesi. ile yapılmıştır. Araştırma grubunda belirgin olarak plasebo grubundan daha fazla iyileşme görülmüştür (p<0.001). CGI skalası kullanılarak yapılan hekimlerin değerlendirme, araştırma grubunda belirgin olarak üstün (p 0.001) ve cevap oranı (cevap kişisel semptomların %50 veya daha

fazla azalma göstermesi) VAC grubunda %52 iken plasebo grubunda %24 olmuştur.⁷¹ VAC grubunda kendiliğinden ayrılan dört minör AE(advers etki) bildirilirken ve plasebo grubunda üç tane bildirilmiştir ⁸⁹.

Çok merkezli bir çalışma, 1634 PMSli kadın üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada, her biri 1.6-3.0 mg ekstre (6.7-12.5:1) 20 mg meyveye tekabül eden, günde 2 kapsül verilmiştir. 3 siklusk tedavi periyodundan sonra %93 ü depresyon, anksiyete, aşırı iştah ve hiperhidrasyon gibi şikâyetlerinin kesildiğini veya azaldığını belirtmişler. Hekimlerin %85 i iyi veya çok iyi olan bir klinik tablo tespit ettiklerini belirtmişlerdir ve hastaların %81i tedaviden sonra kendi durumlarını “çok iyi” veya “daha iyi” olarak belirtmişlerdir. Mastaljinin sıklık ve şiddet analizleri, bu şikâyetin 3 ay sonra da daha az şiddetli olarak devam ettiğini göstermiştir ⁹⁰.

İki ucu açık bir çalışma verileri⁹² ve üç Pazar sonrası araştırma çalışmasında, premenstrual semptomlu hastalar, çeşitli VAC preparatlarının tedavilerinden pozitif etkiler gördüklerini belirtmişlerdir ^{65,72,92}.

Atmaca ve ark. ait çalışmada ¹⁷, VAC ekstresi değişken dozlu fluoksetin (20-40 mg/gün aralığında) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ekstrenin yapısı ve madde miktarları hakkında bilgi bulunmamaktadır. Her iki tedavi de PMDD üzerinde benzer bir etkinlik göstermişse de, fluoksetin fizyolojik semptomlar üzerinde daha etkiliyken VAC fiziksel semptomları azaltmıştır. 17 hastada AE bildirilmiştir (VAC:n = 9; fluoksetin: n = 8); grupların ikisinde de mide bulantısı ve baş ağrısı olduğu belirtilmiştir.

Hem He ve ark., hem de Ma ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda⁹³ Çinli kadınlar incelenmiştir. Kadınlar tarafından kullanılan her bir VAC (BNO 1095) tableti, 4.0 mg VAC kuru etanol (%70) ekstresi (40 mg bitkiye tekabül eden) içermektedir ve bu Agnucaston® ve Cyclodynon® ile aynıdır.

Perimenopozal kadınların katıldığı çalışmada, her iki grupta eşit AE (19 hasta) bildirilmiştir, en sık görüleni baş ağrısıdır. Doğurganlık

çağındaki kadınların katıldığı çalışmada ise yalnızca adetlerin uzaması tedavi grubunda AE olarak bildirilmiştir⁹³.

Tablo 8: PMS veya PMDD tedavisi için VAC tedavisinin değerlendirilmesi

Yöntem/literatur no	Bitkisel tedavinin tedavi süresi, dozu	Denek sayısı ve dahil etme ölçütü	Tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi	Yorumlar
Çift-kör, randomize, kontrollü vs fluoksetin / 17	VAC 8 Hafta Doz: 20-40 mg/gün	N: 42/39 Yaş: 24-25 Teşhis: DSM-IV OC kullanıcısı: hayır	DSR, HRSD, CGI-SI, CGI-I	Yanıt verenler (> %50 iyileşme) VAC (%58) ve Fluoksetin (%68) gruplarında benzerlik göstermekte
Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü /89	VAC 3 siklus Doz: 20 mg/gün	N: 178/170 Yaş: ≥18, ortalama yaş 36 Teşhis: DSM III-R OC kullanıcısı: evet	Her siklusun başlangıcında 6 semptom kaydedilmiştir	3 global etki ögesine göre aktif tedavi plasebodan daha etkilidir (p < 0,001)
Prospektif, randomize vs bromokriptin /94	VAC 3 ay Doz: 40 mg/gün	N: 80/80 Yaş: belirtilmemiş Teşhis: mastalji ve hafif hiperprolaktinemi OC kullanıcısı: belirtilmemiş N: 2500/600 Yaş: belirtilmemiş	Semptom puanlaması tanımlanmamıştır	Hem VAC hem de bromokriptin semptomları iyileştirmiştir (p < 0,00001)
Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü /11	VAC 3 siklus Doz: 300 mg/gün	Teşhis: MDQ'ya bağlı PMS -hastanın kendi teşhisi OC kullanıcısı: belirtilmemiş	MDQ	VAC semptomları plaseboyla eşit olarak iyileştirmiştir
Çift-kör, randomize, kontrollü vs B6 vitamini /95	VAC 3 siklus Doz: 3.5-4.2 mg/gün	N: 175/105 Yaş: 18-45 Teşhis: PMTS OC kullanıcısı: hayır	PMTS, CGI	VAC ve B6 ile tedavi PMTS puanını 15,2'den 5,1'e (% 47,4) ve 11,9'dan 5,1'e (-%48) düşürmüştür. Benzer data CGI ölçeğinin kullanılmasıyla da elde edilmiştir.
Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü /96	VAC 3 siklus Doz: 32.4 mg/gün	N: 100/86 Yaş: 18-45 Teşhis: hastaların döngüsel mastaljiden yakınması gerekmekte OC kullanıcısı: evet	VAS PMDS VE PMTS	VAC için VAS puanlarının farkı plasebonunkinden önemli ölçüde daha büyüktür (p= 0,018)
Prospective, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü /93	VAC 3 siklus Doz: 40 mg/gün	N: 217/202 Yaş: 18-45 Teşhis: PMTS ve PMSD Çin versiyonu OC kullanıcısı: hayır		VAC'iniyileştirme etkisi plasebodan önemli ölçüde daha fazladır.(p 0.0001)
Prospective, randomize, çift kör, plasebo kontrollü /97	VAC 3 siklus Doz: 40 mg/gün	N: 67/64 Yaş: 21-44 Teşhis: PMTS ve PMSD Çin versiyonu OC kullanıcısı: hayır	PMSD VE PMTS	VAC'iniyileştirme etkisi plasebodan önemli ölçüde farklıdır.(p 0.0001)

Tablo 8 açıklaması:

VAC:vıtex agnus castus; DSM-IV: Diagnostic and Staistical Manual of Mental Disorders;DSM III-R:Diagnostic and Staistical Manual of Mental Disorders III revisited;DSR:daily symptom reports; HRSD:Hamilton rating scala for depression; CGI-SI:clinical globalimpression scale; CGI-I:clinical global improvement; OC:oral contraceptives; MDQ:menstrual distress questionnaire; PMS:premenstrual syndrome; PMTS: premenstrual tension syndrome scale; PMSD: premenstrual syndrome diary; VAS:visual analogue scale. RCT:randomized controlled trial.

Propping ve arkadaşlarının 314 kadın-doğum mütehassısı kanalıyla 1991 yılında yaptıkları çok merkezli araştırmada, 1592 korpus luteum disfonksiyonu, premenstrual sendrom, menopozal semptomlar, uterin myomlar ve benzeri hastalıkları olan kişiler, “Agnolyt” ile tedaviye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 32.9 ± 11.6 , 234’ünün %3 ünde enfeksiyon, %2.3’ünde tiroit hastalıkları, %2.2 sinde venöz hastalıklar, %1.4 inde hipertansiyon, %1.3 inde ise obesite mevcuttur. 173(%10.9) hasta ise, Agnolyt beraberinde sözü edilen hastalıklarla ilgili gerekli ilaçlarda kullanmaktaydı. 1389 hastadan alınan ayrıntılı bilgi ile ilk iyileşme bulguları ortalama 8.1 ± 9.5 haftada başlamış. Tedavi süresi 6 ay olarak planlanmış. 173 kişi semptomları tamamen geçtiği için tedaviyi kesmiş, 87 (%5.5) kişi tedaviyi etkin bulmadıkları için bırakmıştır. O zamana kadar gebe kalamayan 145 hastadan 56’sı (%38.6) gebe kalmış. 39 hastada yan etkiler görülmüştür. Hekimler vakaların %90 nında tedavinin iyi veya tatmin edici olduğunu; sadece %6.5 oranında şikâyetlerin geçmediğini; %33 ünün şikâyetlerinin tamamen geçtiğini; %51 vakada da semptomların azaldığını bildirmişlerdir ⁹.

Turner ve arkadaşları, 1999 yılında 300 mg lık VAC tabletleri ile soya fasulyesini çift körlü randomize kontrollü olarak karşılaştırmışlardır. 600 PMS li kadınla başlanılan araştırma 217 kişi (105 VAC, 112 plasebo) ile tamamlanmıştır. VAC ve plasebo arasında sadece huzursuzluk veya gerginlik hissi semptomunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Aynı şekilde sıvı retansiyonu hissi, gruplar arasında farklılık gösteriyorsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Her iki tedavide de belirgin iyileşme ilk siklusun sonunda başlayıp ve iki siklus devam etmiştir ¹¹.

Welte ve arkadaşları, “Agnolyt” ile 551 adet düzensizliği problemleri ve PMS u olan kişilerde araştırma yapmışlardır. İlaç sabahları günde bir kez 40 damla, siklus günlerine bağlı olmaksızın verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 34 olarak bulunmuştur. Hastaların %36.8 başka ilaçlar da kullanmakta (%31.5 i oral kontraseptifler). Hastaların yarısı

ortalama 4 siklus tedavi edilmiş. İlaç 57(%10.3) vakada yarar sağlamamıştır. %34.9 unda ise ilk 4 haftada; %83.5 unda 12 haftada iyileşme görülmüştür. Sadece %11 oranında şikâyetler hafifleden devam etmiştir. Hastaların (%5) inde kişide yan etkiler görülmüştür. Tanı konulamamış infertilitesi olan 33 hastadan 14 (%42.4) ü gebe kalmıştır. Sonuç olarak gebe kalamayan kadınlarda diğer tedavilere geçmeden önce VAC kullanılmasının uygun olabileceği sonucuna varılmıştır ¹³.

2000 yılında Berger ve arkadaşları; prospektif, çok merkezli araştırma ile 50 PMS li kadın üzerinde Ze 440 (VAC ekstresi) in etkisini araştırmışlardır. Hastalara günde bir tablet (20 mg) Ze 440 üç siklus boyunca verilmiştir. Araştırmayı 43 kişi tamamlamış. 13 hasta oral kontraseptif kullanmaktaydı. Araştırma süresi tedaviden önce 2, tedavi süresi boyunca üç, tedaviden sonra üç olmak üzere toplam sekiz menstrual siklus olarak tesbit edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 31.3 ± 7.7 . Tedavi sonunda şikâyetler %42.5 oranında azalmış ($p < 0.001$). Bu düzelme, tedavi kesildikten sonra devam etmemiş, tedricen azalmıştır. Yine de tedavi sonrası dönemde, tedavi öncesinden %20 daha az PMS ile ilgili şikâyetler olmuştur ($p < 0.001$). 43 hastanın 20'si şikâyetlerinin %50 ve daha fazla azaldığını belirtmiştir. Oral kontraseptif kullanımı hem tedavi periyodunda ($p < 0.5$) ve hem de tedavi sonrası periyodda ($p < 0.5$) sonuçları etkilememiştir ¹⁵.

