

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**VITEX AGNUS-CASTUS (HAYIT) MEYVELERİNİN
FİTOTERAPİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GİZEM GÜLSOY

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÜNAY SARIYAR**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programında Gizem Gülsoy tarafından hazırlanan "Vitex Agnus-Castus (HAYIT) Meyvelerinin Fitoterapi Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

01 / 08 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

- 1.Prof.Dr. Günay Sarıyar (Tez Danışmanı) (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.) 
- 2.Prof.Dr. Nurhayat Sütlüpinar (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.) 
- 3.Prof.Dr. Afife Mat (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.) 
- 4.Prof.Dr. Aynur Sarı (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.) 
- 5.Doç.Dr. Şükran Kültür (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik A.D.) 

BEYAN

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

GİZEM GÜLSOY

İTHAF

“Her Zaman Yanımda Olan
Canım Aileme...”

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması için gerekli olanakları sağlayan, engin tecrübe ve bilgisiyle desteğini esirgmeden çalışmalarına ışık tutan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali H. Meriçli'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, samimiyetini her an hissettiğim, çalışmalarımı büyük bir özen ve titizlikle yönlendiren danışmanım, değerli hocam Sayın Prof.Dr. Günay Sarıyar'a en içten saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında güler yüzü ve desteğini her zaman hissettiğim Araş.Gör.Uzm.Ecz. Esra Eroğlu Özkan'a teşekkürü borç bilirim. Tez çalışmalarım sırasında benden deneyimlerini ve samimiyetlerini esirgemeyen sevgili hocalarım Doç.Dr. Emine Akalon'a, Yard.Doç.Dr. Sevdâ Süzgeç Selçuk, Yard.Doç.Dr. Çağlayan Ünsal Gürer, Araş.Gör.Dr. Tuba Şerbetçi ve tüm Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, yardımcı ve elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

GK/KS ile ilgili çalışmalarımı laboratuvarında yürütme olanağı sağlayan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Kemal Hüsnü Can Başer'e, değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Mine Kürkcüoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak bitki örneklerinin toplanmasında yardımcı olan Namık Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dekan Yardımcısı Sayın Prof.Dr. İsmet Başer'e, Antalya (Manavgat) bitki örneklerinin toplanmasında yardımcı olan Ecz. Güldane Metin ve ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım sırasında yanımda olan ve desteklerini hissettiğim değerli arkadaşlarım Araş.Gör. Sezin Kurtuluş, Araş.Gör. Seçil Yazıcı, Araş.Gör. Burcu Şen, Uzm.Ecz. Buket Hekiman, Özlem Güney, Recep Karaca ve Habip Erşahin'e teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında benden yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş.Gör. Tuba Kıyan'a, Araş.Gör. Hale Gamze Duymuş'a, Uzm.Bio. Fatih Göger'e, Bio. Gökhan Dualı'ya, Bio. Gökhan Yatağan'a teşekkür ederim.

Tüm tez çalışmam boyunca sevgisini ve desteğini her an hissettiğim, zor anlarımda daima yanımda olan Ecz. Umut Can Toplan'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, daima yanımda olan canım annem ve canım babama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Vitex agnus-castus</i> 'un Tarihçesi	3
2.2. Botanik Bölüm	5
2.2.1. Verbenaceae Familyası	5
2.2.2. <i>Vitex</i> L. Cinsi.....	6
2.2.3. <i>Vitex agnus – castus</i> L.	7
2.3. Kimyasal Bölüm	7
2.3.1. Bisiklik Diterpenler	7
2.3.2. Uçucu yağlar	8
2.3.3. Flavonoidler	11
2.3.4. İridoit glikozitleri	14
2.3.5. Polifenoller.....	15
2.3.6. Diğer bileşikler.....	15
2.3. Farmakolojik Bölüm	15
2.3.1. Menstruasyon Bozukluklarında <i>V.agnus-castus</i> Kullanımı	16
2.3.2. Premenstrual Sendromda (PMS) <i>V.agnus-castus</i> Kullanımı	17
2.3.3. Mastodini tedavisinde <i>V.agnus-castus</i> Kullanımı.....	19
2.3.4. <i>V.agnus-castus</i> 'un Antimikrobiyal Aktivitesi.....	20
2.3.5. Bitkinin Piyasadaki Preparatları.....	20

2.3.6. <i>Vitex agnus-castus</i> 'un Etki Mekanizması	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Materyal	24
3.2. Genel Metotlar	24
3.2.1. Fitokimyasal Ön Denemeler	24
3.2.1.1. Flavon Türevlerinin Aranması	24
3.2.1.2. Antrasen Türevlerinin Aranması.....	25
3.2.1.3. Saponin Aranması	25
3.2.1.4. Tanen Bileşiklerinin Aranması	25
3.2.1.5. Alkaloit Aranması	25
3.2.2. Uçucu Yağların Elde Edilmesi.....	26
3.2.2.1. Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GK/KS)	26
3.2.2.2. Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GK/KS) Analiz Şartları	26
3.2.2.3. Gaz Kromatografisi (GK) Analiz Koşulları.....	26
3.2.3. Flavon Bileşenlerin Tüketilmesi ve Tespiti	27
3.2.4. Kromatografik Yöntemler	28
3.2.4.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K)	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Fitokimyasal ön deneme sonuçları.....	29
4.2. Uçucu Yağ Elde Edilmesi	30
4.3. Uçucu Yağlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	30
4.3.1. Gaz kromatografisi (GK) Sonuçları	30
4.3.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi(GK/KS) Sonuçları.....	33
4.3.3. Flavon Bileşenlerin Tüketilmesi ve Tespiti	35
5. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	43

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1: PMS Tedavisinde Kullanılan Protokoller	18
Tablo 2-2: <i>V.agnus castus</i> 'un piyasada satılan kombine preparatları ve içerikleri	22
Tablo 3-1: Örneklerin toplanma yer ve zamanı ile GİM numaraları	24
Tablo 3-2: GK/KS analiz şartları	26
Tablo 3-3: Flavonoit teşhisi için İ.T.K'da Kullanılan Çözücü Sistemleri ve Oranlar	27
Tablo 4-1: Fitokimyasal ön deneme sonuçları.....	29
Tablo 4-2: <i>V.agnus-castus</i> örneklerinden elde edilen uçucu yağ verimi (%).....	30
Tablo 4-3: <i>V. agnus-castus</i> uçucu yağının kimyasal bileşimi	33
Tablo 4-4: <i>V. agnus-castus</i> elde edilen ekstre miktarları.....	35
Tablo 5-1: <i>V. agnus-castus</i> uçucu yağ bileşimdeki major bileşikler	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>Vitex agnus-castus</i> Meyveleri	5
Şekil 2-2: Labdan iskeleti taşıyan diterpenler.....	8
Şekil 2-3: Klerodan iskeleti taşıyan diterpenler.....	8
Şekil 2-4: <i>Vitex agnus-castus</i> uçucu yağında bulunan başlıca bileşikler.....	11
Şekil 2-5: <i>Vitex agnus-castus</i> 'tan izole edilen flavonoidler	14
Şekil 2-6: <i>Vitex agnus-castus</i> 'ta bulunan başlıca iridoitler	15
Şekil 3-1: Gaz Kromatografisi (GK)	27
Şekil 4-1: Muğla (Bodrum) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı	31
Şekil 4-2: Antalya (Manavgat) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı	31
Şekil 4-3: Zonguldak toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı	32
Şekil 4-4: Balıkesir (Altınoluk) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı	32
Şekil 4-5 : Edirne (Enez) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı	33
Şekil 4-6: I no'lu sisteminde petrol eteri ve kloroform ekstrelerine ait İ.T.K	36

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GK/KS: Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi

PMS: Premenstrual Sendrom

GC/MS: Gas Chromatography/ Mass Spectrometry

MA: Molekül Ağırlığı

VAC: *Vitex agnus-castus*

GİLAM: Geleneksel İlaçlar Araştırma ve Uygulama Merkezi

FID: Alev İyonlaşma Dedektörü

R_T: Retansiyon zamanı

ESCOP: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy

İ.T.K: İnce Tabaka Kromatografisi

ÖZET

Gülsoy, G. (2011). *Vitex agnus-castus* (Hayıt) Meyvelerinin Fitoterapi Açısından Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada Türkiye'nin beş farklı bölgesinden toplanan *Vitex agnus-castus* (hayıt) meyveleri uçucu yağları bakımından değerlendirilmiştir. Eylül ayında Bodrum (Muğla), Manavgat (Antalya), Altınoluk (Balıkesir), Zonguldak ve Enez (Edirne) yörelerinden toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle Clevenger apareyinde uçucu yağ elde edilmiş, uçucu yağlar içerikleri açısından GK/KS kullanılarak değerlendirilmiştir.

Uçucu yağların miktarları ve içerdikleri bileşenlerin oranları bölgeden bölgeye farklılık göstermiştir. En yüksek oranda uçucu yağ Altınoluk örneğinden (%1,2 ml) elde edilirken, en düşük oranda uçucu yağ Zonguldak örneğinden (% 0,38ml) elde edilmiştir.

Analiz sonucunda uçucu yağların ana bileşenleri sabinen, 1,8-sineol, alfa-pinen, beta-karyofillen, (z)-beta- farnesen ve bisiklogermakren olarak belirlenmiştir. Diğer önemli bileşenler alfa-terpineol, alfa-terpinil asetat, limonen ve beta-bisabolen olarak saptanmıştır.

Bodrum ve Altınoluk örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşiminde en yüksek oranda sırasıyla 1,8-sineol (%13,2, %17,3) ve sabinen (%12,8, %15,4) bulunduğu, Manavgat örneğinden elde edilen uçucu yağın bileşiminde en yüksek oranda sabinen (%12,1) ve bisiklogermakren (%12,1) bulunduğu, Zonguldak örneğinden elde edilen uçucu yağın bileşiminde en yüksek oranda beta-karyofillen (% 11,7) ve alfa-pinen (% 10) bulunduğu ve Enez örneğinden elde edilen uçucu yağın bileşiminin en yüksek oranda bisiklogermakren (% 22,1) taşıdığı tespit edilmiştir.

Bunun yanında toplanan meyveler lipofilik flavonlar açısından da ön değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Verbenaceae, *Vitex agnus-castus*, Uçucu yağ, GK/KS, PMS

ABSTRACT

Gülsoy, G. (2011). Evaluation of *Vitex agnus-castus* Fruits in Terms of Phytotherapy. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. MSc Thesis. İstanbul.

In this work, *Vitex agnus-castus* fruits collected from five different regions of Turkey, Bodrum (Muğla), Manavgat (Antalya), Altınoluk (Balıkesir), Zonguldak and Enez (Edirne), were evaluated by their essential oil contents. Hydrodistillation using Clevenger type apparatus was applied to obtain essential oil. The composition of the essential oils was investigated by GC/MS analysis.

The amount and the contents of the essential oils of five samples have shown variation. The amounts and the rates of the compounds contained by essential oils varied from region to region. Highest amount of essential oil was obtained from Altınoluk sample (% 1.2 ml) while Zonguldak sample yielded the lowest amount of essential oil (% 0.38 ml).

The results of GC/MS analysis show that, the main constituents of the essential oils were; sabinen, 1,8-cineole, alpha-pinen, beta-caryophyllene, (z)- beta-farnesene and bicyclogermacrene. The other important compounds were alpha-terpineol, alpha -terpinyl acetate, limonene and beta-bisabolene.

The composition of the essential oils obtained from Muğla (Bodrum) and Balıkesir (Altınoluk) samples were 1,8-sineol (%13.2, %17.3) and sabinene (%12.8, %15.4) respectively. Sabinene (% 12.1) and bicyclogermacrene (% 12.1) were major components in Antalya (Manavgat) sample. The essential oil from Zonguldak sample was found to contain beta-caryophyllene (%11.7) and alpha-pinen (% 10) as main componenets. The highest amount of bicyclogermacrene (% 22.1) has been shown in essential oil of Edirne (Enez) sample.

Preliminary evaluation of lipophilic flavonoids was also carried out.

Key Words: Verbenaceae, *Vitex agnus-castus*, essential oil, GC/MS, PMS



Vitex agnus-castus L.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bitkilerin tedavide kullanılışı insanlık tarihi kadar eskidir. Bazı bitkilerin antik çağlardan beri kullanımları bilinmekte ve günümüzde hala aynı amaçlarla kullanılmaktadır. Kimya bilimindeki ilerlemelerle birlikte sentetik ve yarı sentetik ilaçlar, bitkisel ilaçların yerini almış olsa da, son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde doğal maddelere ve tıbbi bitkilere olan ilgi artmıştır (Mat, 2010). *V. agnus-castus*, 2500 yılı aşkın süredir halk hekimliğinde, özellikle jinekolojik rahatsızlıklarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Özkan, 2010).

Vitex agnus-castus, L. Akdeniz bölgesinden Batı Asya'ya kadar olan geniş bir bölgede yetişen, Verbenaceae familyasından bir çalı veya küçük ağaççıktır. Bitki 1-3 m kadar boylanabilir, haziran-eylül aylarında açık leylak ya da pembe renkli çiçekler açar (Daniele ve ark., 2005; Davis, 1982). *V. agnus-castus*'un tedavi amacıyla kullanılan kısmı, yuvarlak siyah-kahverengi meyveleridir. Çok eski çağlardan beri bitkinin şeytanı uzaklaştırdığı, cinsel arzuları bastırdığı düşünülmüş, bu nedenle bitkiye bu durumu açıklayan tarzda isimler konulmuştur. Antik Yunan'da bitki için kullanılan hagnos (iffetli) kelimesi erken Hristiyanlar tarafından Latince'de agnus (kuzu= Hristiyanlıkta saflığın simgesi) ile karıştırılmıştır. Latince'de *agnus-castus* "saf, temiz kuzu" anlamına gelmektedir (Baytop, 1995). Bitkinin esnek dallarının örme çitlerinin yapımında kullanılması nedeniyle, cins isminin ise Latince vitilis (örülerek yapılmış) kelimesinden türediği düşünülmektedir (Kessel, 2004).