Prilepskaya ve arkadaşları prospektif, açık uçlu, kontrolsüz, tek merkezli bir çalışmayı 121 PMS li kadın üzerinde yapmışlardır. Hastalara 40 mg. VAC ekstresi verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 29.7. Araştırma 109 kişi ile tamamlanmış. Hastaların % 67.8 i üçüncü siklusda tedaviye cevap vermiştir. Çok hafif yan etkiler (çoğunluğu karın ağrısı ve baş ağrısı) görülmüştür. Bu yan etkilerin çoğunluğu PMS ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Araştırmadan çekilen 12 kadından yedisinde kaşıntı ve diğer dermatolojik bulgular mevcuttu. Araştırmacılar VAC ekstresinin, en az SSRIs, sentetik dopaminerjikler veya nörolojik ilaçlar

kadar etkin olduğunu; güvenlik ve tolerabilitesinin onlardan daha iyi olduğu kanaatine varmışlardır ¹⁹.

Gregl'in 825 mastaljili kadında, "Mastodynon" damla ile yaptığı çalışmada, üç tedavi siklusundan sonra 465 kadının (%56.4) semptomlarının tamamen düzeldiği görülmüştür. 198 kadının (%24.0) ise belirgin olarak semptomları azalmıştır. Tedavide başarı oranı %80 olarak tespit edilmiştir. Semptomları tamamen düzelen kadınlara tedavi kesildikten sonrada uzun süre tedavi gerekmemiştir. 465 kadının 86 sında (%18.5) belli bir zaman sonra şikâyetler tekrar başlamış ve tekrar tedaviye başlanılmıştır ².

Wuttke ve arkadaşları, randomize plasebo kontrollü ve çift körlü bir araştırma yapmışlardır. Araştırmada en az 3 siklus boyunca ve son siklusda en az 3 gün mastaljisi olan 104 hasta kullanılmış, bu hastaların 34'üne "Mastodynon" (VAC solusyonu), 32'ine "MA1025E1" (VAC tablet), 38'ine de plasebo verilmiş. Çalışma 3 siklus devam etmiş ve kadınlar meme ağrısı yoğunluklarını VAS ölçülerine göre kendileri değerlendirmişlerdir. Tedavinin sonunda ağrı şiddetindeki ortalama fark, Mastodynon grubunda 36.5mm, tablet grubunda 36.7 mm ve plasebo grubunda 20.8 mm olmuştur. Tedavinin ilk siklusunda VAS skorundaki azalma solusyon grubunda belirgin olarak diğerlerinden fazla olmuş, tedavinin sonucunda ise solusyon ve tablet gruplarının etkinliği birbirine yakın plasebodan oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Tedavi sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında, abdominal şikâyetler, ödem eğilimi, baş ağrısı, emosyonel şikâyetler gibi tedaviden önce var olan premenstrual semptomları daha az sıklıkla bildirmişlerdir. Tedavinin progesteron, FSH ve LH değerlerine etkisi olmamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında solusyon ve tablet grubunda östradiol seviyesi oldukça düşük olarak bulunmuştur ⁹⁸.

Gorkow'un 34 hiperprolaktinematik kadın üzerinde yaptığı çalışmada 34 hiperprolaktinematik kadına "Agnucaston tablet" günde bir kez bir ay süresince verilmiş. 27 vakada (%80) belirgin olarak prolaktin

seviyesi düşerken, 15 kadında (%44) normal seviyede veya hafif derecede yüksek kalmıştır. 6 kadın tedaviye cevap vermezken 1 kadında da prolaktin hafifce yükselmiştir ².

Lucks ve arkadaşları iki çeşit VAC yağı (yaprak yağı ve meyve uçucu yağları) kullanarak 33 perimenopozal kadında araştırma yapmışlar. Bu çalışmada kullanılan VAC yaprak yağı, meyve yağından daha fazla oranda α -pinen, 1,8-sineol ve β -farnesen; meyve yağı ise yaprak yağından daha fazla oranda sabinen ihtiva etmektedir ⁹⁹.

Çalışma bir aromaterapi uygulamasıdır. VAC uçucu yağlarının menapoz şikâyetlerini giderici amaçla kullanıldığı tek çalışma olması bakımından derlememize alınmıştır.

15 kadın 5 ml meyve yağını, 18 kadın 5 ml yaprak yağını üç ay süre ile kullanmıştır. 23 kadın araştırmayı tamamlamıştır. Yaprak yağı kullananlar menopozal şikâyetlerinin çoğunluğunun düzeldiğini bildirmişlerdir. Meyve yağı kullananlar ise sadece sıcak basmaları, gece terlemeleri, vaginal kuruluk ve uykusuzluk gibi semptomlarının düzeldiğini bildirdirmişlerdir. Her iki yağ da menopozal yakınmalarda etkin ise de yaprak yağının daha etkili olduğu bulunmuştur ⁹⁹.

Lucks yukarıdaki araştırmaya ilâvede bulunmak amacı ile; 52 menopozal ve perimenopozal semptomları olan kadınlara, farklı 12 sağlık çalışanı ile diğer bir çalışma yapmıştır. Araştırmaya katılanlar, günde bir kez 2.5 ml kremi (yaprak ve meyvelerden elde edilen uçucu yağı %1.5 oranında taşıyan krem) dermal olarak haftanın 5-7 günü 3 ay boyunca kullanılmıştır. Araştırmaya katılanların yaşı 38-73 arasında. %33 ana iyileşme, %36 orta derecede iyileşme ve %23.5 semptomlarının kötüleştiğini belirtmiştir. İstenilmeyen yan etkiler genellikle perimenopozal grupta olmuştur. Yan etkiler genellikle ilaca başlandıktan 3-5 gün içinde emosyonel semptomlar, kontrol edilemeyen ağlama krizleri, oryantasyon bozukluğu ve laterji şeklinde görülmüştür ¹⁰⁰.

VAC kullanımı ile progesteron seviyesinin arttığı, oral kontraseptifler eğer VAC ile kullanılırlarsa etkinliklerinin azaldığı, nöroleptik ilaçların VAC etkinliğini azalttığı veya bloke ettiği tesbit edilmiştir¹⁰⁰.

Propping ve arkadaşları 21 infertil, tiroit ve prolaktin seviyeleri normal, siklusun 20. gününde progesteron seviyesi 7.5-12 mg arasında olan, korpus luteum yetmezliği olan, üreme çağındaki kadınlarda “Agnolyt”in etkisini incelemişlerdir. İlâve ilaç olmaksızın Agnolyt damla en az üç ay süreli olmak üzere günlük 40 damla verilmiştir.

Tedavi sonucunda progesteron seviyesi 2 unite yükselmiş (başarı), hastaların 13’ü tedavi edilmiştir. Bunlardan ikisi hamile kalmış, 11 hastanın serum progesteron değerleri luteal fazda belirgin olarak yükselmiştir. Bu sonuçlara göre hafif derecedeki ovulasyon bozukluklarında Agnolyt’in kullanılması uygun bulunmuştur.¹⁰¹

Gerhard ve arkadaşları “Mastodynon”un fertilité sorunları olan 96 hastada prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift körlü çalışma ile araştırmışlardır. Kadınlardan 38’inde sekonder amenore, 31’inde luteal yetmezlik, 27’sinde idiopatik infertilite bulunmakta. 3 aylık araştırma periyodunda, günlük 2 kez 30 damla Mastodynon veya plasebo verilmiştir. Araştırma süresince 15 kadın gebe kalmış, bunların 7’si amenoreli (5’i araştırma ikisi plasebo), 4’ü idiopatik infertilite (2’si araştırma 2’si plasebo), 4’ü luteal yetmezlik (3’ü araştırma, biri plasebo) grubu. Yani araştırma grubunda 2 kat daha fazla gebelik oluşmuştur. 15 gebelikten dördü düşük ile sonuçlanmıştır. Düşüklerin hepsi de araştırma grubunda olmuştur. Sonuç olarak sekonder amenoreli ve luteal yetmezliği olan hastalarda Mastodyn’in 3-6 aylık tedavi süreleriyle tavsiye edilebileceği kanaatine varılmıştır¹⁰².

2.4.3.2.Siklus bozuklukları

Randomize, çift-körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada, latent hiperprolaktinemiye bağlı luteal faz kusuru olan 52 kadına (19-42 yaşları arasında) 3 ay boyunca 20 mg VAC ekstresi (%50-70 etanol) veya

plasebo verilerek günlük tedavi uygulanmıştır. Değerlendirme ilaç verilen 17 ve plasebo verilen 20 hastadan elde edilen veriler üzerinde yapılmıştır. Tedaviden önce yetersiz (başka bir deyişle çok kısa) olan luteal fazlar (sırasıyla ilaç alan grup ve plasebo grubunda 5,5 ve 3,4 gün) VAC grubunda önemli ölçüde uzayarak 10,5 gün olmuştur ($p<0,005$) ve başlangıçta uzamış olan foliküler fazlar bu duruma bağlı olarak kısaldığından siklus boyunca süre açısından bir etkilenme olmamıştır. Plasebo grubunda ise herhangi bir değişiklik görülmemiştir. VAC ile yapılan tedavide mid-leutal dönemde progesteron ve östradiol seviyeleri dikkate değer ölçüde yükselmiştir. Buna bağlı olarak plasebo ile karşılaştırıldığında $p<0,001$ ve $p<0,05$ bulunmuştur. VAC grubunda mid-foliküler faz süresince salgılanabilir hipofiz bezi prolaktin rezervinde dikkate değer ölçüde meydana gelen düşüş ($p<0,001$) bozulmuş yumurtalık fonksiyonunun iyileşmesi veya normale dönmesi için yeterli olarak kabul edilmiştir. Plasebo grubunda herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca, ilaç verilen grupta başlangıçta PMS şikâyeti olan 9 kadından yalnızca 2'si 3 aylık tedavinin ardından şikâyetlerini dile getirmiştir. Bu sayı plasebo grubunda 13 kadından 11'i olarak belirtilmiştir ($p<0,05$). İlaç verilen gruptan 2 kadın ise hamile kalmıştır ¹⁰.

Korpus luteum yetersizliği olan 45 kadın üzerinde yapılan bir açık çalışmada, hastalar 3 menstrual siklus dönemini kapsayan zaman aralığı içerisinde VAC sıvı preparatı (günlük doz yaklaşık 30 mg droğa tekabül eden) ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmaya yalnızca mid-luteal progesteron oranları 12 ng/ml değerinde olanlar ve normal prolaktin seviyesine sahip olanlar dahil edilmiştir. Tedavinin sonunda 7 kadın (%15) hamile kalmış ve 25 kadının progesteron oranları 12 ng/ml değerinin üzerine çıkmıştır. Bununla beraber diğer 7 kadında farkedilir ölçüde bir artış olmuş ancak değerler yine de 12 ng/ml değerinin altında kalmıştır ¹⁰³.

2.4.4.Etki mekanizması

Vitex agnus castus'un (VAC) etki mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, korpus luteum benzeri etkiler gösterdiği bilinmektedir.⁸⁹ Ayrıca, önemli bir etkisinin prolaktin salınışı üzerine olduğu düşünülmektedir. VAC ekstresinin, sıçan hipofiz hücrelerinde bazal ve TRH (tirotropin salgılayıcı hormon) ile uyarılmış prolaktin salınışını engellediği gösterilmiştir¹². Prolaktin inhibisyonunun, hipofizdeki D2 reseptörlerine bağlanmak sureti ile meydana gelen bir dopaminerjik etkinin ikincil olduğu belirtilmektedir¹⁴. İnsan çalışmalarında, VAC uygulanan kadınlarda serum prolaktin değerlerinde anlamlı azalmalar tesbit edilmiştir^{10,31}. Dopaminerjik etkiyi VAC bitkisinden izole edilen diterpen türevi klerodadiyenol'lerin sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır³. VAC preparatlarının prolaktin seviyelerini azaltması, premenstrual sendrom (PMS), siklik mastodini ve luteal faz defektlerinin tedavisindeki etki mekanizmasını açıklayabilirler.

Yapılan çalışmalarda VAC ekstrelerinin, gonadotropinler (FSH ve LH) üzerine etkisi olmadığı belirlenmiştir¹⁰. VAC genel olarak androjenik aktivite göstermez iken mutedil bir östrojenik etkiye sahiptir. Mesela: günde 20 mg VAC preparatı verilen 17 kadında, 3 ay sonunda luteal dönemde kandaki 17- β -östradiol seviyelerinde artış tesbit edilmiştir¹⁰. Hücre kültürü çalışmalarında, VAC ekstrelerinden izole edilen apigenin, viteksin ve penduletin gibi flavonoitlerin seçici olarak β -grubu östrojen reseptörlerine (ER- β) bağlandığı gösterilmiştir⁵⁴. Diğer bir araştırmada ise⁸⁷, VAC meyvelerindeki linoleik asidin ER-beta afinitesi tesbit edilmiştir. Mutedil seçici östrojenik tesir, adet düzensizlikleri gibi patolojilerdeki etkiyi kısmen açıklayabilir.

Son yıllarda öne sürülen diğer mekanizma ise opiyat benzeri etkidir. VAC metanol ekstrelerinin μ opiyat reseptörlerinde agonist olarak davrandığı ilk olarak 2006 yılında gösterilmiştir¹⁰⁵. Daha sonraki çalışmalarda ise, VAC flavonoitlerinin μ ve δ opiyat reseptörlerine doz bağımlı olarak bağlandığı; ancak sadece kastisin molekülünün δ

reseptörlerine seçici olarak bağlandığı belirlenmiştir ¹⁰⁶. VAC ekstrelerinin endorfin benzeri etkileri, PMS semptomların azalmasına yol açıyor olabilir.

Son olarak, VAC'tan izole edilen farklı ikincil metabolitlerin, belirgin anti-enflamatuvar aktivite (p-hidroksibenzoik asit, metil 3,4-dihidroksibenzoat ve 3,4-dihidroksibenzoik asit) ile kuvvetli lipo-oksijenaz inhibisyonu (kastisin ve artemetrin) gösterdiği tesbit edilmiştir²⁷. Bu mekanizmaların da dismenore ve endometriyozis gibi durumlarda etkin olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, VAC artmış prolaktin salınışını hipofiz düzeyinde dopaminerjik bir mekanizma ile engellediği, mutedil östrojenik ve endorfin benzeri etki gösterdiğine dair yeterli yayınlar bulunmaktadır. VAC ekstrelerinin anti-enflamatuvar etkinliğini teyit etmeye yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.5. Klinik güvenlik verileri

En sık rastlanılan yan etkiler genellikle dopaminerjik etkisinden dolayıdır. Bunlar: Yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal bozukluklar, ağız kuruluğu, menstrual hastalıklar, akne, kaşıntı ve eritematoz döküntüdür. Klinik çalışmalarda sadece %1 yan etki görülmüştür. Yan etkiler hafif ve geri dönüşümlüdür ^{107-108,6-7}.

VAC güvenli bir bitkisel ilaçsa da laktasyonda kullanımı çelişkilidir. 817 laktasyondaki kadında yapılan araştırmada “Agnolyt kullanılan grupta 15 hafif yan etki (kaşıntı, ürtiker, ekzantem ve menstrüel kanamalar) görülmüştür ⁵⁻⁶.

VAC ın diğer ilaçlarla etkileşimi belirtilmemiştir ama teorik olarak dopaminerjik etkisinden dolayı, bromokriptin ve metoklopramid gibi, parkinson hastalığına karşı verilen ilaçlarla birlikte verilmemesi uygundur. Dopamin agonisti olduğundan dolayı antipsikotik ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Ayrıca oral kontraseptiflerle ve hormon destek tedavisi esnasında kullanımından sakınmalıdır ⁶⁻⁷.

LD₅₀ 25-50 g her iki seksden onar fareler kullanılarak tayin edilmiştir. VAC meyvesinin LD₅₀ si 12,5 g/kg olarak tespit edilmiştir. Ancak aynı doz oral olarak hayvanlara verildiği zaman toksik etki görülmemiş, tedaviden 24 saat sonra bile hayvanlar hayatta kalmışlardır ⁷⁸.

20 erkek gönüllünün 14 gün boyunca her gün ilaç aldığı bir açık uçlu çalışmada, 7 günde bir ilaçtan arınma için dinlenme periyodu konmuştur. Uygulamada doz seviyesi 120, 240 ve 480 mg droğa tekabül eden VAC kuru ekstresini taşıyan ve plasebo kapsüllerdir. Ekstrenin sübjektif tolerabilitesi iyi olarak kabul edilmiştir. Yirmi gönüllüden onüçü, özellikle de VAC ekstresinin en yüksek dozunda, hafif veya orta derecede bazı şikâyetleri olmuştur (baş ağrısı, bitkinlik) fakat bunun dozla ilgili olmadığı görülmüştür. Gonadotropin ve testosteronu da içine alan geniş bir klinik laboratuvar parametreleri yelpazesi içerisinde herhangi bir etkilenmeye rastlanmamıştır ².

Randomize bir çalışmada ise, premenstürel tansiyon sendromu yaşayan hastalar üç menstürel siklus dönemini kapsayan zaman aralığı içerisinde ya VAC kuru ekstresi (günlük 40 mg droğa eşdeğer; n=61) veya pridoksin klorür (menstrual siklusun 16-35. günleri arasında 2 x 100 mg) almıştır. VAC alan hastaların 12'sinde ve pridoksin alan hastaların 6'sında olumsuz etkiler görülmüştür. Genel olarak mide-bağırsak veya karnın alt kısmıyla ilgili şikâyetlerin yanı sıra, VAC grubunda deri reaksiyonu ile ilgili 2 vaka ve geçici baş ağrısı ile ilgili 2 vaka meydana gelmiştir. Ciddi bir yan etki görülmemiştir ¹⁰⁹.

Randomize, çift-körlü bir çalışmada 86 hasta takip eden üç menstrual siklus dönemini kapsayan zaman aralığı içerisinde günlük 20 mg VAC ekstresi (6-12:1; %60 etanol) alırken; 84 hasta plasebo almıştır. 7 hasta (4 ilaç olan, 3 plasebo) hafif yan etki (herbiri bir kez) bildirmiştir. Ancak bunların hiçbirinde tedavinin bırakılmasına ihtiyaç duyulmamıştır ⁸⁹.

Gözlemsel bir çalışmada 1634 hastaya üç menstural siklus dönemini kapsayan zaman aralığı içerisinde günlük 40 g VAC meyvesine tekabül eden bir ekstre verilmiştir. Deri reaksiyonları veya mide-bağırsak

şikâyetleri gibi bazı hafif olumsuz etkiler vakaların yalnızca %1.2'sinde görülmüştür⁹⁰.

Latent hiperprolaktinemisi olan 17 kadının üç ay boyunca günlük 20 mg VAC ekstresi(%50-70 etanol) aldığı klinik çalışmada ise herhangi bir yan etki ortaya çıkmamıştır¹⁰.

2.4.6.Preparatları

Piyasada bulunan preparatları Tablo 9 da gösterilmiştir. Piyasada takviye edici gıda olarak da bazı ürünler bulunmaktadır. Bu ürünler çalışmamız içine alınmamıştır².

Tablo 9: *Vitex agnus castus* preparatları

Marka	Üretici Firma	Günlük doz mg
Agnolyt kapsül	Madaus	41
Agnolyt solüsyon	Madaus	30
Strotan kapsül	Strochein	20
Mastodyn damla ve tablet	Bionorica	32.5
BP 1095 E1 kapsül	Bionorica	120 /240 /480
Agnucaston film kaplı tablet	Bionorica	40
Ze 440 film kaplı tablet	Zeller	120-240
Femicur kapsül	Schaper&Brümmer	40

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın yapıldığı ilçe hakkında kısa bilgi

Çalışma Güneydoğu Anadolu bölgesinde Adıyaman-Kahta'da yapıldı. Kahta Türkiye petrol'ünün yarıdan fazlasının çıkarıldığı, tarihi Nemrut eserleri ile tanınan bir yerleşim merkezidir. Kahta ilçesi 38-17 doğu boylamları ile 37-45 kuzey enlemleri üzerinde yer alır. İlçe 1454 km'lik yüz ölçümüne sahiptir. İlçede ki karasal iklim, yakın zamanda Atatürk Baraj gölü etkisiyle değişerek Akdeniz iklimine benzerlik göstermiştir. Çalışmanın yapıldığı yıl Kahta merkez nüfusu 61.243 olup bunun 30.783 ü erkek, 30.460 kadın; köyler ile birlikte toplam nüfus 116.749 idi. İlçenin 18 mahallesi, 3 belediyesi, 90 köyü, 115 mezrası ve 3 bucağı bulunmaktadır. Köylere ulaşım sorunu bulunmamaktadır. Atatürk Barajı yapılırken Fırat nehri tarafındaki köylerin çoğunun baraj altında kalması sonucu Kahta ilçe merkezine yoğun göç olmuştur. Böylece nüfus ikiye katlanmıştır. Ama şu an göç azalmış ve şehirleşme yavaşlamıştır. Sanayi gelişmediği için çiftçilik yapan, Malatya, Adana, Giresun, İstanbul gibi büyük şehirlerde vasıfsız mevsimlik işçi olarak çalışan aileler çoğunluktadır. Çalışmanın yapıldığı dönemdeki sağlık sistemine gelince: 1 devlet hastanesi, 2 özel tıp merkezi, 3 merkez sağlık ocağı, köylerde ise 8 sağlık ocağı, ayrıca 1 verem savaş dispanseri, 1 ana çocuk sağlığı merkezi bulunmaktaydı.

3.2. Materyal

Özel Güven Tıp Merkezinin dosyalarında bulunan “Agnucaston” adlı *V.agnus castus* preparatı ile ilgili kayıtlar kullanılmıştır.