Vitex agnus-castus, Türkçe'de hayıt, acı ayıt, ayıd, beşparmak otu, keşiş biberi, iffetli ağaç gibi; İngiltere'de Chasteberry, Chaste tree, Monk's pepper, Hemp tree, Wild lavender; İtalya'da Agnucasto, Lagano, Vitice; Almanya'da Keuschlamm, Möchspfeffer ve Fransa'da Agneau-chaste isimleriyle bilinmektedir (Özkan, 2010, Kuruüzüm, 2008).

Hayıt geleneksel Anadolu halk tıbbında, özellikle de kıyı bölgelerinde, infüzyon halinde idrar arttırıcı, gaz çıkartıcı ve sakinleştirici olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kurutulmuş ve toz edilmiş yaprak ve meyveler ise güveleri uzaklaştırmak için kullanılır (Dülger ve ark., 2002).

Diyarbakır (Siverek) bölgesinde meyvelerden hazırlanan infüzyonun doğumu önleyici etkisi bulunduğu idda edilmektedir (Baytop, 1999).

Çiçeklerinin Batı Anadolu (Muğla) yöresinde mide-bağırsak rahatsızlıklarında, Kahramanmaraş'ta ise el üzerindeki fistüllerin tedavisinde kaynatılarak kullanıldığı kaydedilmiştir (Yeşilada, 1995).

Çanakkale (Ezine) yöresinde, halkın bitkinin meyve ve yapraklarını diyarede, mide bulantısında ve baş ağrısında kullanıldığı tespit edilmiştir (Tuzlacı ve Bulut, 2007). Aydın (Koçarlı) bölgesinde ise bitkinin meyve ve yaprakları infüzyon halinde şiddetli karın ağrılarında, soğuk algınlığında ve arı sokmalarında kullanılmaktadır. Yine bu bölgede halk mide şikayetlerine karşı bitkinin meyvelerini tarhana çorbasına katıp tüketmektedirler (Tuzlacı ve Sadıkoğlu, 2007). Bitkinin dalları sepet örmekte ve kumaşları sarı renge boyamakta kullanılır (Baytop, 1999).

Batı Anadolu bölgesinde (Muğla ve Aydın) çiçek distilasyonundan elde edilen uçucu yağ, kekik yağı yerine kullanılmaktadır (Uğurlu ve Secmen, 2008; Dülger ve ark., 2002).

Bu çalışmada *Vitex agnus-castus*'un fitoterapi açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Beş ayrı bölgeden toplanan *Vitex agnus-castus*'un meyvelerinden önemli bir madde grubu olan uçucu yağları elde edilip, hem miktar hem de içerikleri açısından GK/KS kullanılarak değerlendirilmiş ve uçucu yağlarının miktar ve bileşenleri açısından farklılıkları ortaya konmuştur. Bu amaçla elde edilen uçucu yağların gaz kromatogramları alınmış, gaz kromatografisi ile ayrılan her bileşiğin kütle spektrumları mevcut standart maddelerin gaz kromatogramlarındaki R_t değerleriyle de karşılaştırılıp doğrulanmıştır.

Avrupa Farmakopesine göre *V.agnus-castus*'un standardize ekstreleri %0.08 oranında kastingin içermektedir (European Pharmacopoeia, 2007). Bu çalışmada toplanan meyveler lipofilik maddeler özellikler flavonoidler açısından da ön değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Vitex agnus-castus*'un Tarihçesi

V.agnus-castus'un tıbbi kullanımı hakkındaki ilk kayıtlar M.Ö. IV. yüzyılda yaşamış olan Hippocrates'e aittir. Hippocrates: “Menstrüasyonda herhangi bir sorun olduğunda kadına, içinde hayıt bitkisi demlendirilmiş esmer şarabı içirin” diye yazmıştır. Dioscorides “Materia Medica” adlı eserinde *Vitex agnus-castus*'un menstruasyon bozukluklarında kullanımından bahsetmiş, ayrıca süt salgısını arttırdığını belirtmiştir. Theophrastus ve Plinius da bitkinin jinekolojik rahatsızlıklarda kullanımından bahsetmiştir. Eski yunan hekimleri bitkiyi kan akışını durdurmak, uterus enflamasyonlarını ve hastalıklarını tedavi etmek amacıyla kullanmışlardır. Ayrıca *Vitex agnus-castus* tohumlarından hazırlanan bir içki, ateşi ve baş ağrılarını gidermek, terlemeyi ve süt salgısını arttırmak amacıyla da kullanılmıştır (Özkan, 2010; Hobbs, 1996).

Yine antik çağlarda hayıtın tohumları; gaz giderici, karaciğer ve dalak faaliyetlerini düzenleyici, sakinleştirici ve emenagog olarak kullanılmış, zehirli böcek ve yılan sokmalarına karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Özkan, 2010).

Roma'da tapınak ayinlerinde kadınlar iffet simgesi olarak ünlenen bitkinin çiçekleriyle süslenirdi (Özkan, 2010). Homeros'un İlyada destanında da hayıt bitkisi namus simgesi olarak geçmektedir. Eski çağlardan beri namusun simgesi haline gelen bitki, ilerleyen zamanlarda orta çağ keşişleri tarafından cinsel arzuları bastırmak amacıyla yemeklerinde baharat olarak kullanılmış, bu nedenle de bitkiye İngilizcede “Monk's pepper” yani keşiş biberi ya da rahip biberi isimleri verilmiştir (Hobbs, 1996).

İslam'ın altın çağında İslam alimlerinin yazdıkları; El-Kındi (IX. Yüzyıl) ve El-Semerkandi'nin (XII. Yüzyıl) Tıbbi Formülleri hayıt bitkisinin diğer bitkilerle birlikte, akıl hastalıklarında ve epilepside kullanıldığından bahseder. Halen Mısır'daki pazarlarda, hayıt meyveleri sinir bozukluklarına karşı yatıştırıcı olarak satılmaktadır. Geçmişte epilepsi tedavisinde kullanıldığı kayıtlı olsa da, günümüzde bu amaçla kullanılmamaktadır (Leung ve Foster, 1996).

Rönesans döneminde John Gerard (1545-1611) hayıtı uterus iltihapları için ve emenagog olarak önermiştir. Özellikle meyve infüzyonunun karaciğer ve dalak hastalıklarında kullanıldığından söz eder (Leung ve Foster, 1996).

Hayıt'ın Avrupa'daki popülaritesi 1700'lü yılların başından itibaren azalmaya başlasa da, doğal olarak yetiştiği akdeniz havzasında, özellikle sindirim rahatsızlıklarında kullanımı devam etmiştir. Dönemin ünlü tıbbi bitki yazarı Cazin, "Aşk tanrıçası Venüs'ün heyecanını alan" bitki olarak hayıtı tanıtır (Özkan, 2010).

1900'lü yılların başında bitki jinekolojik rahatsızlıklarda kullanımıyla yeniden gündeme gelmiş, üzerinde bilimsel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.1930 yılında Almanya'da, Gerhard Madaus (1890-1942) tarafından araştırılmaya başlanmıştır. Madaus, jinekolojik rahatsızlıklarda bitkinin en çok hangi kısmının etkili olduğunu, bir seri hayvan deneyi ile belirlemeye çalıştı. Sonuçta, özellikle meyvelerle hazırlanan ekstrenin daha etkili olduğunu ortaya çıkardı. 1938 yılında kurutulmuş *Vitex agnus-castus* meyve ekstresinden bir ilaç geliştirdi. Patentini de aldığı bu ilaca "Agnolyte" adını verdi. Bu ilaç daha sonra yapılan birçok bilimsel çalışmada kullanıldı (Hobbs, 1996; Hobbs ve Blumental 1999).

DeneySEL çalışmaların olumlu sonuçlarının klinik deneyimlerle desteklendiği 1940'lı ve 1950'li yıllarda, hayıt ekstreleri Avrupa'da; menstrüasyon bozuklukları, premenstrüel sendrom, kısırlığın tedavisi, menopozun erken safhasında görülen ateş basmalarının tedavisi gibi temel uygulamalar ile fitoterapide yer aldı. Almanya'da menstrüal düzensizlikler ve premenstrüel sendromda kullanımının çok eski tarihlere dayanmasına bağlı olarak bitkinin monografı, Komisyon E Monografı arasında yer aldı (Hobbs, 1996; Mills, 1985; Blumental, 2000).

Günümüzde *V.agnus-castus*, siklus bozuklukları, premenstrual sendrom şikayetleri, mastodini, mastalji ve menopozun ilk evresinde görülen şikayetlerin giderilmesinde drog halinde veya meyvelerinden hazırlanmış standardize ekstreler, kapsüller halinde kullanılmaktadır (Schellenberg, 2001). Son yıllarda kadınların bir çoğu premenstrual ve premenopozal şikayetlerde hormon içeren preparatlar yerine yan etkileri daha az, doğal ürünleri tercih etmektedir (Loch ve ark., 2000).

2.2. Botanik Bölüm

2.2.1. Verbenaceae Familyası

Verbenaceae familyası bitkiler aleminde yaklaşık 3000 kadar türü bulunan, tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişen, bitkileri nadiren otsu, çoğunlukla bodur ağaç veya çalılardan oluşan bir familyadır (Townsend, 1982).

Yapraklar karşılıklı veya vertisillat, stipulasızdır. Yaprakları genellikle basit, bazen palmatipartit veya pennat parçalanmıştır. Çiçek durumları sık terminal spika şeklinde veya simoz panikulat ve braktelidir (Townsend, 1982).

Çiçekler hermafrodit, genellikle zigomorf veya nadiren aktinomorf, küçük soluk mavi, menekşe rengi, pembe veya beyazdır. Kaliks gamosepal 2-5 dişli ve kalıcıdır. Korolla gamopetal, 4-5 loblu sıklıkla bilabiattır. Stamenler 4 tane, didinam, epipetaldir. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 2-4 gözlü, ovüller her gözde bir tanedir. (Townsend, 1982).

Meyve drupa veya 2-4 adet tek tohumlu küçük nukslar şeklindedir (Baytop, 1999).



Şekil 2-1: *Vitex agnus-castus* Meyveleri

Türkiye’de Verbenaceae familyasında yer alan cins ve türler;

1) Phyla L.

- *P.nodiflora*
- *P.canescens*

2) Verbena L.

- *V. officinalis*
- *V.supina*

3) Vitex L.

- *V. agnus – castus*
- *V. pseudo – negundo*

2.2.2. *Vitex* L. Cinsi

3-5 m yüksekliğe kadar ulaşabilen odunsu, çok dallı çalı veya ağaççıklar halindedir. Yapraklar karşılıklı, 3-7 foliolü digitat parçalanmıştır. Çiçek durumu yoğun, sık, genellikle sapsız, bazen saplıdır. Kaliks çan şeklinde ve 5 parçalıdır. Korolla huni şeklinde, korolla tüpü genellikle kısa 5 parçalı, çoğunlukla zigomorf ve hemen hemen iki dudaklı, ön lob diğerlerine göre daha büyüktür. Stamenler serbest, korollayı aşar. Ovaryum 4 gözlü ve her gözde bir ovül bulunur. Stilus tepede ve küçüktür. Meyve etli drupa şeklinde ve genellikle kaliks içinde kalıcıdır. Endokarp 4 gözlü ve oldukça serttir (Townsend,1982).

Türkiye’deki *Vitex* L. Türlerinin Tayin Anahtarı

Korollanın alt dudağı tüysüz veya tabanda seyrek tüylü, kaliksin iç yüzeyi üst kısmının 1/3’üne doğru birleşen damarlar halinde*V. agnus-castus*

Korolla alt dudağının tabanında örtü tüylerinden oluşmuş yarı halkamsı, korolla boğazı yoğun tüylü; kaliksin iç yüzeyi yarıya kadar ulaşan retikulat damarlı.....*V. pseudo-negundo*

2.2.3. *Vitex agnus – castus* L.

1-3 m uzunluğunda, çok dallanmış, kısa yumuşak-grimsi sık tüylü, çalı veya küçük ağaççıklardır. Yaprakları palmat, 5-7 parçalı, üst yüzü yeşil, alt yüzü beyaz sık tüylüdür. Yaprakçıklar genellikle düz, 3,5- 15x0.5-2.8 cm, bazen daha geniş olabilir ya da belirgin dentat, tepesi akuttur, her iki uca doğru daralmaktadır, sapsız veya en azından tepedekiler sapsızdır, üst kısmı koyu yeşil, alt kısmı beyaz yoğun tüylüdür. Yaprak sapı uzun, alt yapraklar 4 cm'e uzayabilir (Townsend, 1982).

Çiçek durumu nadiren yoğun sık simoz, sıklıkla küremsi sapsız ya da hemen hemen sapsızdır. Kaliks 3 mm, dış yüzeyi sık yumuşak tüylü ve belirgin olmayan şekilde damarlı, iç yüzeyi çok belirgin ana damarlıdır. Korolla açık leylak renginden maviye dönen renktedir, 8 mm, tüpler açıkça dışarı çıkmıştır. Çiçeklenme dönemi haziran ile eylül aylarındadır (Townsend, 1982).

Meyve yuvarlak drupa, siyah ya da kırmızı renkte ve 3-4 mm kadardır (Townsend, 1982).

Akdeniz Fitocoğrafik bölgesinde yetişen bir bitki olan *Vitex agnus-castus* Anadolu'da oldukça yaygındır (Baytop, 1999). Türkiye'de Trakya, Batı ve Güney Anadolu'da, çoğunlukla Çanakkale (Kavak, Erenköy), Bursa, Zonguldak, Amasya (Yeşilirmak kenarları), Samsun, Giresun, Trabzon, Muğla (Bodrum, Datça), Antalya, Mersin, Adana ve Hatay yörelerinde doğal olarak yetişir (Townsend, 1982).