3.3. Yöntem

Çalışma günlük ortalama hasta sayısı 150-200 olan ve bunun yaklaşık 50-60 ı kadın doğum polikliniğine baş vuranların oluşturduğu özel bir tıp merkezinde hasta kayıtları incelenerek retrospektif

olarak yapıldı. Mart 2008 ile Mart 2009 arasındaki bir yıllık sürede kadın doğum polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelenmiştir. Çalışmada ek-1 bulunan “Bilgi Formu”nda istenen bilgilere sahip dosyalar retrospektif çalışmamız içinde değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak düzenlenen bu araştırmada hastaların dosyalarındaki bilgiler kullanıldı. Hastalar 2 kez kontrole gelmişlerdi ve dosya notlarında verilen ilacı 3 ay düzenli kullanmaları istenilmişti. Kayıtlarda hastaların rutin jinekolojik muayeneleri ve ultrasonografi tetkikleri incelendi. VAC preparatı verilen ve verilmeyen poliklinik hastalarının takip durumları geriye yönelik olarak değerlendirildi. Vaka ve kontrol gruplarına alınma kriterleri aşağıdaki gibi tespit edilmiştir.

Vaka seçimi kriterleri:

- a- VAC kullanması
- b- Ağrılı adet görmesi ,düzensiz adet görmesi, meme yakınmaları, infertilite, RIA+kanama tanısı konulanlar
- c- 3 ay süre ile VAC tedavisi görenler incelenmiştir. Bu gruba giren 215 kadının dosyası araştırmada vaka sınıfına alınmıştır

Kontrol grubu seçim kriterleri

Özel tıp merkezine yukarıda sayılan şikâyetlerle başvurmuş olan ancak VAC tedavisi uygulanmamış ve kayıtları düzgün tutulmuş 112 kadın kontrol grubu olarak alınmıştır.

Her iki gruptaki hastaların tedavisi 3 ay ve üzerinde devam eden ve kayıtları aranılan özelliklere uyan kadınların dosyaları alınarak değerlendirilerek kendi içinde analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Veriler oluşturulan dosyadan Excel ve SPSS yazılımlarına aktarıldı. Hasta kayıtlarındaki notlar ayrı bir form ile değerlendirilerek SPSS yazılımı yardımı ile önemlilik testleri yapıldı. Hastalıkların görülmesi, iyileşip iyileşmeme gibi sayımla belirtilen

değişkenler sayı ve % olarak gösterilmiş ve grupların karşılaştırılmasında “ χ^2 testi” kullanılmıştır. Yaş, ilk adet yaşı, adet siklusu uzunluğu gibi ölçümle elde edilen değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterilmiş ve gruplar arasında farklılık olup olmadığı “student t” testi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Agnucaston kullanan 215, diğer hastalar grubunda 112 olmak üzere toplam 327 kadının geriye dönük olarak incelenen kadınlara ait bulgular aşağıda verilmiştir.

Agnucaston kullananların yaş ortalaması 27.0 ± 5.9 , diğerlerinin yaş ortalaması 25.9 ± 5.7 bulunmuş olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,06$).

Agnucaston kullananlarda ilk âdet yaşı ortalaması $13.3 \pm 1,7$; diğerlerinde ise $13,4 \pm 1,6$ olup aralarında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 10: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen grupların hekime başvurma sebeplerine göre dağılımı

HEKİME BAŞVURMA SEBEPLERİ												
	RİA+Kanama		Dismenore		Düzensiz Adet Görme		Meme Yakınmaları		Çocuğunun Olmaması		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
VAC tedavisi verilen	33	15,3	93	43,3	54	25,1	25	11,6	10	4,7	215	100
VAC tedavisi verilmeyen	-	-	108	96,4	4	3,6	-	-	-	-	112	100

RIA: Rahim içi araç

Rahim içi araç kullanıp, kanaması olanlar (RİA+ kanama); ağrılı adet görenler adet öncesi şişkinliği olanlar (ağrılı adet görme); fazla adet görenler, az adet görenler, düzensiz adet görenler (düzensiz adet görme); memede ağrı veya kisti olanlar, göğüslerinden süt gelenler, prolaktin hormonu yüksek olanlar, (meme yakınmaları); infertilitesi olanlar (çocuğu olmayan gruplarında) gösterilmiştir.

Tablo-11: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen grupların hastalık tanısına göre dağılımı

HASTALIK TANISI														
	RIA + Kanama		Dismenore		Hormonal Disfonksiyon		Mastalji Prolaktin Yüksekliği		İnfertilite		Endometriyozis Miyom		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
VAC tedavisi verilen	34	15,3	109	50,7	37	17,2	19	8,8	8	3,7	8	3,7	215	100
VAC tedavisi verilmeyen	-	-	104	92,9	8	7,1	-	-	-	-	-	-	112	100

Deney grubunda şikâyeti (RİA+kanama) olan 33 hastadan 30'u (% 90,9)'u (RİA+Kanama); 3'ünün (% 9,1) premenstrual sendrom ve dismenore tanılarını aldığı görüldü.

Deney grubunda ağırlı adet görme ve şişkinlik şikâyeti ile gelen 93 kişiden; 80'i (%86,1) premenstrual sendrom ve dismenore; 6'sı (%6,5) hormonal disfonksiyon; 4'ü (%4,3)'ü endometriyozis miyom veya over kisti; 2'si (%2,1) RİA+kanama;1'i (%1,0) infertilite tanılarını aldı

Tedavi grubunda düzensiz adet görme şikâyeti ile gelen toplam 54 hastadan; 29'u (%53,7) hormonal disfonksiyon; 16'sı (%29,6) premenstrual sendrom, dismenore; 4'ü (%7,4) mastalji, hiperprolaktinemi; 3'ü (%5,6) endometriyozis myom; 2'si (%3,7) Ria +kanama tanılarını aldı.

Tedavi grubunda meme yakınmaları ile gelen 25 hastadan; 13'ü (%52,0) mastalji prolaktin yüksekliği; 9'u (%36,0) premenstrual sendrom dismenore; 2'si (%8,0) hormonal disfonksiyon; 1'i (%4,0) over kisti endometrioist miyom tanılarını aldı.

Tedavi grubunda çocuğun olmaması şikâyeti ile başvuran 10 hastadan 7'sine (%70) infertilite, 2'sine (%20) hiperprolaktinemi, 1'ine (%10) dismenore tanıları konuldu.

Agnucaston harici diğer ilaçları kullananlarda ise ağırlı adet ve şişkinlik şikâyeti ile başvuran toplam 108 hastadan 100'ünün (%92,6) premenstrual sendrom veya dismenore; 8'inin (%7,4) hormonal disfonksiyon veya PCOS tanılarını aldığı görüldü.

Ayrıca diğerlerinde fazla, az veya düzensiz adet görme şikayeti olan toplam hastaların tamamı (%100) premenstrual sendrom veya dismenore tanısını almıştır.

327 hastadan 195'ine (%59,6) ultrasonografi muayenesi yapılmış olup 195 kişiden 28'i (%8,6) patolojik bulunmuştur.

Birinci kontrolde ultrasonografisi normal olanlarda iyileşme oranı %78,5 patolojik olanlarda ise % 78,6 olup iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İkinci kontrolde deney grubunda ultrasonografisi normal olanlarda iyileşme oranı %80,5 patolojik olanlarda ise %78,6 olup iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

VAC tedavisi verilmeyenler grubunda ise kontrole gelen toplam 8 hastanın ultrason sonuçları normal olan hastalar olduğu saptanmıştır.

Araştırmada “Agnucaston” grubundaki 215 kişiden %49,8 i, kontrol grubunda ise 112 kişiden sadece %25 i birinci kontrole gelmiş

Birinci kontrole gelmesine rağmen ilaç kullanmayan kişi sayısı Agnucaston grubunda 11 (%5,5); diğer grupta ise 8 (%7,1) di. Her iki grupta da birinci kontrole gelmeyenler ve ilaç kullanmayanlar analizden çıkarıldı ve yeniden analiz yapıldı.

Birinci kontrole gelen ve ilacını düzenli kullanan Agnucaston grubunda 96, diğer grupta 20 olmak üzere toplam 116 hasta üzerinden analiz yapılmıştır.

Tablo 12: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda, ilacı düzenli kullanan ve birinci kontrole gelenlerin dağılımı

	BİRİNCİ KONTROL						P
	Şikâyet yok		Şikâyet var		Toplam		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
VAC tedavisi verilen	80	83,3	16	16,7	96	100	0,72
VAC tedavisi verilmeyen	16	80,0	4	20,0	20	100	

Yukarıdaki tabloda, birinci kontrolde şikâyeti olmayan 80 hastadan 23'ünün (%28,7) şikâyetleri tamamen geçmiş, 50 hastanın (%62,5) şikâyetleri azalmış veya kısmen geçmiş 7 hasta ise (%8,8) gebe kalmıştır.

Diğerleri grubunda şikâyeti geçti grubunda değerlendirilen 16 hastadan 4'ünün (%25) şikâyetlerinin tamamen geçtiği, 12'sinin (%75) şikâyetlerinin kısmen geçtiği tesbit edildi.

Böylece VAC grubunda birinci kontrolde iyileşme oranı (%83,3) diğerleri grubunda ise (%80,0) olduğu ortaya çıkmıştır. İyileşme oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 13: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda ilacı düzenli kullanan ve ikinci kontrole gelenlerin dağılımı

	İKİNCİ KONTROL						P
	Şikâyet yok		Şikâyet var		Toplam		0,009
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
VAC tedavisi verilen	54	87,1	8	12,9	62	100	
VAC tedavisi verilmeyen	4	50,0	4	50,0	8	100	

VAC grubunda ikinci kontrole gelen ve şikâyeti yok grubunda gösterilen toplam 54 kişiden 53'inin (%64,8) şikâyetlerinin tamamen geçtiği, 9'unun (%16,7) şikâyetlerinin kısmen azaldığı, 10'unun ise (%18,5) gebe kaldığı; kontrol grubunda ise şikâyet yok grubunda gösterilen 4 kişinin de şikâyetlerinin geçtiği gösterildi. İyileşme yönünden VAC ve VAC tedavisi verilmeyen gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($P=0,009$).

Araştırmaya katılanların yaşları ile; VAC ve diğerleri grupları arasında; birinci ve ikinci kontrole gelme ile şikâyetlerin geçip geçmeme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

VAC ve diğerleri grupları arasında yaş ve şikâyet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r=0.20$, $p=0.31$).

VAC grubunda ilaç kullanma süresi ile birinci kontrolde iyileşme arasında zayıf bir korelasyon ($r=0.35$, $p=0.05$); yine VAC grubunda ilaç kullanma süresi ile ikinci kontrole gelme arasında zayıf bir korelasyon ($r=0.36$, $p=0.05$) bulunmuştur. Böylece ilaç kullanma süresi uzayanlarda iyileşmenin daha fazla olduğu söylenilebilir

VAC tedavisi verilmeyen grubunda ise ilaç kullanma süresi ile birinci kontrolde iyileşme oranları arasında zayıf fakat anlamlı olmayan bir korelasyon ($r=0.41$, $p=0.07$); yine VAC tedavisi verilmeyen grubunda ilaç kullanma süresi ile ikinci kontrole gelme arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

VAC grubunda; birinci kontrole gelen ilacı düzenli kullanan 96 hastadan 7'si (%7,2) gebe kalmıştır. İkinci kontrole gelen 62 hastadan da 10'u (%16,1) gebe kalarak, toplam 17 hastanın gebe kaldığı bulunmuştur. Yani toplam 96 hastadan 17'si (%17,7) si gebe kalmıştır.