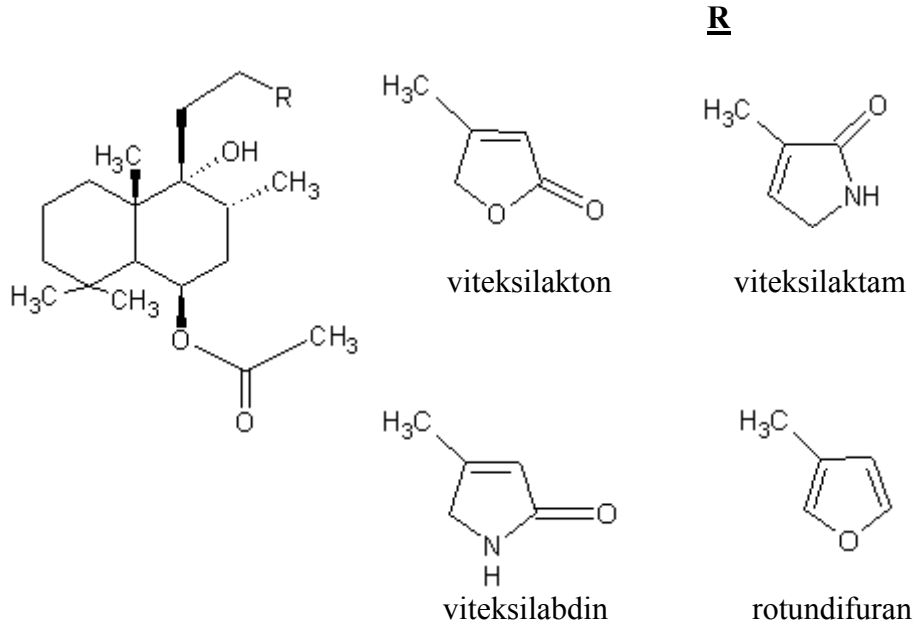
2.3. Kimyasal Bölüm

Bitkinin bileşimde başlıca bisiklik diterpenler (labdan ve klerodan tipi), diterpenoit alkaloidler, iridoit glikozitleri, flavonoidler, trigliseritler ve uçucu yağlar bulunur (ESCOP 2003; Komisyon E Monografileri, 1998).

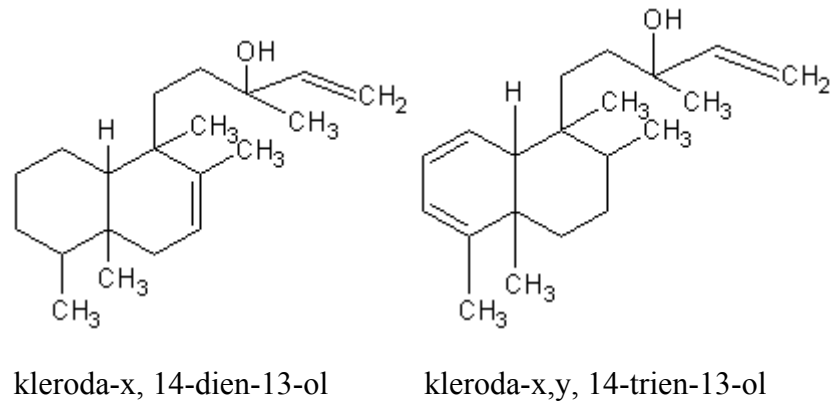
2.3.1. Bisiklik Diterpenler

V.agnus-castus'un dopaminerjik etkisinin hangi bileşenlerden kaynaklandığı tanımlamak için yapılan çalışmalarda dopaminerjik etkili en az iki sınıf bileşiğin bulunduğu anlaşılmıştır (Hoberg ve ark., 1999).

- Labdan iskeleti taşıyan diterpenler (rotundifuran, viteksilakton)
- Klerodan iskeleti taşıyan diterpenler



Şekil 2-2: Labdan iskeleti taşıyan diterpenler



Şekil 2-3: Klerodan iskeleti taşıyan diterpenler

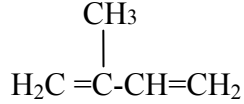
2.3.2. Uçucu yağlar

Bitkilerden veya bitkisel droglardan genellikle su veya buhar distilasyonu yöntemleri ile elde edilen, oda sıcaklığında sıvı halde olan, kendilerine has koku, renk, tad ve görünüşe sahip uçucu, su buharında sürüklenabilen, esas itibariyle terpenlerden oluşmuş karışımlardır (Baytop, 1972).

Uçucu yağlar oda sıcaklığında sıvıdır, bir iki istisna dışında sudan hafiftirler, polarize ışığı çevirirler, organik çözücülerde çözünürler, filtre kağıdında iz bırakmazlar, alkalilerle sabunlaşmazlar, acılaşmazlar, ısı ve ışık etkisi ile okside olup bozulurlar.

Uçucu yağlar çiçek ve meyveler olmak üzere bitkinin diğer organlarında da bulunabilirler (Baytop, 1972).

Uçucu yağlar birçok bileşiğin karışımından oluşmuş kompleks yapılardır. Uçucu yağlar genellikle terpenik hidrokarbonlar ve oksijenli hidrokarbon türevlerinden meydana gelmişlerdir. Terpenler $(C_5H_8)_n$ formülüne uyan hidrokarbonlardır. İzopren molekülünün kondensasyonu ile meydana gelirler.

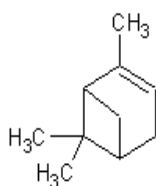


İzopren (C_5H_8)

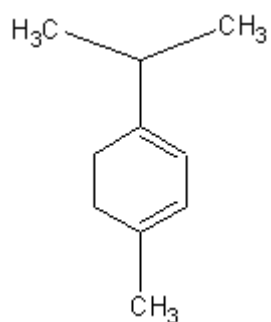
V.agnus-castus, %0.8-1.8 oranında uçucu yağ içermektedir. Uçucu yağın içindeki 85 bileşik tanımlanmıştır. Uçucu yağı α -pinen ve α -terpinilasetat olmak üzere iki farklı kemotip içermektedir (Novak ve ark., 2005). Meyvelerden elde edilen uçucu yağ %16.4-44.1 sabinen, %8.4-15.2 1,8-sineol, % 2.1-5 β -karyofillen ve %5-11.7 trans- β -farnesen içermektedir. İtalya'da bitkinin yaprak, çiçek ve meyvelerinden distilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri 1,8-sineol, α -terpineol, sabinen, β -karyofillen, trans- β -farnesen olarak belirlenmiştir (Senatore ve ark., 1996; Kustrak ve ark., 1992).

Uçucu yağlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen % 0.5'lik uçucu yağın % 35 monoterpenler (α -pinen, sabinen, β -fellandren, 4-terpineol) ve % 52 seskiterpenlerden (β -karyofillen, allo-aromadendren, germakren B, spatulenol, τ -kadinol) oluştuğu belirlenmiştir (Sorensen ve Katsiotis, 2000; Zoghbi ve ark., 1999; Zwaving ve Bos, 1996).

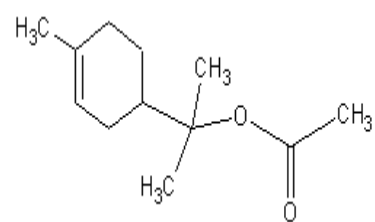
Aynı bitkiden elde edilen uçucu yağlar bitkinin yetiştirme koşullarına veya elde edildiği distilasyon tekniklerine göre bazı farklılıklar gösterebilir (Baytop, 1999).

 α -pinen

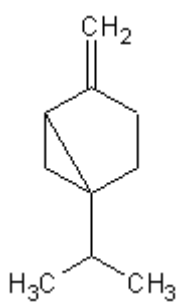
MA: 150

 α -terpinen

MA: 136

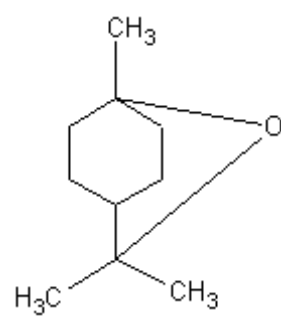
 α -terpinil asetat

MA: 196



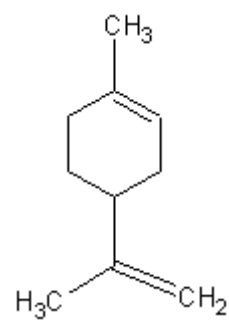
Sabinen

MA: 136



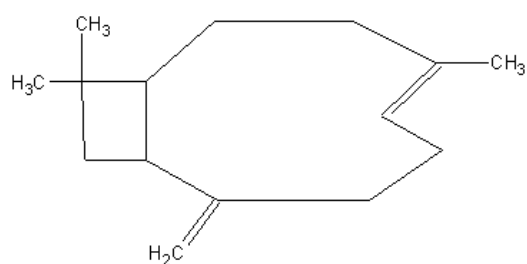
1,8-sineol

MA: 154



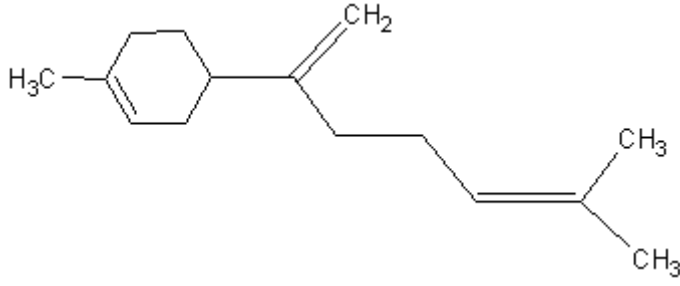
Limonen

MA: 136



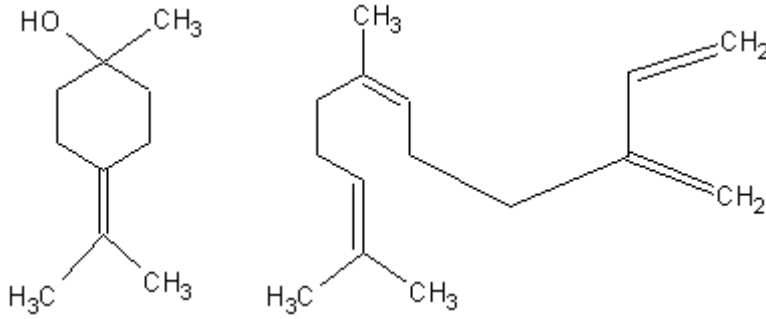
Karyofillen

MA: 204



β -bisabolene

MA: 204



γ -terpineol

MA: 154

β -farnesen

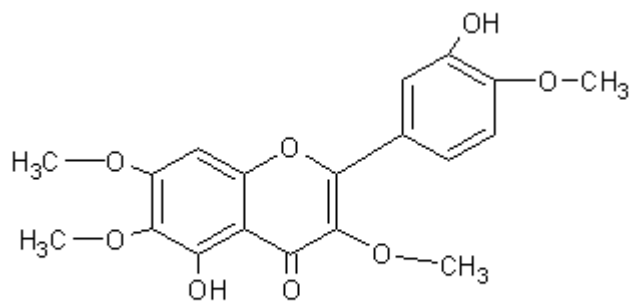
MA:204

Şekil 2-4: *Vitex agnus-castus* uçucu yağında bulunan başlıca bileşikler

2.3.3. Flavonoitler

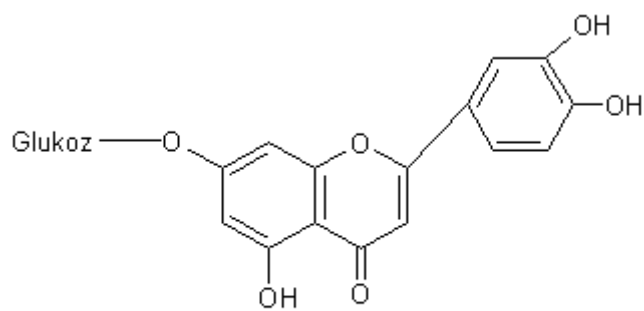
Ana flavonoit kasticin ($C_{19}H_{18}O_8$; M_r 374,4) olup, lipofilik yapıdadır. Avrupa Farmakopesi'nde kurutulmuş droğun en az % 0.08 oranında kasticin içermesi gerektiği kayıtlıdır. Kasticin dışındaki lipofilik flavonoitler, penduletin ve krizofenol-D, hidrofilik yapıda olanlar O veya C- glikozit tipinde, orientin, izoviteksin, homoorientin, luteolin-7- glukozit'tir (Belic ve ark., 1961; Gomaa ve ark, 1978; Mesaik ve ark., 2009; Jarry ve ark., 2003; Chen ve ark., 2011, Cossuta, D. ve ark., 2008).

V.agnus-castus köklerinden dört sitotoksik flavonoit bileşiği de izole edilmiştir. Bunlar; luteolin 6-C- (4''- metil-6''-O- trans-kafeoilglikozit), luteolin-6-C-(2''-O-trans-kafeoilglikozit), luteolin 6-C-(2''-O- trans- kafeoilglikozit), luteolin 7-O- (6''-p-benzoilglikozit)'tir (Hirobe ve ark., 1997).



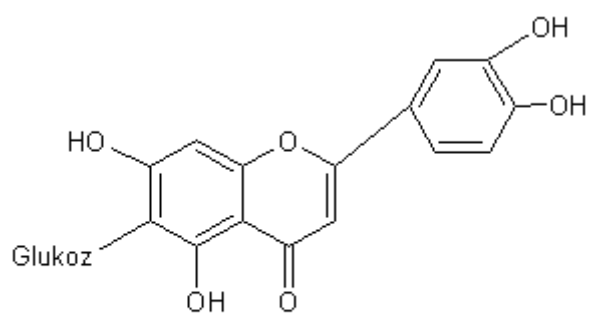
Kastisin

MA: 374



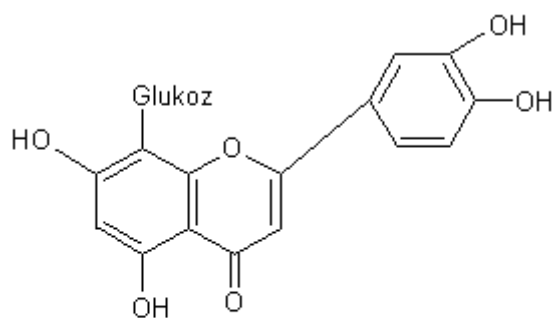
Luteolin-7-glukozit

MA: 448



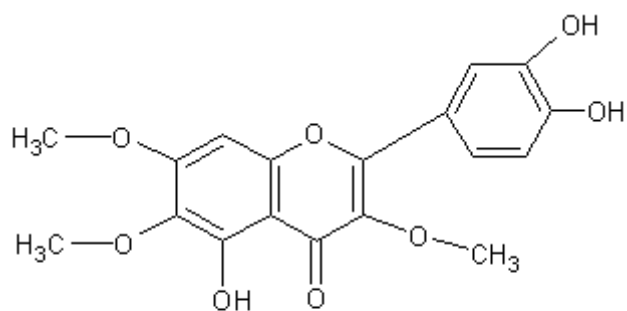
Homoorientin

MA: 448



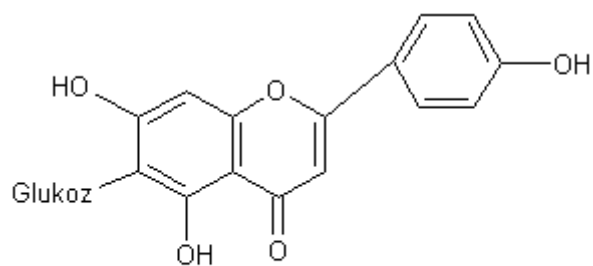
Orientin

MA: 448



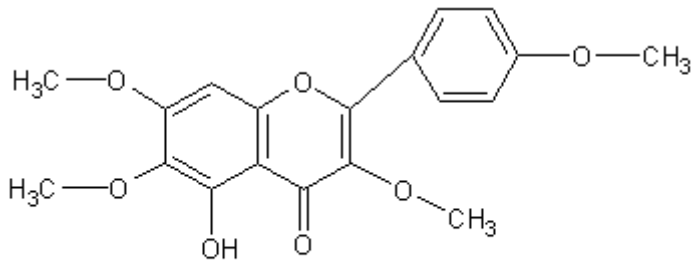
Krizosplenol D

MA:360



İsoviteksin

MA: 432



Penduletin

Şekil 2-5: Vitex agnus-castus'tan izole edilen flavonoitler

2.3.4. İridoit glikozitleri

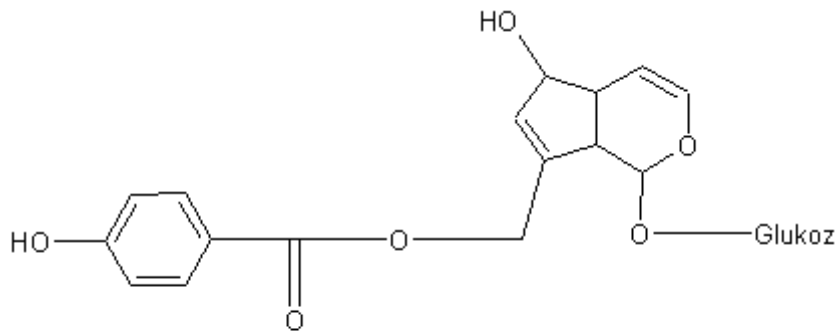
Vitex agnus-castus % 0.6 agnusit (p-hidroksibenzoilokubin) ve % 0.3 okubin içermektedir (Rimpler, 1972; Görler ve ark., 1985).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada bitkinin çiçekli dallarının metanollü ekstresinden 3 farklı iridoit glikozit elde edilmiştir. Bunlar;

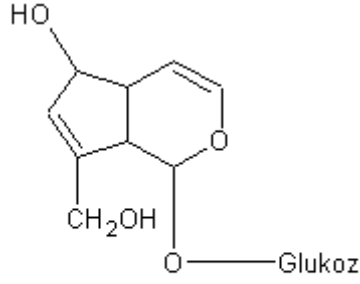
6'-O-foliomentolmussenozidik asit (agnukastozid A),

6'-O-(6,7-dihydrofoliomentolmussenozidik asit (agnukastozid B))

7-O-trans-p-kumaroil-6'-O-trans-kafeoil-8-epiloganik asit (agnukastozid C) (Kuruüzüm, 2003)



Agnusit



Okubin

Şekil 2-6: *Vitex agnus-castus*'ta bulunan başlıca iridoitler

2.3.5. Polifenoller

V. agnus-castus, % 0.24-1.6 oranında tanen içermektedir. Total polifenol oranı ise %6.92-13.24 olarak belirlenmiştir (Antolic ve Males, 1997).

2.3.6. Diğer bileşikler

Yağ asitleri; oleik, stearik, palmitik, α -linolenik ve linoleik asitler içermektedir (ESCOP, 2003)

2.3. Farmakolojik Bölüm

Çok eski tarihlerden beri kullanımı olan *V. agnus-castus*, Komisyon E Monograflarında, ESCOP Monograflarında ve WHO Monograflarında yer almaktadır. Ayrıca Amerikan Tıbbi Bitki Farmakopesinde (American Herbal Pharmacopoeia), Hint Farmakopesinde, İsviçre Farmakopesinde ve 2007 Avrupa Farmakopesinde kayıtlıdır. (ESCOP, 2003)

V. agnus-castus, progesteron, östrojen, ve prolaktin seviyesini dengelemek ve menstruasyonu düzenlemek için kullanılmaktadır. Memelerde hassasiyet, ağrı, ateş basması, gerginlik, ödem ve baş ağrısı gibi semptomları içeren premenstrual sendromda (PMS, adet öncesi sendrom), hiperprolaktinemia, luteal faz bozuklukları, yumurtlama, corpus luteum ve laktasyon yetersizliğinde ve menapoz şikayetlerinde etkilidir (Comission E Monographs, 1998; Daniele ve ark., 2005; Duke ve ark., 2002, Lauritzen ve ark, 1997; Loch ve ark., 2000; Berger ve ark., 2000; Schellenberg, 2001).

Dahilen günlük 20-40 mg kurutulmuş meyve, ezilen meyvelerden hazırlanan standardize edilmiş sulu alkollü ekstre (1,6-4,2 mg, kuru ekstre) içeren preparatlar kullanılır. Preparatların günde 1 doz, sabahları kahvaltıdan önce alınması gerekmektedir (Berger ve ark., 2000; Comission E Monographs, 1998) PMS tedavisinde en az 5-7 ay arasında kullanılması tavsiye edilmektedir (ESCOP, 2003). Klinik çalışmalarda *V. agnus-castus* ekstrelerinin iyi tolere edilmiş ve ciddi bir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır (Liu ve ark., 2001; ESCOP, 2003). Hafif ve geçici alerjik deri reaksiyonları, kaşıntı, bulantı, baş ağrısı, bitkinlik, gastrointestinal rahatsızlıklar ve akne ilgili kayıtlar mevcuttur (Daniele ve ark., 2005).

Haricen kullanılışı monograflarda kayıtlı olmamasına karşın, Anadolu'da bitkinin kaynatılarak egzema ve mantara karşı kullanılmaktadır (Yeşilada, 1995).

V. agnus-castus ekstrelerinin dopaminerjik etkisinden dolayı, dopamin agonistleri ve antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Dopamin agonistleri (levodopa, bromokriptin, amantadin- antiparkinson ilaçlar) ile birlikte kullanımında aditif etki oluşabilir. Buna bağlı olarak bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve postdural hipotansiyon gibi şikayetler görülebilir. Dopamin antagonistleri ile birlikte kullanıldığında ise bu ilaçların (olanzapin, ketiapin- antipsikotik ilaçlar) etkilerinde azalma meydana gelebilir (ESCOP, 2003). Oral kontraseptiflerle ve diğer hormon preparatları ile etkileşme görülebileceğinden birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (Daniele ve ark., 2005).

V. agnus-castus'un tabletinin oral alımı sonrası vücutta emilimi ve serum proteinlerine bağlanması hızlıdır. Karaciğerden metabolize edilir ve böbreklerden atılır (Webster, 2006; Komisyon E Monografları, 1998).

2.3.1. Menstruasyon Bozukluklarında *V.agnus-castus* Kullanımı

Menstrüel siklus, hipotalamusun, salgı bezlerinin ve ovaryumların hormonal aktivitesi sonucu oluşur. Normal bir siklus döngüsü; 28 günde bir kanamanın görülmesi ve kanamanın 3-7 gün devam etmesidir. Bu düzen bazen bozulabilmektedir, her düzensizlik tipinin kendine özgü sebepleri ve tedavi şekli vardır (Beles ve ark., 1999).

Dismenore: Ağrılı adet kanamasıdır. Primer ve sekonder dismenore olmak üzere iki çeşittir. Primer dismenore spesifik bir probleme bağlı değildir. Ağrı menstruasyondan birkaç saat önce veya menstruasyonla birlikte başlar. Genellikle kramp tarzındadır,

bulantı, kusma ve baş ağrısı eşlik edebilir. Sekonder dismenore spesifik bir jinekolojik nedene, genellikle pelvis enfeksiyonlarına bağlıdır. Ergenlerde dismenore sıklığı %45-60 arasındadır (Haidara, 2006).

Amenore: Adet kanamasının üst üste 3 kere gecikmesi veya en az 6 ay boyunca adet kanamasının olmaması durumudur.

Menoraji: Adet kanamasının aşırı miktarda artması veya adet görülen gün sayısının uzaması durumudur.

Hipermenore: Adet kanamasının hem fazla miktarda olması hem de uzun sürmesi durumudur.

Hipomenore: Adet kanamasının normalden az olması veya normalden kısa sürmesi durumudur (Caroll ve Steiner, 1978).

19-42 yaşlarındaki gecikmiş hiperprolaktinemia'nın neden olduğu luteal faz rahatsızlıkları olan 37 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada üç ay süresince 20mg/gün dozda VAC preparatı uygulanarak ekstrenin etkinliği araştırılmıştır. Tedaviden önce yetersiz süre olan luteal faz tedaviden sonra belirgin bir süre uzamış ve normal süreye ulaşmıştır. Plasebo grubunda değişiklik olmamıştır. Ay ortası luteal progesteron ve östrojen düzeyleri VAC tedavisiyle belirgin derecede artmıştır. Deney sonucunda tedavi gören iki kadın hamile kalmıştır. Preparat foliküler faz ortasında hipofiz kaynaklı prolaktin salınımını azaltmış, luteal fazı düzenlemiş, buna bağlı olarak yumurtlama fonksiyonlarını normal hale getirmiştir. (Milewicz ve ark., 1993; Escop, 2003)

2.3.2. Premenstrual Sendromda (PMS) *V.agnus-castus* Kullanımı

Premenstrual sendrom, menstrual siklusun geç luteal fazında, tahmin edilebilir fiziksel ve duygulanım semptomları ile karakterize olan siklik bir bozukluktur. Premenstrual sendrom (PMS, adet öncesi sendrom), memelerde hassasiyet, ağrı (mastalji), ateş basması, ödem, gerginlik, bitkinlik ve baş ağrısı gibi semptomların görülmesiyle karakterizedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ovarian steroid hormonlar, endojen opioid peptidler, santral nörotransmitterler, prostaglandinler, otonom ve endokrin sistemler arasındaki etkileşimler sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. PMS tedavisinde birçok tedavi protokolü uygulanmaktadır. (Lucks ve ark., 2002).

Tablo 2-1: PMS Tedavisinde Kullanılan Protokoller

NSAİ	Serotonerjik Antidepresanlar	Ovulasyon Supresyonu	Antipsikotikler	Non- farmakolojik	Diğer
Naproksen sodyum	Fluoksetin	GnRH anologları	Alprozolam	Yaşam değişimi	<i>Vitex agnus castus</i>
İbuprofen	Paroksetin	Oral kontraseptifler	Buspiron	Beslenmeye dikkat edilmesi	Vitamin B6
	Sitalopram				Magnezyum

Premenstrual sendroma genellikle menstrual bozukluklar, kısırlık, fibrokistik meme hastalığı eşlik eder. Kessel, B. 2004). Fiziksel semptomlarından en yaygın olanı mastodinidir. Premenstrual semptomlu kadınların % 70'inde mastodini vardır. Yapılan klinik çalışmalarda VAC preparatlarının risk/yarar oranı çok iyi bulunmuştur. (Loch ve ark., 2000; ESCOP, 2003)

PMS'ten şikayetçi 18-45 yaşlarındaki 175 kadına üç menstrual siklus boyunca VAC preparatı (%60 etanollü *V.agnus-castus* ekstresi, 3.5-4.2 mg) ya da piridoksin (vitamin B₆) verilmiştir. Piridoksin alan gruba siklusun 1-15. günlerinde günde iki kez plasebo kapsül, 16-35. günlerinde günlük 2x100 mg dozda piridoksin verilmiştir. 61 kadına her gün 1 kapsül VAC ekstresi içeren preparat verilmiştir. Deney sonucunda her iki grupta da yaklaşık aynı değerler görülmüş, hatta tipik şikayetler VAC grubunda daha da azalmıştır (Lauritzen ve ark., 1997).

PMS'un tedavi protokollerinde yer alan serotonin geri alım inhibitörlerinden olan Fluoksetin ile *V. agnus-castus* ekstresi 41 hastaya iki ay boyunca uygulanmıştır. Sonuçlar Penn günlük semptom kaydı , Hamilton depresyon oran değeri ve hastalığın klinik izlenim ve iyileşme değerinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Fluoksetin ve *V. agnus-castus* grubunun her ikisi de benzer sonuçlar göstermiştir. Ayrıca *V. agnus-castus* ekstresi fizyolojik semptomlar için daha etkiliyken, fluoksetin psikolojik semptomlar için daha etkili bulunmuştur (Atmaca ve ark., 2003).