İnfertilite tanısı alan toplam 8 hastadan 3'ünün birinci kontrole gelmediği tesbit edilmiştir. Birinci kontrole gelen 5 hastanın hiçbirisi gebe kalmamıştır. Fakat. araştırmaya katılan infertil olmayan 319 hastadan 7'si (%2,2) gebe kalmış. İkinci kontrolde ise infertilite tanısı alan hastadan 2'si (%25) gebe kalmıştır.

VAC ve diğer ilacı kullanan gruplar arasında birinci ve ikinci kontrollerde; adet sıklığı (28-30 günde 1, daha sık veya daha uzun sürelerde adet görülmesi) ve şikâyetlerin geçmesi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. ($p=0.23$)

VAC ve diğer ilacı kullanan gruplar arasında; birinci ve ikinci kontrollerde; adet düzeni (düzenli adet görme, düzensiz adet görme) ve şikâyetlerin geçmesi arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.06$).

VAC ve diğer ilacı kullanan gruplarda; birinci ve ikinci kontrollerde; adet ağrısı (ağrılı adet görme, ağrısız adet görme) ve şikâyetlerin geçmesi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,17$).

VAC grubunda birinci kontrolde adet miktarı (normal miktarda, fazla veya az adet görme) ile şikâyetlerin geçmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. âdet miktarı normal olan 72 hastadan 64'ü (%88,9); adet miktarı fazla olan 22 hastadan 15'i (%68,2); adet miktarı az olan 2 hastadan 1'i (%50) sinin şikâyetleri geçmiştir.

VAC grubunda ikinci kontrolde ise adet miktarı ile şikâyetlerin geçmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır($p=0,44$).

Araştırmaya katılan 327 kadından VAC grubunun 86'sında ve diğer ilaç grubunun 24'ünde ikincil hastalıklar bulundu ve tedaviye alındığı tesbit edilmiştir.

Tablo 14: VAC tedavisi verilen ve verilmeyen gruplarda bulunan ikincil hastalıklar

	İlk Muyenedeki İkincil Tanılar										Toplam
	İkincil Tanı		Vulvitis		Üriner		Hormonal		Diğer		
	Yok		Vajenitis		Enfeksiyon		Bozukluk				
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
VAC tedavisi verilen	130	60,2	32	14,9	10	4,7	13	6,0	29	13,5	215
VAC tedavisi verilmeyen	88	78,6	12	10,7	4	3,6	4	3,6	4	3,6	112
Toplam	218	66,9	44	13,5	14	4,3	17	5,2	33	10,1	327

Her ne kadar kadınlar, ikincil hastalık nedeni ile VAC ile birlikte başka ilaçlarda kullanmış iseler de, jinekolojik sebepler haricinde de ilaç kullanıldığı görülmüştür. Deney grubundaki 215 hastadan 156'sı (%73,2); kontrol grubundaki 112 hastadan da 48'i (%42,9); VAC ile beraber başka ilaç kullandıkları tespit edilmiştir.

VAC grubundaki 215 hastadan, 3'ünde (%1,4) veya birinci kontrole gelen 80 hastadan 3'ünde (%3,6)da VAC ile ilgili şikâyetler bulunmuştur. Bunlardan ikisinde mide ağrısı birinde de baş ağrısı

yakınması varsa da ancak baş ağrısı olan hasta antianemik ilaç kullandığı için, baş ağrısının anemiye bağlı olabileceği düşünüldü.

İkincil hastalık nedeni ile ilaç kullanma ile birinci kontrolde iyileşme oranları arasında çok zayıf ve anlamsız korelasyon bulundu ($r=0.01$, $p=0.97$).

İkincil hastalık nedeni ile ilaç kullanması ile ikinci kontrolde iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($r=0.04$, $p=0.77$).

Toplam 327 kadından, 259'udan daha önce hastalığı ile ilgili ilaç kullanıp kullanmadığı konusunda bilgi alınabildiği görüldü. Daha önce hastalığı ile ilgili ilaç kullanıp kullanmadığı konusunda bilgi veremeyen 68 kişi aşağıdaki tabloda gösterilmedi.

Tablo 15: Daha önce şimdiki hastalığı ile ilgili ilaç kullanma konusunda bilgiler

	Daha Önce Şimdiki Hastalığı ile İlgili İlaç Kullanma Durumu								Toplam	
	İlaç Kullanmamış		Ağrı Gidericiler		Oral Kontraseptif		Diğerleri			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
VAC tedavisi verilen	111	75,5	15	10,2	13	8,8	8	5,5	147	100
VAC tedavisi verilmeyen	72	64,3	36	32,1	-	-	4	3,6	112	100

Daha önce şimdiki hastalığı nedeni ile ilaç kullanma hikayesi ile; VAC grubunda 1. kontrolde iyileşme durumu; ilaç kullanmayanlarda şikâyetin tamamen geçme durumu (%17,6), şikâyetin azalma oranı (%49,0), gebe kalma oranı (%9,8), ilaç fayda vermedi oranı (%23,5) idi. Daha önce bu hastalığı ile ilgili ilaç kullanan grubunda ise şikâyetin tamamen iyileşmesi oranı (%25), şikâyetin kısmen azalması oranı (%44,6), ilaç fayda vermeyen (%26,8), gebelik oranı (%3,6) bulundu. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,17$).

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1 Sonuçlar

Hasta dosyalarındaki verilerden 327 hastadan 116'sı birinci kontrole (%35,47), 58'inin (%17,74) ikinci kontrole geldiği görülmüştür.

VAC preparatı, RIA + kanama, dismenore, hormonal disfonksiyon, mastalji, prolaktin yüksekliği, infertilite, endometriyozis, miyom gibi jinekolojik sorunlardan oluşan geniş bir yelpazede kullanılmıştır.

İlk kontrole geldiklerinde VAC preparatı alan şikâyeti olmayan 80 hastadan 23'ünün (%28,7) tamamen iyileştiği görülmektedir. 50 hastanın (%62,5) şikâyeti azalmış veya kısmen geçmiş, 7 hasta (%8,8) ise gebe kalmıştır. Kısa bir sürede iyileşme olması ilacın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Birinci kontrolde VAC tedavisi verilen ve diğer ilaç verilen grup arasında fark bulunamadı ise de bu durum araştırmaya katılanların sayısının az olması ve ilacın düzenli kullanılmamasına bağlanabilir.

İkinci kontrolde ise deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Ayrıca deney grubunda ilaç kullanma süresi arttıkça iyileşme oranı daha fazla idi. Bu sonuçlar Ploeg¹¹⁰ ve arkadaşlarının sonuçlarına benzemektedir.

İlginç olan ise VAC grubunda ilaç kullanan 17 hastanın (%17,7) gebe kalması idi. Üstelik İnfertilite tanısı olan 8 hastadan 2'si (%25) gebe kalmış. Adet miktarı normal olan hastalarda ilaç daha etkin olmuştur.

İlacın en iyi yönü diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı halde 215 hastadan sadece 3'ünde (%1,4) ilaç ile ilgili yan etkiler görülmesidir. Bunlar da mide ve baş ağrısıdır.

Daha önce şikâyetleri ile ilgili ilaç kullanma ve VAC kullandıktan sonra şikâyetlerin düzelmesi arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuçta, VAC kullanan hastaların %91,2'sinde şikâyetlerinde azalma veya tamamen düzelme olması ümit vericidir. Ayrıca %17,7 hastanın gebe kalması ve bunlardan 2'sinin infertil olması kayda değerdir. Bu bulgular Loch⁹⁰ ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonuçlarına benzemektedir.

Diğer hormon preparatları gibi ilaca bir takım pahalı hormon analizleri gerekmeden başlanması, diğer sentetik hormon preparatları gibi pahalı olmaması ilacın tercih sebebi olabilir.

VAC hormon analizlerinin yapılamadığı, hastaların pahalı hormon ilaçlarını alamadığı bölgelerde ilk tercih edilebilecek ilaç olması şeklindeki sonucumuz da önemlidir.

5.2 Tartışma

Çalışmamızda VAC içeren preperatı dismenore, menometroraji, anovulasyon, mastalji, hiperprolaktinemi, infertilite ve benzeri farklı jinekolojik durumlardan oluşan geniş bir yelpazede kullanılmıştır. Tüm şikâyetler bir arada değerlendirildiğinde birinci kontrolde (1 ay) genel iyileşme oranlarında farklılık bulmamamıza rağmen, 2.ci aydaki ikinci kontrolde VAC grubunda anlamlı iyileşme tespit edilmiştir. Bu bulgu, genel jinekolojik durumlarda VAC tedavisinin ancak 3 aylık kullanım sonrasında belirgin etki beklenmesi gerektiğini göstermektedir. Benzer şekilde, tedavi grubunda ilaç kullanım süresi arttıkça semptomlarda iyileşme oranı da artmaktadır. Bilindiği gibi genel olarak bitkisel içerikli tıbbi tedavilerde beklenen etki diğer ilaçlarla yapılan tedavilere göre daha yavaş gelişmektedir ⁶⁹.

Ayrıca bitkisel ilaç tedavilerinin, yan etki profillerinin kısmen düşük olabileceği belirtilmektedir⁵. Bizim grubumuzda da bu bilgiyi destekleyen şekilde, yan etki oranı düşük(%1.4) ve hafiftir (mide ağrısı ve

baş ağrısı). Dolayısıyla kullandığımız VAC preperatının kabul edilebilir yan etki profili ile orta dönemde anlamlı etkinlik gösterdiği söylenebilir.

Çalıştığımız jinekolojik semptomlarda kendiliğinden iyileşme ve tedavide plaseboya cevap verenlerin yüksek olduğu belirtilmektedir ¹¹¹. Bizim verilerimizde de her iki çalışma grubunda birinci kontrolde tespit ettiğimiz nisbeten yüksek “iyileşme” oranları (%80 civarında) da kendiliğinden iyileşme ve/veya pasebo etkisine bağlanabilir. Ancak ikinci kontrolde tedavi grubunda “iyileşme” eğilimi devam etmekle beraber, benzer eğilim tedavisiz grupta görülmemiştir. Buradan, birinci kontrolde tespit ettiğimiz nisbeten yüksek etkinliğin, kendiliğinden iyileşme ve plasebo etkisine bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla VAC kullanan kadınlarda taradığımız jinekolojik semptomlarda yaklaşık %37 oranında iyileşme tespit edilmesi mümkün olabilir. Yine de tespit ettiğimiz bu “iyileşme” eğilimine ihtiyatlı olarak yaklaşılması gerekmektedir. VAC preperatlarının etkisinin ortalama grup analizlerini de tespit ederek prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Mevcut çalışmadaki verilerimiz, geniş yelpazede jinekolojik durumlardaki kullanımı kapsadığından çalıştığımız preperatın farklı durumlarda bağımsız etkisini değerlendirmemiz mümkün olamamıştır. Ancak önverilerimiz farklı jinekolojik semptom veya patolojilerde VAC preperatlarının belirgin yan etkiye yol açmadan etkin olabileceğini işaret etmektedir. Bu konuda daha geniş araştırmaların yürütülmesi gerekmektedir.

İnfertilitede VAC kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır ⁶. Bizim çalışmamızda 3 aylık dönemde VAC kullanan infertil kadınların %25’ i gebe kalmıştır¹¹². Bu aşamada %25 gebelik oranının VAC kullanımına bağlı olup olmadığının belirlenmesi güç görünmektedir. Ayrıca hata sayısı (n=8) de daha ileri yorum için yetersizdir. Yine de infertilite tedavilerine ek olarak VAC ilâve edilmesinin etkilerinin geniş çalışmalarda incelenmesi gerekmektedir.

VAC tedavisine başlanması öncesinde hormon profili ve benzeri tetkiklerin değerlendirilmesine gerek olmadığı kabul edilmektedir¹¹³. Genel olarak VAC preperatları hormon profili üzerinde ya etki göstermemektedir⁵ ya da cüzi etki göstermektedir. Sonuç olarak VAC preperatı kullanılmadan önce hormon profili ve benzeri testlere ihtiyaç duyulmaması önemli bir tercih sebebi olabilir. Bu aşamada, çalışmamızın kısıtlanmış hususlarından bahsedilmesi gerekmektedir. Çalışma tasarımı geriye yönelik dosya incelemesini içermektedir. Bu nedenle, uzun süreli veri elde etme oranları nisbeten düşük (birinci kontrolde %35 ve ikinci kontrolde %21) kalmıştır. Ayrıca verilerin geriye yönelik toplanmış olması yan etkiler gibi özgül sorgulama gerektiren durumlarda sağlıklı bilgiye ulaşmamızı kısıtlamış olabilir. Tedavi ve kontrol gruplarında başvuru nedenleri ile tanıların homojen dağılmamış olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Mesela kontrol grubundaki kadınların çoğunluğunda ana şikâyet dismenore iken, tedavi verilenlerin sadece %43 ünde bu şikâyet mevcuttur. Yine kontrol grubunda mastalji, hiperprolaktinemi ve infertilite tanıları olan hiçbir hasta bulunmamaktadır. Dolayısıyla, bu tanılar ile başvuran kadınlarda güvenilir gruplar arası karşılaştırma yapılması mümkün olmamıştır. Anılan eksikliklere rağmen çalışmamız nisbeten geniş bir hasta popülasyonunda VAC preperatının kullanımına dair deneyimlerimizi özetleyerek, konu hakkında önemli sonuçlara ulaşılabilmesine imkân sağlama potansiyeline sahiptir. Mevcut preliminere verilerimize dayanarak daha geniş prospektif araştırmalar planlanabilir kanaatindeyiz.

VAC ile, özellikle anovülasyona bağlı infertilitede, ovulasyon olabileceği 1994 yılında basılmış bir olgu sunumu sonrasında öne sürülmüştür.¹¹⁴ Anılan olguda VAC preperatı¹¹⁴, stimüle edilmemiş in-vitro fertilizasyon (IVF) siklusu esnasında VAC preperatı kullanan bir kadında hafif overyen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmiş ve bu nedenle stimüle olmayan IVF sikluslarında VAC içeren preperatların kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır.¹¹⁴ Sonradan yapılan bir

araştırmada¹¹¹ ile VAC ekstresi taşıyan bir preparatın (Phyto-Hypophyson) 3 ay kullanımı ile oligomenoreli 37 kadında plasebo grubuna göre daha fazla ovulasyon ve gebelik (%82'ye karşılık %45, p=0.02) elde edilmiştir.¹¹¹ Daha yeni bir çalışmada da¹¹³ VAC, yeşil çay, L-arjinin ile multi-vitamin ve multimineral kompleksi içeren bir preperat (FertilityBlend) infertilite şikâyeti ile gelen 93 kadına verilmiş; 3 aylık tedavi sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla (%26'ya karşılık %10, p=0.01) gebelik gerçekleşmiştir. Sonuç olarak VAC içeren besin desteklerinin konvensiyonel fertilitate tedavilerine alternatif veya adjuvan olabileceği belirtilmiştir.¹¹³ Bizim bulgularımız da anılan literatürleri destekleyecek niteliktedir. Ancak VAC ile infertilite tedavisi konusunda daha aydınlatıcı çalışmalar gerekmektedir.

Premenstrual sendrom(PMS) âdet öncesinde başlayan ve sonrasında devam edabilen birbirinden farklı çok sayıda semptomu içeren kompleks bir durumdur. Ağrılı âdet (dismenore), bunlar arasında bulunmakta ve önemli oranda hayat kalitesini düşürücü etki ile beraber gitmektedir. Çok yeni bir meta-analizde¹¹⁵ VAC preperatlarının PMS için kullanımını da incelenmiştir. Analize uygun yaklaşık 500 kadın içeren 4 çalışmanın tümünde plaseboya oranla VAC daha etkin bulunmuştur.¹¹⁵ Yeni bir derlemede de¹¹⁶ PMS tedavisinde kanıta dayalı olarak sadece kalsiyum suplementasyonu, VAC ve kognitif-davranışsal psikoterapinin etkinliğinin gösterildiği belirtilmektedir.¹¹⁶ Çin'de aynı grup tarafından yapılan 2 ayrı prospektif, randomize, çift körlü çalışmada ise^{93,97} orta-ciddi PMS'de VAC bir çok semptom grubunda plaseboya göre daha etkin bulunmuştur.

Türkiye'de (Elazığ) yapılan bir çalışmada ise VAC ile serotonin gerialım inhibitörü fluoksetin, PMS tedavisinde karşılaştırılmıştır¹⁷. Her iki ilaca benzer oranda (%68 ve %58) cevap alındığı ancak VAC ekstresinin fiziksel semptomlarda daha etkin olabileceği belirtilmiştir¹⁷. PMS'li kadınlarda VAC kullanımını içeren diğer çalışmalarda^{15,89,90}, düşük yan etki sıklığı ve kabul edilebilir etkinliğe işaret

etmektedir. Örneğin 1634 kadını içeren seride⁹⁰ yan etki sıklığı %1.2 olurken, hiçbir ciddi yan etkiye rastlanmamıştır.

VAC meyve ekstrelerinin hiperprolaktinemi'ye yönelik kullanımı da araştırılmıştır. Ön hayvan deneylerinde VAC ile sıçan hipofiz hücre kültürlerinde bazal ve TRH ile uyarılmış prolaktin salınımının anlamlı oranda inhibe edildiği gösterilmiştir¹², Latent hiperprolaktinemiye bağlı luteal faz defekti tanısı konulan 52 kadına 3 ay boyunca 20mg/gün VAC preparatı verilmesi ile luteal faz süresinde normale dönüş ve uyarılmış prolaktin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir¹¹⁷. Yine subklinik hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu düşünülen siklik mastalji tedavisinde de VAC denenmiş ve preliminar bir çalışmada plaseboya üstünlüğü öne sürülmüştür⁴⁵. Bu ön çalışmalar neticesinde VAC ekstrelerinin serum prolaktin seviyelerini düşürücü etkilerinin bulunduğu iyi tasarlanmış çalışmalarda gösterilmiş^{3,22} PMS ve mastaljiye yönelik etkinliğin de Dopamin-2(DA-2) reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir. Prolaktin baskılayıcı etkilerin bitkide bulunan diterpen'lere bağlı olabileceği ve bunların dopaminerjik etkinlik gösterdiği tesbit edilmiştir³.

Tüm bu veriler, VAC preparatlarının dismenore, PMS, hiperprolaktinemi, mastalji, subklinik hiperprolaktinemi ikincil anovulasyon ve menometroraji gibi durumlarda muhtemelen hipotalamohipofizer sistem üzerinde düzenleyici rol oynayarak etki gösterebileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da birbirinden farklı jinekolojik durumlarda kabul edilebilir etki saptamamız, bu genel düzenleyici mekanizma ile izah edilebilir

Sınırlı sayıda veri ise VAC ekstrelerinin östrojen reseptörlerine bağlanan ve bazı östrojenik genleri indükleyen özelliği bulunabileceğine işaret etmektedir^{54,86,87}. VAC metanol ekstrelerinin her 2 östrojen reseptörüne (ER- α ve ER- β) kompetitif olarak bağlandığı; ancak aynı zamanda progesteron reseptör (PR) ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir⁸⁶. Östrojenik etkilerin, linoleik asit üzerinden olabileceği de

belirlenmektedir¹⁰⁴. Sonuç olarak karşılaştırmalı çalışmalara dayanmamakla beraber VAC preparatlarının östrojenik ve progesteronik aktivite gösterebileceği söylenmektedir⁵².

Uterin myomlarda klasik olarak östrojen büyümeyi etkileyen ana faktör olarak düşünülmeyle beraber son yıllarda progesteron'un etkileri üzerinde de durulmaktadır⁵³. Dolayısı ile miyomlarda büyüme hormonlar, genetik yatkınlık ve yerel büyüme faktörleri arasındaki karmaşık bir dizi etkileşimi içermektedir. Daha yeni çalışmalar, miyom tedavisinde progesteron reseptör modülatörlerine yönelmektedir ¹⁰⁴. VAC ekstrelerinde de bazı etkili maddeler, progesteron reseptörlerine bağlanmakla beraber bunların reseptör düzeyinde modülasyon sağlayıp miyom büyümesini durdurup durdurmayacağı ise bilinmemektedir. Prolaktin bağımlı durumlarda VAC'ın etkin bulunmasına rağmen, östrojen veya progesteron bağımlı durumlarda etkinliği açık değildir. Bu konuda hücre kültürlerini de içeren deneysel çalışmalar planlanmalı, VAC ekstrelerinin reseptör modülatör etkinliği araştırılmalıdır.

Çalışmamız, VAC ekstresi taşıyan bitkisel ilaçların ülkemizde bilhassa hormon analizleri yapılamayan bölgelerdeki kadın ve doğum hastalıkları hekimleri tarafından emniyetle PMS, RİA+kanama, hormonal disfonksiyon, mastalji, prolaktin yüksekliği, miyom, PKOS ve endometriyozis gibi durumlarda kullanılabilecek olduğu hususunu ortaya çıkarmıştır.

6. ÖZET

Çalışmamızda *Vitex agnus castus* bitkisinin kimyasal yapısı, meyveleri ve preparatlarının kadın hastalıklarında kullanılışı ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Pratik kısımda ise Kahta (Adıyaman) ilçesindeki bir tıp merkezinde kadın hastalıkları ile ilgili dosyalar incelenmiş ve retrospektif bir çalışma yapılmıştır.

Çalışmada kayıtlardaki rutin jinekolojik muayeneler ve ultrasonografi tetkikleri incelenmiş, VAC preparatı verilen ve verilmeyen poliklinik hastalarının takip durumları geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede hastanın ağrılı âdet görmesi, düzensiz adet görmesi, meme yakınmaları, infertilite, RIA+kanama tanısı konulan hastaların dosyaları ilaç ve sonuçları açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışma sonucu kullanılan VAC preparatı kullanılan hastaların %91.2'inde şikâyetlerin azaldığı veya tamamen geçtiği tesbit edilmiştir. Diğer taraftan infertilite şikâyeti olanlardan %17.7 si gebe kalmıştır.

VAC preparatının aynı durumlarda kullanılan diğer hormon preparatlarında istenen hormon analizleri gibi pahalı analizlere ihtiyaç göstermemesi, bu preparatın kırsal kesimde kadın-doğum hekimleri tarafından kullanılabilecek ucuz ve yan etkisi az bir ilaç olduğu hususunu doğrulamıştır.