Diğer bir çalışmada PMS'den şikayetçi 36 yaşlarında 170 kadına üç ay süresince 20mg/gün dozunda VAC preparatı ya da plasebo uygulanmıştır. Hastalar kendi kendilerini değerlendirdiklerinde semptomlardaki iyileşme plasebo grubuna göre önemli derecede artmıştır (Schellenberg, 2001).

Almanya'da jinekoloji hekimleri tarafından yapılan bir çalışmada, PMS şikayeti olan 1634 hastaya 1.6-3.0 mg ekstre içeren (20 mg droğa eşdeğer) VAC kapsülleri üç menstrüel siklus boyunca günde 2 adet verilmiştir. Üç dönemin sonunda PMS'in başlıca şikayetlerinin (depresyon, anksiyete, yeme isteği, aşırı ödem gibi) %93 azaldığı veya hiç kalmadığı kaydedilmiştir. Doktorların % 85'i VAC preparatının klinik etkisini iyi/çok iyi bulurken, hastaların %81'i tedaviden sonra buldukları durumu çok iyi değerlendirmişlerdir (Loch ve ark., 2000).

Çok merkezli bir piyasa araştırmasında VAC ekstresi içeren aynı ürün PMS'lu hastalarda sekiz siklus boyunca kullanılmış, ürünün PMS semptomlarını iyileştirdiği ve bir yan etki göstermediği gözlenmiştir. Ürünün kullanımı bırakıldıktan sonra semptomlar kademeli olarak geri dönmüştür. Tedavinin PMS'un süresi üzerinde değil semptomların azalması açısından önemli olduğu belirtilmiştir (Berger ve ark., 2000).

2.3.3. Mastodini tedavisinde *V.agnus-castus* Kullanımı

Mastodini terimi ilk defa Viyanalı cerrah Billroth tarafından, meme ağrısını tanımlamak için kullanılmıştır. Pek çok kadın menstrual siklus süresince belli bir zamanda, çoğunlukla siklusun ikinci yarısında ve genellikle premenstrual faz süresince, mastodiniden şikayet eder. Menstruasyon başladığında, semptomlar yavaş yavaş azalır. Beş günün üzerinde orta veya şiddetli düzeyde meme ağrısı ise mastalji olarak tanımlanabilir.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, her sikluslarında en az 5 gün mastodini şikayeti olan 97 hastadan; 48 kişiye VAC ekstresi (günde 2 defa 30 damla), 49 kişiye plasebo verilmiştir. Bu çalışma üç siklus boyunca yürütülmüş, VAC ile tedavi başarısı büyük ölçüde ikinci siklustan sonra elde edilmiştir. VAC ekstresi verilen gruptaki hastaların %71,4'ünde semptomlar ya tam olarak giderilmiş ya da iyileşme sağlanmıştır (Beles ve ark., 1999).

Yapılan bir diğerk çalışmada en az üç siklus boyunca ve her siklуста en az üç gün mastodini şikayeti olan 104 hastaya VAC ekstresi içeren solüsyon, aynı dozda ekstreyi içeren tablet ve plasebo verilmiştir. Bu araştırma üç siklus boyunca devam etmiş, hastalar meme ağrısı şikayetleri VAS ölçüm sistemine göre değerlendirilmiştir. VAC ekstresi içeren solüsyon ve tabletleri alan hastalar plasebo grubuna göre ağrının şiddetinde önemli derecede azalma olmuştur (Wuttke ve ark., 1997).

2.3.4. *V.agnus-castus*'un Antimikrobiyal Aktivitesi

Bitkinin kurutulmuş yapraklarının etanol ve eterli ekstraktı *Streptococcus pyogenes* var. *albus* 'un gelişmesini inhibe ettiği ama *Escherichia coli* 'ye karşı ise antimikrobiyal aktivite içermediği rapor edilmiştir .

Vitex agnus-castus L.'dan hazırlanan etil asetat, aseton, kloroform ve etanol ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitleri disk difüzyon metoduna göre bazı Gram (+) bakteriler ve bazı Gram (-) bakteriler üzerinde denenmiştir. Disk difüzyon yöntemi uygulamalarında etanolden hazırlanan ekstrelerin diğer çözücülere nazaran daha iyi sonuç verdiği bildirilmektedir (Benedict, 1972). Genel bir sonuç olarak *V. agnus-castus*'dan hazırlanan etanol ekstresi test mikroorganizmalarına karşı oldukça yüksek bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir. (*Vitex agnus-castus* L. ekstrelerinin araştırmada kullanılan Gram (+) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermesine rağmen, *Escherichia coli* dahil Gram (-) bakteriler ve maya kültürleri üzerine antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığı saptanmıştır (Ekundayo, 1989; Dülger ve ark., 2002).

2.3.5. Bitkinin Piyasadaki Preparatları

Vitex agnus-castus ekstresinin dopaminerjik etki göstererek premenstrual sendromda, siklus bozukluklarında ve mastodini üzerinde etkili olduğu yapılan bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (Phillipson ve ark., 2007).

Gerhard Madaus (1890-1942), yaptığı çalışmalar sonucunda jinekolojik hastalıklarda bitkinin en çok meyvelerinin etkili olduğunu ispatlamış ve kurutulmuş meyvelerden hazırlanan ekstre ile geliştirdiği ilacın patentini almış ve ilaç “Agnolyt” adı ile tescillenmiştir. Agnolyt daha sonra yapılan hemen hemen tüm bilimsel çalışmalarda kullanılmıştır (Hobbs, 1996; Özkan, 2010).

Agnolyt'in hem kapsül hem de çözelti şeklinde formları bulunmaktadır. Agnolyt kapsül etken madde olarak *Vitex agnus-castus*'un meyvelerinin kurutulmuş ekstresini (3,5-4,2 mg) içerir. Agnolyt'in sıvı dozaj formu bitkinin meyvelerinden hazırlanmıştır ve kullanımı kapsülün kullanımı ile aynıdır. Preparatın 100 gramlık çözeltisi *V. agnus-castus*'un meyvelerinden hazırlanan tentürün (1:5) 9 gramını içermektedir.

Türkiye'de ve diğer bir çok ülkede sağlık bakanlığından onaylı olan bir diğer tablet Agnucaston, *V. agnus-castus*'un 3.2-4.8 mg doğal kuru ekstresini (40 mg droga karşılık) içerir.

Dünya'da bir çok ülkede *V. agnus-castus*'un preparatları eczanelerde satılmaktadır. Avusturya'da Agnofem, Agnucaston, Agnumens, Brezilya'da Lutene, Regulatum, Tenag, Vitenon, Vitex, Almanya'da Biofem, Agno-sabona, Agnolyt, Agnucaston, Agnufemil, Biofem, Castufemin, Cefanorm, Femicur N, Feminon A, Femisana mens, Gynocastus, Hevertogyn, Strotan, Macaristan'da Agnucaston, Cefanorm, Meksika'da Cicloplant, Rusya'da Agnucaston, İspanya'da Dismegyn, Femiplante, İsviçre'de Agnolyt, Emoton, Oprane, Prefemine, Pre Mens, Tayland'da Agnucaston, İngiltere'de Herbal Premens adıyla piyasada bulunmaktadır (Philippon ve ark., 2007).

V. agnus-castus'un kendisi gibi jinekolojik rahatsızlıklarda kullanılan diğer droglar ile de kombine edilmiş preparatları da bulunmaktadır. Avustralya'da Dong Quai Complex, Feminine Herbal Complex, Lifesystem Herbal Formula, Kanada'da Natural HRT, Amerika'da Women's Menopause Formula; Türkiye'de ise Premens, Feminex, Femicaps, Süper Female Formula gibi kombine preparat örnekleri verilebilir (Philippon ve ark., 2007).

Tablo 2-2: *V.agnus castus*'un piyasada satılan kombine preparatları ve içerikleri

Ürün adı		Ürün İçeriği	
Feminex tablet	<i>V.agnus-castus</i> ekstresi	<i>Panax ginseng</i>	Kalsiyum
		<i>Vitis vinifera</i>	magnezyum
Super Female	<i>V.agnus-castus</i> ekstresi	<i>Angelica sinensis</i>	Vitamin B6
		<i>Dioscorea villosa</i>	Vitamin B6
Formula kapsül	<i>V.agnus-castus</i> ekstresi	<i>Passiflora incarnata</i>	Magnezyum
		<i>Medicago sativa</i>	
Femicaps kapsül	<i>V.agnus-castus</i> ekstresi	<i>Passiflora incarnata</i>	Magnezyum
		Evening Primrose Oil	Vitamin B6
Premens tablet	<i>V.agnus-castus</i> ekstresi		Soya lesitin
		<i>Achillea millefolium</i>	_____

2.3.6. *Vitex agnus-castus*'un Etki Mekanizması

Bitkinin etki mekanizmasının temeli dopaminerjik özelliğidir. Hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan prolaktin hormonu dopamin tarafından inhibe edilmektedir ve hipotalamusta üretilen tirotropin salınım hormonu ile de stimüle olmaktadır. Çeşitli *in vitro* ve *in vivo* deneylerle *V.agnus-castus* ekstrelerinin dopaminerjik prolaktin sekresyonunu inhibe edici aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Wuttke ve ark., 2003).

V.agnus-castus, gonadotropinler üzerine corpus luteuma benzer etkinlik göstererek dopamin aracılığı ile prolaktin salınımını düzenler ve bu etkisini gonadotropinlerden bağımsız olarak yapar Santral opiad reseptörüne bağlanarak gonadotropinler ve diğer stres hormonları üzerine etkinlik gösterir (Carroll ve Steiner, 1978).

V.agnus-castus'un dopaminerjik etkisinin hangi bileşenlerden kaynaklandığı tanımlamak için yapılan çalışmalarda droğun bisiklik diterpen (labdan ve klerodan tipi) içeren lipofilik fraksiyonun yüksek dopaminerjik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Hoberg ve ark., 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Vitex agnus-castus L. meyve örnekleri Manavgat, Bodrum, Altınoluk, Zonguldak ve Edirne yörelerinden toplandı. Oda ısısında gölgede kurutuldu ve değirmende toz edildi. Toplanan meyveler Geleneksel İlaçlar Araştırma ve Uygulama Merkezi (GİLAM) koleksiyonunda GİM numarası verilerek saklanmaktadır. Aşağıda Tablo 3-1’de GİM numaraları ile toplanma yer ve zamanları gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Örneklerin toplanma yer ve zamanı ile GİM numaraları

Örnek İsmi	Toplandığı yer	Toplanma Zamanı	GİM No
	Antalya (Manavgat)	Ağustos 2009	680
	Muğla (Bodrum)	Ağustos 2009	681
<i>Vitex agnus-castus</i> (Meyve örnekleri)	Balıkesir (Altınoluk)	Ağustos 2009	682
	Zonguldak	Eylül 2009	683
	Edirne (Enez)	Eylül 2009	684

3.2. Genel Metotlar

3.2.1. Fitokimyasal Ön Denemeler

5 g kaba toz edilmiş materyal üzerine 100 ml sıcak su konuldu ve karışım 30 dakika sıcak su banyosu üzerinde bekletildi. Soğuduktan sonra pamuktan süzülde ve bu infüzyonda flavon, alkaloit, antrasen, saponin ve tanen türevleri arandı.

3.2.1.1. Flavon Türevlerinin Aranması

5 ml infüzyon üzerine 5 ml klorhidrik asitli etanol (Shibata belirteci: 1k derişik klorhidrik asit, 1k su, 1k etanol) ve biraz magnezeyum talaşı ilave edildi. Pembe, turuncu veya mor bir rengin meydana gelip gelmediği gözlemlendi (Shibata reaksiyonu = Siyanidin reaksiyonu).

3.2.1.2. Antrasen Türevlerinin Aranması

10 ml infüzyon üzerine 5 damla derişik sülfürik asit konuldu. Karışım 15 dakika sıcak su banyosunda tutuldu ve bu şekilde glikozitler hidroliz edildi. Karışım soğuduktan sonra 5 ml toluen ile çalkalandı. Toluenli tabaka pipet yardımıyla başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine 3 ml %10'luk amonyak çözeltisi ilave edildi. Kırmızı bir rengin meydana gelip gelmediği gözlemlendi.

3.2.1.3. Saponin Aranması

10 ml infüzyon bir deney tüpüne konuldu. Tüp baş parmak ile sıkıca kapatıldıktan sonra yatay olarak 30 saniye kuvvetle çalkalandı ve dinlenmeye bırakıldı. 15 dakika sonra tüpte en az 15 cm yükseklikte kalıcı bir köpüğün oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

3.2.1.4. Tanen Bileşiklerinin Aranması

10 ml infüzyon üzerine 2 ml tuzlu jelatin çözeltisi (sodyum klorür ile doyurulmuş % 1'lik jelatin çözeltisi) ilave edildi. Krem renkli bir çökeleğin oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

Gallik ve kateşik tanenin ayrılması: 5 ml infüzyon üzerine 3 damla % 5'lik $FeCl_3$ çözeltisi ilave edildi. Mavi siyah (gallik tanen) veya esmer zeytin yeşili (kateşik tanen) rengin oluşu oluşmadığı gözlemlendi.

Gallik ve kateşik tanenlerin birlikte buldukları durumlarda ayrılması: 10 ml infüzyon üzerine 5 ml klorhidrik asitli formol (%30 formol 100 ml + derişik klorhidrik asit 50 ml) konuldu ve karışım $80^{\circ}C$ civarında ısıtılmış su banyosunda 30 dakika tutuldu. Parçalar halinde bir çökelek (kateşik tanen) oluşup olmadığı gözlemlendi. Karışım tamamen soğuduktan sonra berrak olarak süzüldü. Süzüntüden 3 ml alınıp sodyum asetat ilavesiyle doyuruldu. Doymuş çözelti üzerine 3 damla seyreltik $FeCl_3$ çözeltisi ilave edilip mavi-siyah bir rengin (gallik tanen) oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

3.2.1.5. Alkaloid Aranması

5 ml infüzyon üzerine %3'lük H_2SO_4 ve 3 damla Mayer reaktifi konuldu. Süt rengi bir çökelek oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

3.2.2. Uçucu Yağların Elde Edilmesi

Oda sıcaklığında gölgede kurutulmuş bitkinin meyveleri Clevenger aпараты kullanarak 3 saat su distilasyonuna tabi tutuldu. Uçucu yağın verimi kuru drog üzerinden hesaplandı (European Pharmacopoeia, 2005).

3.2.2.1. Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GK/KS)

Beş farklı bölgeden toplanan materyalden elde edilen uçucu yağlar doğrudan GK/KS sistemine verilerek kimyasal bileşimi ve relatif yüzdeleri saptandı (Joulain ve Koenig, 1998)

3.2.2.2. Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GK/KS) Analiz Şartları

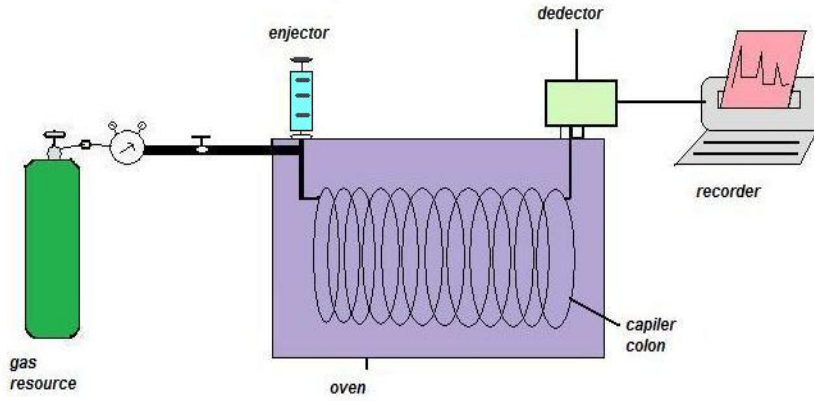
Gaz kromatografisi ve gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GK/KS)'nde çalışılan analiz şartları aşağıda Tablo 3-2'de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: GK/KS analiz şartları

Analiz Şartları	
Sistem	: Agilent 5975 GC-MSD sistemi
Kolon	: HP-Innowax Silika kapiler (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)
Sıcaklık Programı	: 60°C de 10 dak // 4°C/dak artışla 220°C ye // 220°C de 10 dak // 1°C/dak artışla 240°C ye
Enjektör	: 250°C
Taşıyıcı Gaz	: Helyum (0.8 ml/dak)
Split oranı	: 40:1
Elektron enerjisi	: 70 eV
Kütle Aralığı	: m/z 35-450
Kütüphane	: BAŞER Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi, Wiley ve Adams-LIBR (TP) Kütüphane tarama Yazılımları

3.2.2.3. Gaz Kromatografisi (GK) Analiz Koşulları

GC analiz koşulları; eş zamanlı olarak GC/MS sistemindeki madde çıkış zamanları ile aynı olacak şekilde ayarlandı. (FID 300°C).



Şekil 3-1: Gaz Kromatografisi (GK)

3.2.3. Flavon Bileşenlerin Tüketilmesi ve Tespiti

Her bir bölgeden toplanan droglar toz edildikten sonra ayrı ayrı Soxhlet apareyinde önce petrol eteri ile ardından kloroform ile çözücü tamamen renksiz kalıncaya kadar dek tüketildi. Alınan ekstreler rotavoporda alçak baskıda hacminin dörtte birine yoğunlaştırıldı. Elde edilen ekstrelerle Shibata belirteci ile kontrol yapıldı.

Shibata Belirteci ile Kontrol: Petrol eteri ve kloroform ekstreleri 2-3 ml etanolde çözülerek üzerlerine 2 ml Shibata belirteci (hidroklorik asitli etanol = 1k der.HCl+ 1k su+ 1k etanol) konuldu ve biraz magnezyum talaşı ilave edildi. Flavonların turuncu, flavonollerin kırmızı, flavononların ise mor renk vermeleri göz önüne alınarak meydana gelen renkler incelendi.

Tablo 3-3: Flavonoit teşhisi için İ.T.K’da Kullanılan Çözücü Sistemleri ve Oranlar

No	Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları
I	Toluen : Etanol	8 : 2
II	Kloroform : Aseton : Formik asit	9 : 2 : 1
III	Su : Etanol : Etilasetat	8 : 15 : 77
IV	Toluen : Etilasetat : Formik asit	5 : 4 : 1

3.2.4. Kromatografik Yöntemler

3.2.4.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K)

Flavonların teşhisi için hazır silikajel plaklar kullanıldı. (Merck/ 25 DC-Alufohlen 20 x 20 cm Kieselgel 60 F254) Uygulama sonrası plaklar açık havada kurutuldu, lekeleri renklendirmek için %5'lik alkollü potas püskürtüldü.

4. BULGULAR

4.1. Fitokimyasal ön deneme sonuçları

Bodrum, Manavgat, Altınoluk, Zonguldak ve Enez bölgelerinden toplanıp gölgede kurutulduktan sonra toz edilen materyalde genel metodlar kısmında bahsedilen fitokimyasal ön deneme sonuçları aşağıda Tablo 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Fitokimyasal ön deneme sonuçları

Etken madde grubu	Bodrum	Manavgat	Altınoluk	Zonguldak	Enez
Antrasen Glikozitleri	–	–	–	–	–
Flavon Glikozitleri	+	+	+	+	+
Saponin	–	–	–	–	–
Tanen					
Gallik Tanen	+	+	+	+	+
Kateşik Tanen	+	+	+	+	+
Alkaloit	–	–	–	–	–
Uçucu yağ	+	+	+	+	+

Buna göre *V.agnus-castus* L. meyvelerinin flavon türevleri, tanen ve uçucu yağ taşıdığı; antrasen türevleri, saponin ve alkaloit taşımadığı gözlemlendi.

4.2. Uçucu Yağ Elde Edilmesi

Oda sıcaklığında gölgede kurutulmuş bitkinin meyveleri Clevenger apareyi kullanılarak su distilasyonu yöntemiyle uçucu yağ elde edilmiş ve yağ verimi kuru drog üzerinden hesaplanmıştır. Sonuçlar aşağıda Tablo 4-2’de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: *V.agnus-castus* örneklerinden elde edilen uçucu yağ verimi (%)

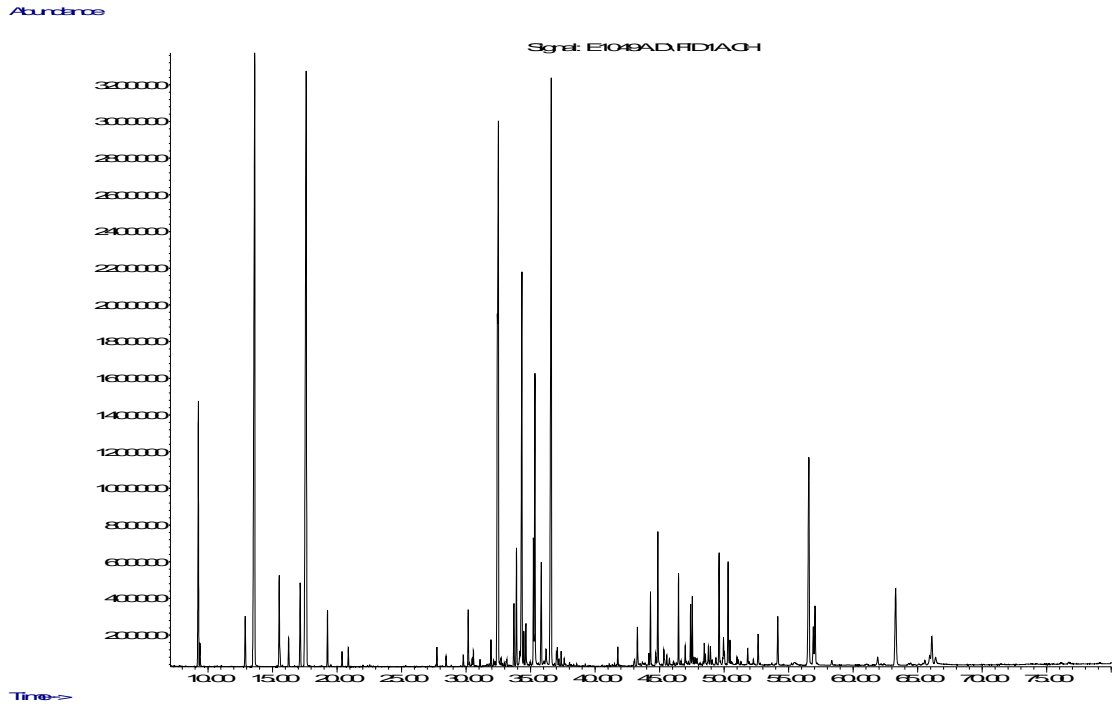
Bitkinin Toplandığı Yer	Bitkinin Kullanılan kısmı	Yağ verimi (%)
Muğla (Bodrum)		0,96 ml
Antalya (Manavgat)		0,46 ml
Balıkesir (Altınoluk)	Meyveleri	1,2 ml
Zonguldak		0,38 ml
Edirne (Enez)		0,52 ml

4.3. Uçucu Yağlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

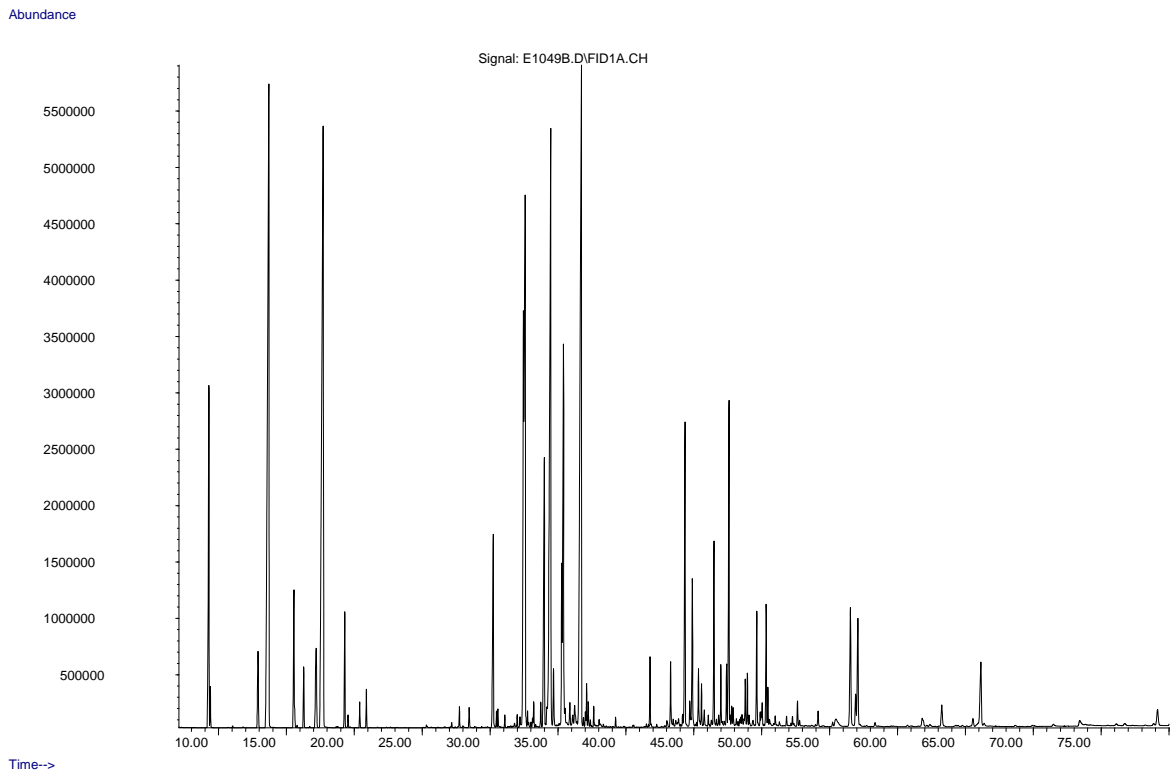
4.3.1. Gaz kromatografisi (GK) Sonuçları

Beş ayrı bölgeden toplanan materyelden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağların gaz kromatogramları alındı ve bu yağlarda bulunan bileşiklerin relatif yüzdeleri saptandı.

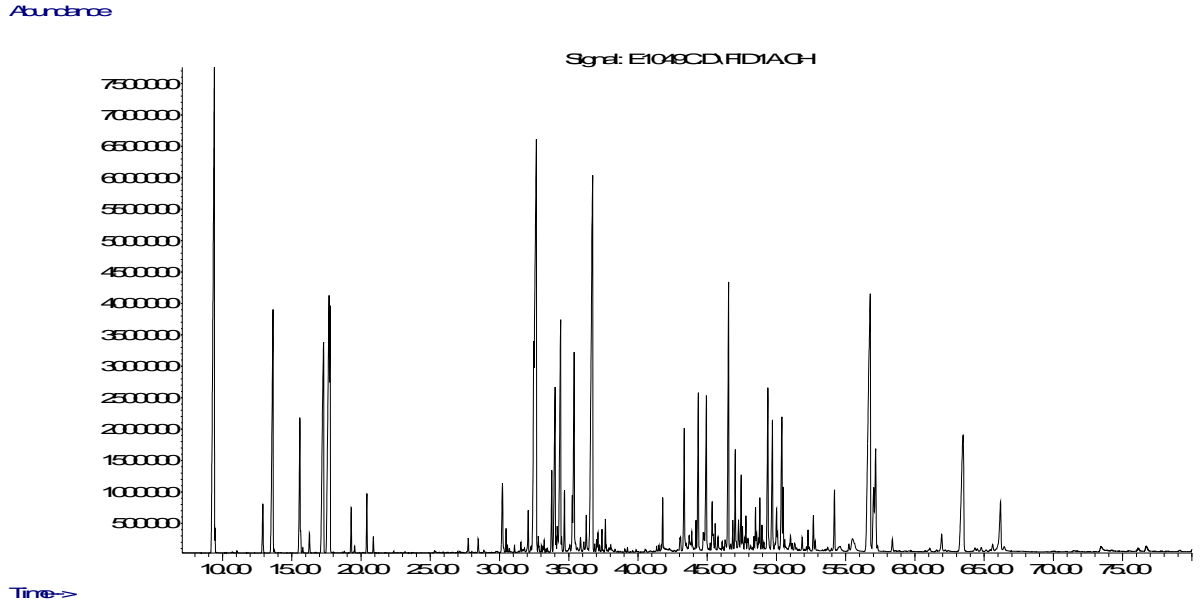
Her bölgeden elde edilen uçucu yağlara ait gaz kromatogramları Şekil 4-1, 4-2, 4-3, 4-4 ve 4-5’te verilmiştir.