7 - ABSTRACT

Attainments on chemical composition, fruit, prepare and usage in gynecology of *Vitex agnus castus* fruit and prepares are investigated.

A retrospective work carried on at a medical center in Kahta – Adiyaman on practical part.

Routine gynecological surveys and ultrasonography exploration examined retrospectively of patients who both use and not use VAC prepares.

In this assessment, diagnosis of painful menstruation, disordered menstruation, breast complaints, infertility, RIA bleedings of patients examined retrospectively in terms of medicines and results.

Consequently, complaints decreased or totally migrated 91.2 % of patients who were used VAC prepare. On the other hand 17.7% of infertile patients become pregnant.

It is predicted that VAC prepare is a cheap and no side effective medicine which can be used as a substitute instead of hormonal prepares which needs expensive analysis in rural areas.

8. KAYNAKLAR

- 1- Brown D,J. Herbal research review. Quarterly Review of Natural Medicine 1994;2:111-21.
- 2- Wuttke W and März R.W.Efficacy of preparations. Wien. Med. Wschr. 2002;157:364-372.
- 3- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Wuttke S D. Chesstee tree (*Vitex agnus castus*)-pharmacology and clinical indications. Phytomedicine 2003;10:348-357.
- 4- Smith R.L,Pruth S, and Fitzpatrick L.A. Evaluation and management of breast pain. Mayo Clin. Proc.2004;79:353-372.
- 5- Daniele C, Coon J.T, Pitter MH, Ernist E. A systemic review of adverse avents. Drug Safety. 2005; 28(4): 319-332.
- 6- Roemheld-Hamm B. Chasteberry. Complementary and American Family Physician 2005;72(5):821-824.
- 7- Dugoua J.J, Seely D, Peri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus castus*) during pregnancy and lactation. Can. J Clini. Pharmacol. Winter 2008;15(1): 74-79.
- 8- Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology 2011;32(1):42-51.
- 9- Propping D,Bohnert K.J, Peeters M, Albrecht M,Lamertz M. Treatment of gynaecological disorders. Therapetikon 1991;5(11): 581-585.
- 10- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T and Schmitz H. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of irregularites of the menstrual cycle due to latent hyperprolactinemia. Arzneim- Forsh/Drug Res. 1993; (7):752-756.
- 11- Turner S.and Mills S. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. Complementary Therapies in Medicine 1993;1:73-77.
- 12- Sliutz G,Speiser P,Schultz A.M, Spona J and Zeilling R. *Agnus castus* extracts Inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. Horm. met.Res.1993;25:253-255.

- 13- Welte C.P, Albrecht M. Disturbances of Menstrual Regularity and PMS drug monitoring with *Vitex agnus castus*. TW Gynakologie 1994;7(1):49-52.
- 14- Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. Experimental and Clinical Endocrinology 1994; 102:448-454.
- 15- Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B. Efficacy of L.extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 2000;264:150-153.
- 16- Ohyama K, Akaike T, Hirobe C, ve Yamakava T. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. Biol. Pharm. Bull. 2003; 26(1):10-18.
- 17- Atmaca M, Kumru S. and Tezcan E. Fluoksetine versus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Human Psychopharmacology Clin Exp 2003;18:191-195.
- 18- Ohyama K, Akaike T, Imai M, Toyoda H, Hirobe C, Bessho. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2005; 37:1496-1510.
- 19- Prilepskaya V.N, Ledina A.V, Tagiyeva A.V, Revazova F.S. *Vitex agnus castus*: Succesful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. Maturitas The European Menopause Journal 2006; 55: 55-63.
- 20- Canning S, Watterman M & Dye L. Diatery supplements and herbal remedies for premenstrual syndrome (PMS): A systematic reseach review of the evidence for their efficacy. Journal of Reproductive and Infand Psychlogy 2006;24(4):363-378.
- 21- Nasri S, Oryan S, Rohani A.H, and Amin G.R. The Effects of *Vitex agnus castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. Pakistan Journal of Biological Sciences 2007;10(14):2300-2307.
- 22- Carmichael A.R. Can *Vitex agnus castus* be used for the treatment of mastagia? What is the current evidence? eCAM 2007; 1-4.

- 23- Öztürk A, İlman A.A, Sağlam H, Yalçinkaya U, Aykut S, Akgöz S, Özkan Y, Yanık K, Kivçak B, Yalçın N, Özdemir R.M. Fitoöstrojenlerin kırık iyileşmesi üzerine etkileri: Yeni Zelanda tavşanlarında deneysel çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14(1):21-27.
- 24- Sehmisch S, Boeckhoff J, Wille J, Seidlova- Wuttke D, Rack T, Tezval M, Wuttke W, Stuermer K.M, Stuermer E.K. *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytother Res.* 2009;23(6):851-8.
- 25- Imai M, Kikuchi H, Denda T, Ohyama K, Hirobe C, Toyoda H. Cytotoxic effects of flavonoids against a human colon cancer derived cell line, COLO 201:A potential natural anti-cancer substance. *Cancer Letters* 2009;276:74-80.
- 26- Mazzio E.A, Soliman K.F.A. In vitro screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs. *Phytother Res* 2009; 23(3):385-398.
- 27- Choudhary M; Azizuddin C, Jalil S, Nawaz S A, Khan KM, Tareen RB; Atta-ur-Rahman. Antiinflammatory and lipoxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus castus*. *Phytother Res.* 2009; 23(9): 1336-9.
- 28- Davis PH. *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. Edinburg: University Press; 1982; (7) 633-635.
- 29- ESCOP Monographs.2.baskı, Thieme 2009;2-13.
- 30- Meier B, Allenmann C, Kreuter M.H. *Vitex agnus-castus* and the way of the drug to the clinical approved herbal medicinal product.
- 31- Gomaa C.S. Flavonoids and iridoids from *Vitex agnus castus*. *Planta Medica* 1978;33:278. Ref. ESCOP Monographs.2.baskı, Thieme 2009;2-13.
- 32- Hoberg E, Oryala J, Meier B, Sticher O. Diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry* 1999;52:1555-1558.
- 33- Jarry H, Spenger B, Wuttke W, Christoffel V. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*. *Maturitas* 2006;55S:26-36.

- 34- Hajdu Z, Hohman J, Fargo P, Martinek T, et al. Short communication diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytotherapy Research* 2007;21:391-394.
- 35- Ono M, Yamasaki T, Konoshita M, Ikeda T, Okawa M, Kinjo J, Yoshimitsu H, and Nohara T. Five new diterpenoids, viteagnusins A-E, from the fruit of *Vitex agnus castus*. *Chem. Pharm. Bull.* 2008;56(11):1621-1624.
- 36- Ono M, Nagasawa Y, Ikeda T, Tsuchihashi R, Okawa M, Kinjo J, Yoshimitsu H, and Nohara T. Three new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus castus*. *Chem. Pharm. Bull.* 2009;57(10):1132-1135.
- 37- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7(5):373-81.
- 38- Ono M, Eguchi K, Konoshita M, Furusawa C, Sakamoto J, Yasuda S, Ikeda T, Okawa M, Kinjo J, Yoshimitsu H, and Nohara T. A new diterpenoid glucoside and two new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus castus*. *Chem. Pharm. Bull.* 2011;59(3):392-396.
- 39- Hoberg E, Meier B, Sticher O. Quantitative high performance liquid chromatographic analysis of diterpenoids in *Agni casti* fructus. *Planta Medica* 2000;66(4):352-355.
- 40- Li S.H, Zhang H.J, Qiu S.X, Niu X.M, Santarsiero B.D, Mesecar A.D, Fong H.S.F, Farnsworth N.R and Sun H.D. Vitexlactam A, a novel labdane diterpene lactam from the fruits of *Vitex agnus castus*. *Tetrahedron Letters* 2002;43:5131-5134.
- 41- Meier B, Hoberg E. *Agni casti* fructus. Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit. *Z Phytotherapie* 1999;20:140-58. Ref. ESCOP Monographs.2. baskı, Thieme 2009;2-13.
- 42- Castagnou MR, Larcebau S, Nicou O. Contribution l'étude des graines de *Vitex agnus castus*. Deuxième partie. *Bull Soc Pharm Bordeaux* 1964;103:189-92. Ref. ESCOP European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Thime. ESCOP Monographs.2 nd ed. 2009;2-13.
- 43- Cossuta D, Simándi B, Vági E, Hohmann J, Prechl A, Lemberkovics É, Kéry Á, Keve T. Supercritical fluid extraction of *Vitex agnus castus* fruit. *The Journal of Supercritical Fluids* 2008;47:188-194.

- 44- Kuruüzüm-Uz A, Stroch K, Demirezer L.O, Zeeck A. Glucosides from *Vitex agnus castus*. Phytochemistry 2003; 63:959-964.
- 45- Halaska M, Raus K, Běles P, Martan A, Paither KG. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. Ceska Gynecol 1998;63(5):388-92.
- 46- Belic I, Bergant-Dolar J, Morton R.A. Constituents of *Vitex agnus castus* seeds. Part I. Casticin. J.Chem Soc. 1961:2523-5. Ref. ESCOP Monographs.2.baskı, Thieme 2009;2-13
- 47- Wollenweber E, Mann. Flavonols from fruits of *Vitex agnus castus*. Planta Medica 1983;48(2):126-127.
- 48- Hoberg E, Meier B, Sticher O. Quantitative high performance liquid chromatographic analysis of castisin in the fruits of *Vitex agnus castus*. Pharmaceutical Biology 2001;39(1):57-61.
- 49- Asker E, Akın S and Hökelek T. 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxyflavone. Acta Cryst. (online) 2006; E62:o4159-o4161.
- 50- Mesaik MA; Azizuddin, Murad S, Khan KM, Tareen RB, Ahmed A; Attaur Rahman, Choudhary MI. Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus castus*. Phytother Res. 2009;23(11):1516-1520.
- 51- Azizuddin, Makhmoor T, Choudhary M. I. Radical scavenging potential of compounds isolated from *Vitex agnus castus*. Turkish Journal of Chemistry 2010; 34(1):119-126.
- 52- Duqouo JJ, Seey D, Peri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus castus*) during pregnancy and lactation. Can J Clin Pharmacol 2008;15(1):e74-9.
- 53- Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol 1995;172:14-8.
- 54- Jarry H, Splenger B, Parzel A, Schmid J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor β -selective activity for *Vitex agnus castus* and isolated flavones. Planta Med 2003; 69:945-947.
- 55- Zwaving J.H, Bos R. Composition of the essential fruit oil of *Vitex agnus castus*. Planta Med. 1996 Feb;62(1):83-4.