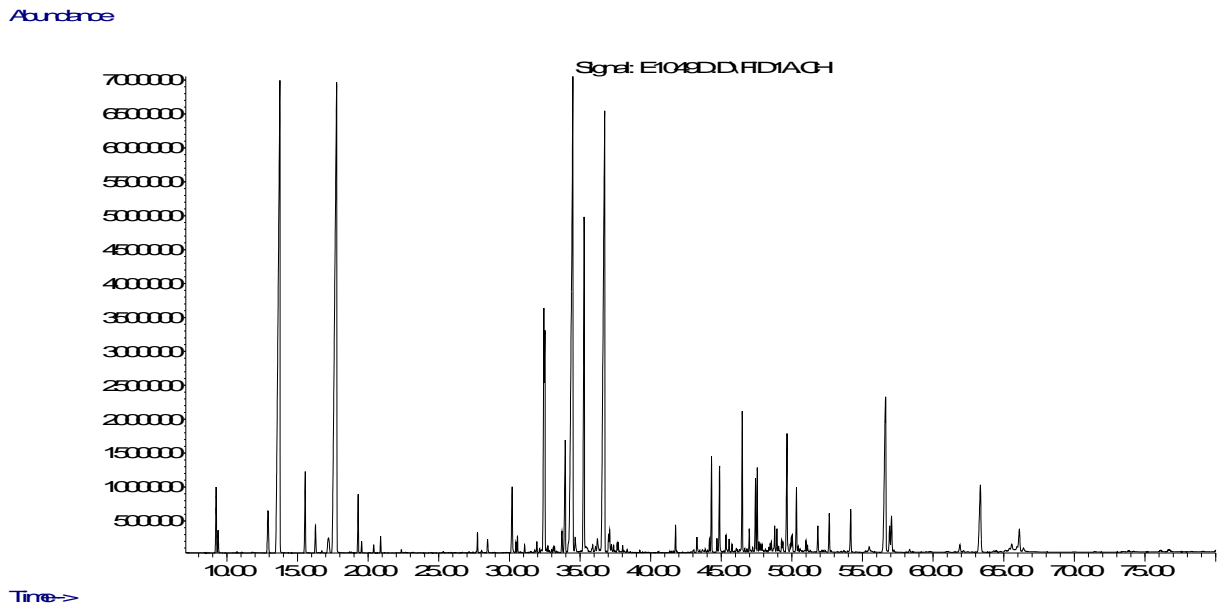
Şekil 4-1: Muğla (Bodrum) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı



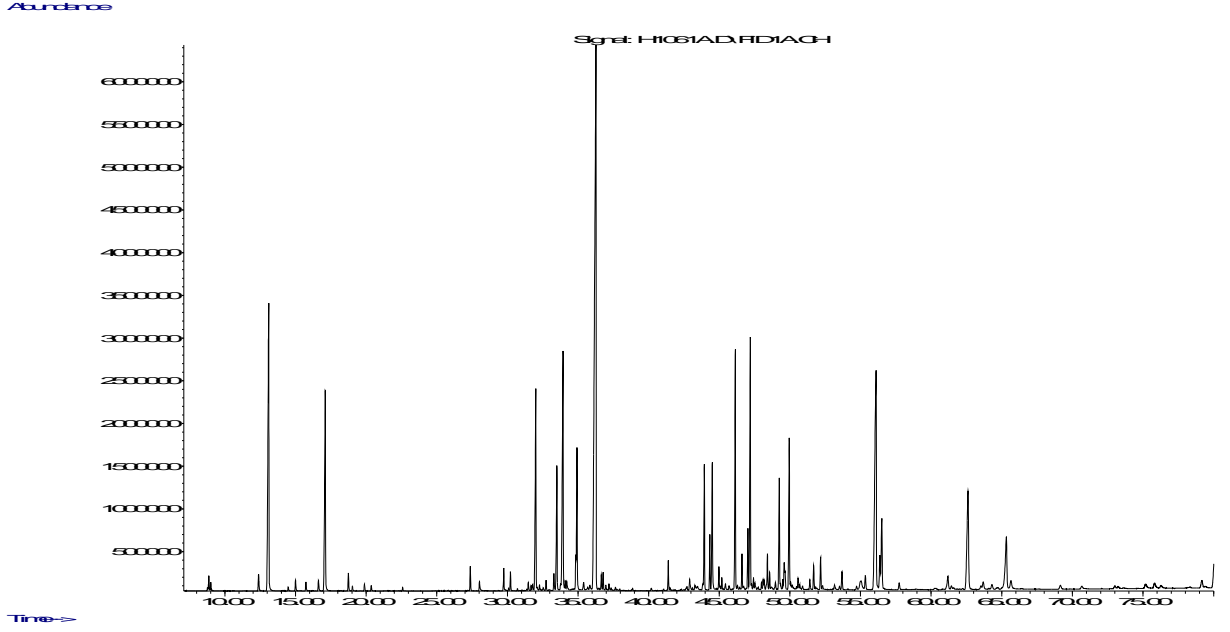
Şekil 4-2: Antalya (Manavgat) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı



Şekil 4-3: Zonguldak toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı



Şekil 4-4: Balıkesir (Altınoluk) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı



Şekil 4-5 : Edirne (Enez) toplanan meyvelerden su distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağın gaz kromatogramı

4.3.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi(GK/KS) Sonuçları

Uçucu yağlarda bulunan bileşiklerin belirlenmesi amacıyla gaz kromatografisi ile ayrılan her bileşiğin kütle spektrumları alınmış ve elde edilen sonuçlar aynı zamanda mevcut standart maddelerin gaz kromatogramlarındaki Rt değerleri ile karşılaştırılıp doğrulanmıştır. Sonuçlar aşağıda Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: *V. agnus-castus* uçucu yağının kimyasal bileşimi

RRI	BİLEŞİKLER	Bodrum (%)	Manavgat (%)	Zonguldak (%)	Altınoluk (%)	Enez (%)
1032	α - pinen	3.4	3.3	10.0	0.8	0.2
1035	α -tuyen	0.3	0.2	0.1	0.3	0.1
1118	β - pinen	0.7	0.8	0.6	0.8	0.4
1132	sabinen	12.8	12.1	4.0	15.4	7.8
1136	tuya 2,4 (10) dien	-	-	e	-	-
1174	mirsen	1.1	1.2	1.6	1.0	0.2
1176	α -felandren	0.2	0.1	0.2	-	-
1183	psödolimonen	-	-	e	-	-
1188	α - terpinen	0.4	0.5	0.2	0.4	0.2
1203	limonene	1.2	1.1	4.5	0.5	0.2
1213	1,8 – sineol	13.2	11.8	5.6	17.3	4.9
1218	β - fellandren	0.9	0.9	2.2	-	-
1255	γ -terpinen	0.7	0.9	0.4	0.7	0.3
1266	(E)- β -osimen	-	0.1	0.1	0.1	0.1

Tablo 4-3'ün devamı

RRI	BİLEŞİKLER	Bodrum (%)	Manavgat (%)	Zonguldak (%)	Altınoluk (%)	Enez (%)
1280	<i>p</i> - simen	0.2	0.2	0.5	0.1	0.1
1290	terpinolen	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1
1474	<i>trans</i> - sabinen hidrat	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4
1495	bisikloelemen	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
1535	β -Burbonen	0.1	-	-	-	-
1542	α -Gurjunen	0.7	2.1	1.0	1.0	0.3
1544	<i>trans</i> - α bergamoten	-	-	0.4	-	-
1553	linalol	0.1	-	0.2	0.1	-
1556	<i>cis</i> - sabinen hidrat	0.2	0.1	e	0.2	0.3
1586	pinokarvon	-	-	0.1	-	-
1594	<i>trans</i> - β -bergamoten	0.3	0.1	0.4	0.1	-
1612	β -karyofillen	12.7	11.4	11.7	6.0	4.1
1656	seskuisabinen	0.7	-	0.8	-	0.3
1661	alloaromadendren	1.5	3.2	2.4	1.7	2.5
1668	sitronellil asetat	0.3	-	0.2	-	0.1
1677	(<i>z</i>)- β - farnesen	6.0	9.4	3.5	13.5	5.9
1687	α -humulen	0.6	0.5	0.5	0.3	0.3
1706	α -terpineol	1.3	1.2	0.5	5.3	0.5
1708	leden	-	-	-	e	-
1709	α - terpinil asetat	4.0	4.5	2.4	-	2.6
1726	germakren D	1.5	0.2	-	e	-
1741	β -bisabolen	-	-	0.3	-	-
1755	bisiklogermakren	11.0	12.1	8.9	12.1	22.1
1763	naftalen	-	-	-	-	-
1765	geranil asetat	-	0.1	-	-	-
1772	sitronellol	0.2	0.1	-	0.2	-
1773	δ - kadinen	0.2	0.3	-	0.3	0.2
1776	γ - kadinen	-	0.2	-	-	-
1783	β - seskifellandren	0.2	-	-	0.1	-
1786	α - kurkumen	-	-	-	-	-
1797	aromadendra -1 (10), 4 (15) - dien	0.1	0.1	-	0.1	-
1802	kumin aldehit	-	-	-	-	-
1845	(<i>E</i>) - anethol	-	-	-	-	-
1953	palustrol	0.2	0.5	-	0.3	0.3
2000	izokaryofillen oksit	0.1	-	-	-	-
2001	<i>trans</i> seskuisabinen hidrat	0.1	-	-	e	-
2008	karyofillen oksit	0.5	0.5	1.2	0.2	0.5
2050	(<i>E</i>)- nerolidol	0.1	-	-	0.1	0.1

Tablo 4-3'ün devamı

RRI	BİLEŞİKLER	Bodrum (%)	Manavgat (%)	Zonguldak (%)	Altınoluk (%)	Enez (%)
2057	ledol	0.8	2.9	1.6	1.1	2.2
2069	germakren D – 4 - ol	0.2	0.2	-	0.1	0.9
2104	viridiflorol	0.1	0.3	-	0.1	0.2
2144	spatulenol	1.0	1.4	3.1	1.6	4.2
2187	t-kadinol	0.7	2.9	-	0.9	4.8
2247	<i>trans</i> - α -bergamotol	0.2	0.3	-	0.2	0.5
2255	α - kadinol	0.2	0.4	-	0.2	0.3
2316	karyofilladienol I	-	-	0.5	-	-
2376	manoyl oksit	-	-	-	-	0.2
2524	abietatriene	-	-	-	-	0.3
2679	manool	0.2	E	0.3	0.2	0.5
2931	palmitik asit	-	-	0.2	-	-
Toplam (%)		88,7	91,3	89,1	93,5	100
Tanımlanan Bileşik Sayısı		47	42	41	43	39

RRI: Relatif tutunma zamanı indisi n-alkan serisine göre hesaplanmıştır, % FID (alev iyonlaşma dedektörü) verilerine göre hesaplanmıştır; e: Eser miktar (< % 0,1)

4.3.3. Flavon Bileşenlerin Tüketilmesi ve Tespiti

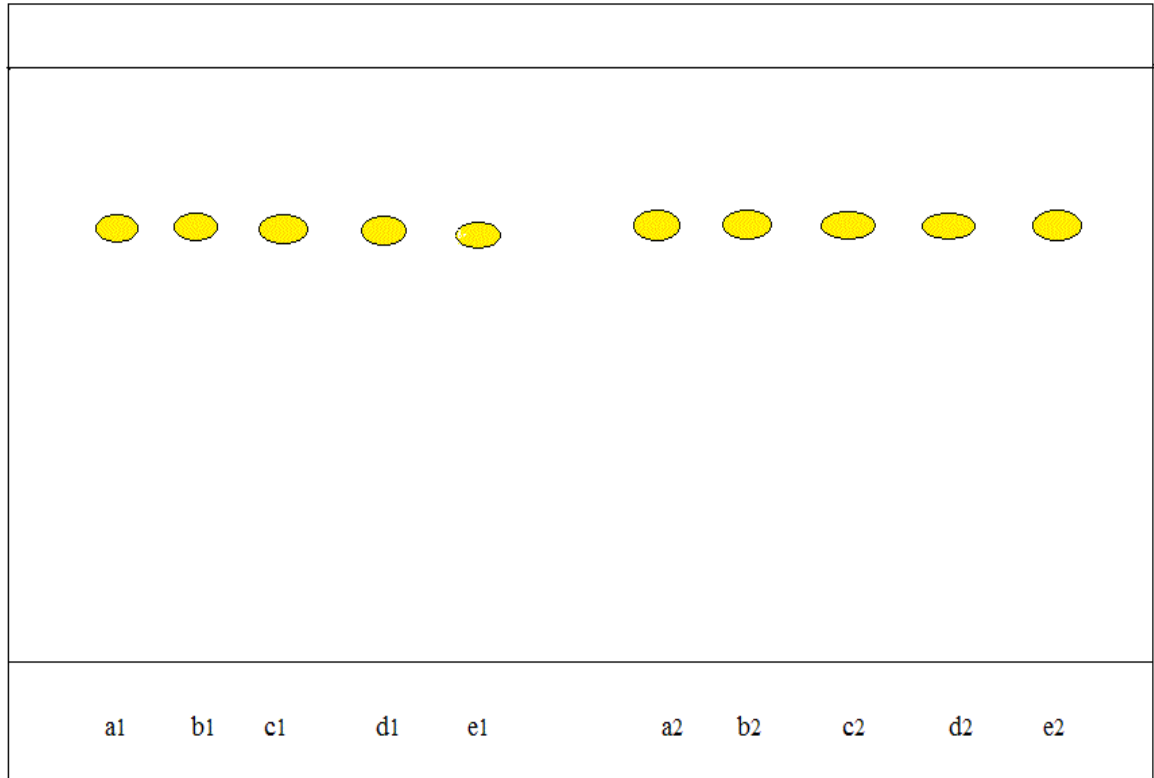
Beş farklı bölgeden toplanan örneklerden toz edilen 10 g materyal genel metodlar kısmında anlatıldığı gibi önce 250 ml petrol eteri sonra da 250 ml kloroform ile tüketildi. 10 g drogdan elde edilen petrol eterli ve kloroformlu ekstrelerin tartım değerleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 4-4: *V. agnus-castus* elde edilen ekstre miktarları

Toplanma Yeri	Petrol Eterli Ekstre	Kloroformlu Ekstre
Bodrum	436,5 mg	131,7 mg
Manavgat	282,4 mg	60,9 mg
Altınoluk	464,3 mg	193,8 mg
Zonguldak	384,5 mg	158,4 mg
Enez	277,1 mg	50,2 mg

Petrol eterli ve kloroformlu ekstreler üzerinde Shibata belirteci ile kontrol yapıldı. Yapılan kontrollerde tüm ekstrelerde pembe renk meydana geldi.