- 56- Galletti GC, Russo MT, Bocchini P. Essential oil composition of leaves and berries of *Vitex agnus castus* L from Calabria, southern Italy. Rapid Communications In Mass Spectrometry 1996;10:1345-1350.
- 57- Sørensen JM, Katsiotis ST. Parameters influencing the yield and composition of the essential oil from Cretan *Vitex agnus castus* fruits. Planta Medica 2000;66(3):245-250.
- 58- Marongiu B, Pirras A, Porcedda S, Falconieri D, Gonçalves M J, Salgueiro L, Maxia A. and Lai R. Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus castus* L. (Verbenaceae) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO₂. Natural Product Research 2010;24(6):569-579.
- 59- Novak J, Draxler L, Göhler I and Franz CM. Essential oil composition of *Vitex agnus castus* comparison of accessions and different plant organs. Flavour and Fragrance Journal 2005;20:186-192.
- 60- Zoghbi MDB, Andrade EHA, Maia JGS. The essential oil of *Vitex agnus castus* L. growing in the Amazon region. Flavour and Fragrance Journal 1999;14(4):211-213.
- 61- Marshall K. polycystic ovary syndrome: clinical considerations. Alternative Medicine Review 2001;6(3):272-292.
- 62- Maddocks W. cyclical mastalgia: could essential oils help this condition? International Journal of Aromatherapy 2002; 12: 30-35.
- 63- Lotfi G. Polycystic ovarian disease: Treatment protocols. Obstetrics and gynecology annual meeting. Suez Canal university, Ismaila. Egypt. April 25-26, 2002.
- 64- Andrej M, Diana J. Premenstrual syndrome: from etiology to treatment maturitas. 2006; 55S: S 47-S54.
- 65- Campayne D.M, Campryne G. The premenstrual syndrome revised. European Journal of Obstetric&Gynecology and Reproductive Biology. 2007; 130:4-17.
- 66- Miller P.B, Soules M.R. Lutel Phase Deficiency: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. www.glown.com, 2009.
- 67- Liedman R, Handsson S.R, Howe D, Igidbashian S, Mcleod A, Russell R.J, & Akerlund M. Reproductive hormones in plasma over

the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecological Endocrinology* 2008;24(9):508-513.

- 68- Davis J.B, Segars J.H. Menstruation and Menstrual Disorders: Anovulation. www.glown.com, 2008.
- 69- Paupoo A. A, Blackwell R.E. Galactorrhea. *Women's med.* www.glown.com, 2008.
- 70- Panay N. Managing premenstrual syndrome. *Women's Health Medicine*. 2005; 2: 1-4.
- 71- Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual, dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J. Psychiatry Neuropsych* 2008; 33(4); 291-301.
- 72- Yonkers K.A. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371: 1200-1210.
- 73- Usman B.S, İndusekhar R, O'Brien S. Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 22 (2): 251-260.
- 74- Gürkan T, Demirkol A. İnfertil çiftin değerlendirilmesi. İn: Çolgar U. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2006:79-89.
- 75- Yaralı H, Demirtaş E. Polikistik over sendromu. İn: Çolgar U. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite.1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti;2006.249-259.
- 76- Turhan Öztürk N, Doğan D. Perimenopoz ve Tedavisi. İn: Çolgar U. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2006.323-347.
- 77- Hassa H. Postmenopozal Dönem ve Hormon Tedavisi. İn: Çolgar U. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. şti; 2006.349- 377.
- 78- İbrahim N.A, Shalaby A.S, Farags R.S, Elbaroty G.S, Nofal S.M.and Hassan E.M. Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus castus* L. fruits growing in Egypt. *Natural Product Research* 2008;22(6): 537-546.
- 79- Wuttke W, Gorkow C, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus castus*. Ref. Loew D, Rietbrock N, editors. *Phytopharmaka in*

Forschung und klinischer Anwendung. Darmstadt: Steinkopff, 1995: 81-91.

- 80- Christoffel V, Spengler B, Jarry H, Wuttke W. Prolactin inhibiting dopaminergic activity of diterpenes from *Vitex agnus castus*. In: Loew D, Blume H, Dinger mann T, editors. *Phytopharmaka V*. Darmstadt: Steinkopff 1999; 209-14.
- 81- Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W, Spengler B, Christoffel V. Auf der suche nach dopaminergen substanzen in *Agni-casti-fructus*-präparaten: Warum eigentlich? *Z Phytotherapie* 1999;20:150-2.
- 82- Christoffel V, Spengler B, Abel G, Jarry H, Wuttke W. Diterpenes from BNO 1095(*Vitex agnus castus*) inhibit prolactin secretion. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2000;5:87-8.
- 83- Weisskopt M, Simmen V, Schoffner W. Binding affinities of various *Vitex agnus castus* extracts to μ -opioid and dopamine₂ receptor. In: Abstracts of 3rd International Congress on Phytomedicine. Munich 11-13 October 2000. *Published as: Phytomedicine* 2000;7 (Suppl II): 110 (abstract p-110).
- 84- Berger D, Burkard W, Schaffner W, Meier B. Rezeptorbindungstudien mit Extrakten und daraus isolierten Substanzen *Z Phytotherapie* 1999;20:153-4.
- 85- Berger D. *Vitex agnus castus*: unbedenklichkeit und wirksamkeit beim promenstruellen syndrm [Dissertation]. University of Basel, 1998. Ref. ESCOP Eropcan Scientific Cooperative on Phytotherapy, Thime. ESCOP Monograhs.2 nd ed.2009;2-13.
- 86- Liu J, Burdette J.E, Xu H, Gu C, Bremen R.B, Bhat K.P.L, Booth N, Constantinou A.I, Pezzuto J.M, Fong H.H.S, Farnsworth N.R, Bolton J.L. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal syptoms. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 2472-2479.
- 87- Liu J, Burdette J. E, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, Nikolic D, Mahady G, Bremen R.B, Fong H.H.S, Pozuto J.M, Bolton J.L and Fannsworth N.R. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus castus* L.(Chaste-berry). *Phytomedicine* 2004; 11:18-23.
- 88- Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R, et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*: controlled, double-blind study versus pyridoxine. Ref: Dante G, Facchinetti F.

Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 2011;32(1):42-51.

- 89- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-137.
- 90- Loch E.G, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus* *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2000;9:315-320.
- 91- Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150-3.
- 92- Bahamondes L, Pons J.E and Shalomon L. Perspectives on premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Dis Menstru Herlth Outcoms* 2007; 15(5): 263- 277.
- 93- He Z, Chen R, Zhou Y et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009;63:99-103.
- 94- Kılıçdağ E.B, Tarım E, Bagis T, Erkanlı S, Aslan E, Özşahin K, Kuşcu E. Fructus *agni casti* and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004;85(3):292-293.
- 95- Lauriten CH, Reuter H.D, Repges R, Bohnert K.J. and Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4(3): 183-189.
- 96- Halaska M, Beles P, Gorkow C and Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: Results of a placebo-controlled double-blind study. *The Breast*. 1999; 8:175-181.
- 97- Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010 Apr; 50(2): 189-93.

- 98- Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with an *Agnus castus* medicament. Geb Fra.1997;57:569-574.
- 99- Lucks B.C, Sørensen J, Veal L. *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a self-care survey. Complementary Therapies in Nursing & Midwifery 2002;8:148-154. doi: 10.1054/ctnm.2002.0634.
- 100- Lucks B.C, Sørensen J, Veal L. *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a research update complementary therapies in nursing & midwifery 2003; 8:157-160.
- 101- Propping D, Katzorke Th. Treatment of Luteal Phase Defect. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1987;63(31):932-933.
- 102- Gerhard I, Petek A, Monga B, Blank A, Gorkow C. Mastodynion for female infertility randomized placebo-controlled, clinical double-blind study. Research in Complementary Medicine 1998;5:272-278.
- 103- Propping D, Katzorke T, Belkien L. Diagnostik und Therapie der Gelbkörperschwäche in der Praxis. Therapiewoche 1988. ESCOP Monographs.2.baskı, Thieme 2009;2-13.
- 104- Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H Xu Q, Chen W, Yamada H. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception. 2010;82(5):435-41.
- 105- Webster D.E, Lu J, Chen S.N, Farnworth NR, Wangjim Z. Activation of the μ -opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS. Journal of Ethnopharmacology 2006;106:216-221.
- 106- 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.
- 107- Snow J.M. *Vitex agnus castus* L.(Verbenaceae).The Protocol Journal of Botanical Medicine.1996;spring: pp.20-23.
- 108- Blumental M. The Complete Commission E Monographs. American Botanical Council / Integrative Medicine Communications.1998.p108.
- 109- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Apel S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-

1997:results of a follw-up national survey. Jama 1998; 280(18)1569-1575.

- 110-** Ploeg H.M.V.D and Lodder E.B. Longitudinal measurement in the diagnostics of the premenstrual syndrome. Journal of Psychosomatic Research 1993;37(1):33-38.
- 111-** Bergmann J, Luft B, Boehmann S, Runnebaum B, Gerhard I. The efficacy of the complex medication *Phyto-Hypophyson* L. in female, hormone-related sterility. A randomized, plasebo-controlled clinical double-blind study. Foch Komplementarmed Klas Naturheilkd. 2000 Agh;7(4):190-9.
- 112-** Gorkow C. Klinischer kenntnisstand von *Agni casti* fructus. Klinisch-pharmakologische untersuchungen und wirksamkeitsbelege. Z Phytotherapie 1999;20:159-68 Ref. ESCOP Monographs.2.baskı, Thieme 2009;2-13.
- 113-** Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, plasebo-controlled study of FertilityBlend: a nutritional supplement for improving fertility in women. Clin Exp Obstet Gynecol. 2006;33(4):205-8.
- 114-** Cahil DJ, Fox R, Wardle PG, Harlow CR. Multiple follicular development associated with herbal medicine. Hum Reprod.1994 Aug;9(8)1469-70.
- 115-** Dante G, Facchinetti F. Herbal tretments for alleviating premenstrual symtoms:a systematic review. J Psychosom Obstet Gynacol. 2011 Mar;32(1):42-51. Epub 2010 Dec 21.
- 116-** Freeman EW, Therapetic management of premenstrual syndrome. Expert Opin Pharmacother 2010;11(17):2879-89.
- 117-** Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schimitz H. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized plasebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung 1993 Jul; 43 (7):752-6.

9. EKLER

AGNUCASTON KULLANIMI İLE İLGİLİ BİLGİ FORMU

Tarih:

No:

Protokol no:

Adı Soyadı:

Yaşı:

İlk adet tarihi:

Son adet tarihi:

Menstruasyon hikayesi:

Ayda bir:

Daha sık:

Daha uzun süreli:

Medeni durumu:

Evli ise süresi:

Gravida:

Para:

Abortus:

Yaşayan çocuk

sayısı:

Şikayeti:

Şikayet seresi:

Daha önce bu şikayetiyle ilgili ilaç kullandıysa

adı:

Var ise ultrasonoğrafi sonucu:

Tanı:

İlaça başlama tarihi:

1. Kontrol

Tarih:

vermemiş:

Şikayeti geçmiş:

Şikayeti azalmış:

İlaç fayda

İlaç kullanmamış:

Şikayeti geçmiş:

Şikayeti azalmış:

İlaç fayda

vermemiş:

İlaç kullanmamış:

DÜŞÜNCELER:

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gufran

Soyadı : ÖZKÖK

Doğum Yeri ve Tarihi: Çanakkale / 1948

Eğitimi :

1985	:	SSK Ankara Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum İhtisası
1979	:	H.Ü. Halk Sağlığı İhtisası
1975	:	H.Ü. Tıp Fakültesi
1966	:	Kastamonu Abdurrahman Paşa Lisesi
1965	:	Kastamonu Kız Öğretmen Okulu
1962	:	Taşköprü Ortaokulu
1959	:	Ankara Şehit Öğretmen Kubilay İlkokulu

Yabancı Dil : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Ankara Tabip Odası