Şekil 4-6: I no'lu sisteminde petrol eteri ve kloroform ekstrelerine ait İ.T.K



A1-A2: Muğla (Bodrum) C1-C2: Zonguldak E1-E2: Balıkesir (Altınoluk)

B1-B2: Antalya (Manavgat) D1-D2: Edirne (Enez)

1 numaralı örnekler petrol eterli, 2 numaralı örnekler ise kloroformlu ekstrelerdir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Türkiye’de beş farklı bölgede yetişen *Vitex agnus-castus* bitkisinin meyveleri uçucu yağları bakımından incelenmiştir. Meyvelerden uçucu yağ Clevenger aparatında su distilasyonu yöntemiyle elde edilmiştir. Elde edilen uçucu yağlar hem miktar hem de içerikleri açısından GK/KS kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda Bodrum örneğinden 0,96 ml (%), Manavgat örneğinden 0,46 ml (%), Zonguldak örneğinden 0,38 ml (%), Altınoluk örneğinden 1,2 ml (%) ve Enez örneğinden 0.52 ml (%) uçucu yağ elde edilmiştir.

GK/KS analizi sonucunda uçucu yağların ana bileşenleri sabinen, 1,8 –sineol, α -pinen, β -karyofillen, (z)- β - farnesen ve bisiklogermakren olarak belirlenmiştir. Diğer önemli bileşenler α - terpineol, α -terpinil asetat ve limonen olarak saptanmıştır.

Değişik bölgelerden toplanan örneklerin uçucu yağ bileşimleri incelendiğinde % 10’un üzerinde oranlarda bulunan ana bileşenler açısından farklılıklar ortaya konmuştur. 1,8-sineol ve sabinenin en yüksek oranda Altınoluk örneğinde, sırasıyla % 17,3 ve % 15,4 oranlarında bulunduğu, α -pinenin ise en yüksek oranda Zonguldak örneğinde % 10 olarak, β - karyofilenin de % 12,7 oranıyla en yüksek Bodrum örneğinde bulunduğu saptandı. Farnesen % 13,5, bisiklogermakren % 22,1 olarak sırasıyla Altınoluk ve Enez örneklerinde en yüksek oranlarda bulunmaktadır. Enez örneği % 10 un üzerinde sadece bisiklogermakreni (% 22 olarak) taşıyan uçucu yağa sahip örnek olarak ortaya konmuştur. Diğer bileşenlerden α -pinen % 10 oranında sadece Zonguldak örneğinde saptanırken diğer tüm örneklerde % 5’in altında bulunmaktadır.

Bu sonuç uçucu yağı açısından en farklı örneğin Zonguldak örneği olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde farnesen Altınoluk örneğinde % 13,5 oranında bulunurken diğer örneklerde %10’un altındadır. Sabinen, 1,8-sineol, β -karyofilen ve bisiklogermakren ise incelenen örneklerin çoğunda % 10’un üzerindedir.

Aşağıda Tablo 5-1’de *V. agnus-castus* uçucu yağ bileşiminde yer alan major bileşikler verilmiştir.

Tablo 5-1: *V. agnus-castus* uçucu yağ bileşimdeki major bileşikler

Bileşenler	Bodrum (%)	Manavgat (%)	Zonguldak (%)	Altınoluk (%)	Enez (%)
Sabinen	12,8	12,1	4,0	15,4	7,8
1,8-sineol	13,2	11,8	5,6	17,3	4,9
α -pinen	3,4	3,3	10,0	0,8	0,2
β -karyofillen	12,7	11,4	11,7	6,0	4,1
(z)- β -farnesen	6,0	9,4	3,5	13,5	5,9
bisiklogermakren	11,0	12,1	8,9	12,1	22,1
α -terpineol	1,3	1,2	0,5	5,3	0,5
α -terpinil asetat	4,0	4,5	2,4	—	2,6
Limonen	1,2	1,1	4,5	0,5	0,2

Novak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada uçucu yağının içeriği açısından iki belirgin kemotip, α -pinen ve α -terpinilasetat taşıyanlar olduğunu vurgulamaktadır. Zonguldak örneği yüksek oranda pinen taşıyan tek örnek olmakla birlikte yüksek oranda karyofilen de taşımaktadır. Ancak bu çalışmada incelenen 5 örneğin hiçbirinde yüksek oranda α -terpinilasetat saptanmamıştır. Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi 5 uçucu yağda farklılıklar bulunmakla birlikte çok belirgin kemotipler olduğu söylenemez (Novak, 2005).

Bitkilerin taşıdıkları etken maddelerin bitkinin yetiştiği bölgeye, iklime ve yaşam koşullarına göre farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (Baytop, 1999). Farklı bölgelerden topladığımız *V. agnus-castus* uçucu yağ bileşimlerine baktığımızda da bu rahatlıkla görülmektedir. Bunun yanında bu çalışma sonucunda Bodrum, Manavgat ve Altınoluk'tan toplanan örneklerin uçucu yağların bileşimlerinin oranlarının birbirine daha benzer olduğu görülmektedir. Enez ve Zonguldak bölgesinden toplanan örneklerin uçucu yağ bileşimlerinin oranları diğer bölgelere göre daha farklıdır.

KAYNAKLAR

- Antolic, A. ve Males, Z. (1997). Quantitative Analysis of the Polyphenols and Tannins of *Vitex agnus-castus* L. *Acta Pharm*, **47**, 207-211.
- Atmaca, M. ve ark. (2003). Fluoxetine Versus *Vitex agnus-castus* Extract In the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, **18**, 191-195.
- Baytop, A. (1995). *Bitkilerin Bilimsel Adlarındaki Niteleyiciler ve Anlamları*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- Baytop, T. (1972). *Farmakognozi Cilt I*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi*. (2.Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Beles, P. ve ark. (1999). Treatment of Cyclical Mastalgia with a Solution Containing a *Vitex agnus-castus* Extract: Results of a Placebo-Controlled Double-Blind Study. *The Breast*, **8**, 175-181.
- Belic, I. ve ark., (1961). Constituents of *Vitex agnus-castus* seeds. *Journal of Chemical Society*, **55**, 137470.
- Benedikt, R. ve Brady, L. (1972). Antimicrobial Activity of Mushroom Metabolites. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **61**, 11, 1820-1821.
- Berger, D. ve ark. (2000). Efficacy of *Vitex agnus-castus* L. Extract Ze 440 in Patients with Pre-Menstrual Syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*, **264**, 150-153.
- Carroll, B.J. ve Steiner M. (1978). The Psychobiology of Premenstrual Dysphoria: The Role of Prolactin. *Psychoneuroendocrinol*, **3**, 171-180.
- Chen, S.N. ve ark. (2011). Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* Fruits. *Fitoterapia*, **82**, 528-533.
- Comission E Monographs: The Complete German Comission E Monographs: Therpeutic Guide to Herbal Medicines. (1998).
- Cossuta, D. ve ark. (2008). Supercritical Fluid Extraction of *Vitex agnus-castus* Fruit. *Journal of Supercritical Fluids*, **47**, 188-194.
- Davis, P.H.(ed.) (1982). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol.7., Edinburgh: University Press.
- Daniele, C. ve ark. (2005). *Vitex agnus-castus*- Systematic Review of Adverse Events. *Drug Safety*, **28**,319-332.

- Doğan, Y. ve ark. (2008). A Study on the Anatomical Characteristics of *Vitex agnus-castus*. (*Verbenaceae*). *Phytologia Balcanica*, **14**, 1, 97-101.
- Dülger, B. (2002). *Vitex agnus-castus* L. (Hayıt) ‘un Antimikrobiyal Aktivitesi. *Ekoloji Çevre Dergisi*, **11**, 45, 1-5.
- Ekundayo, O. ve ark. (1989). The Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Leaf Oil of *Vitex agnus-castus* L. *Journal of Essential Oil Research*, **2**, 115-119.
- European Pharmacopoeia, (2005).
- European Pharmacopoeia (2007).
- ESCOP (2003).
- Gomaa, C. S. ve ark., (1978). Flavanoids and iridoids from *Vitex agnus-castus*. *Planta Medica*, **33**, 277
- Hobbs, C. (1996). *Vitex: The Women’s Herb*. Santa Cruz: Botanica Press; 7-11.
- Hobbs, C. ve Blumental, M. (1999). *Vitex agnus-castus*: A literature review, 47
- Jarry ve ark., (2003). Evidence for estrogen receptor beta selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Medica*, **69**, 945-947.
- Frisch, H. (1968). On the Treatment of Mastodynia and Mastopathy with Mastodynon. *Therapiewoche*, **34**, 1354-1355.
- Galletti, G. ve ark. (1996). Essential Oil Composition of Leaves and Berries of *Vitex agnus-castus*. L. From Calabria, Southern Italy. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **19**, 1345-1350.
- Görler, K. ve ark (1985). Iridoidführung von *Vitex agnus-castus*. *Planta Med*, 530-531.
- Haidara, K. (2006). The Flavonoid Casticin Has Multiple Mechanisms of Tumor Cytotoxicity Action. *Cancer Letters*, **242**, 180-190.
- Hoberg, E. ve ark. (1999). Diterpenoids from the Fruits of *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry*, **52**, 1555-1558.
- Hirobe, C. ve ark. (1997). Cytotoxic Flavonoids from *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry*, **46**, 3, 521-524.
- Jarry, H. ve ark. (2006). *In vitro* Assays for Bioactivity-Guided Isolation of Endocrine Active Compounds in *Vitex agnus-castus*. *Maturitas*, **55**, 26-36.
- Kemper, H. F.(ed.) (2003). ESCOP Monographs (2. basım).USA: Thieme.
- Kessel, B. (2004). The Role of Complementary and Alternative Medicine in Management of Menopausal Symptoms. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **33**, 717-739.

- Kuruüzüm-Uz, A. ve ark. (2008). Antioxidant Potency of Flavonoids from *Vitex agnus-castus* L. Growing in Turkey. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, **33**, 11-16.
- Kuruüzüm, A. ve ark. (2003). Glucosides of *Vitex agnus-castus*, *Phytochemistry*, **63**, 959-964.
- Kustrak, D. ve ark. (1994). Composition of the Essential Oil of *Vitex agnus-castus* L. *Journal of Essential Oil Research*, **6**, 341-344.
- Lauritzen, C. H. ve ark. (1997). Treatment of Premenstrual Syndrome with *Vitex agnus-castus*. *Phytomedicine*, **4**, 183-189.
- Leung, A. Y. ve Foster, S. (1996). *Encyclopedia of common natural ingredients used in food drugs and cosmetics*. (2.basım). New York, John Wiley and Sons, Inc.
- Loch, E.G. ve ark. (2000). Treatment of Premenstrual Syndrome with a Phytopharmaceutical Formulation containing *Vitex agnus-castus*. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, **9**, 3, 315-320.
- Liu, J. ve ark. (2001). Evaluation of Estrogenic Activity of Plant Extracts for the Potential Treatment of Menopausal Symptoms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**, 2472-2479.
- Lucks, B. ve ark. (2002). *Vitex agnus-castus* Essential Oil and Menopausal Balance: a Self-Care Survey. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, **8**, 148-154.
- Mat, A. (2010). *Bitkiden ilaca Hepsinin Bir Öyküsü Var*. İstanbul: Kültür Yayınları.
- Mesaik, M.A. ve ark. (2009). Isolation and Immunomodulatory Properties of a Flavonoid, Casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytotherapy Research*, **23**, 1516-1520.
- Milewicz, A. ve ark. (1993). VAC extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinaemia. *AnzneimittelForsch*, **43**, 752-756.
- Novak, J. ve ark. (2005). Essential Oil Composition of *Vitex agnus-castus* – Comparison of Accessions and Different Plant Organs. *Flavour and fragrance Journal*, **20**, 186-192.
- Özkan, A. (2010). Antik Çağlardan Günümüze *Vitex agnus-castus* (HAYIT). *Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler*, **1**, 56-58.
- Phillipson, D.J. ve ark. (2007). *Herbal Medicines* (3. ed.). USA: Chicago, Pharmaceutical Press.
- Rimpler, H. (1972). Iridoids and ecdysones from *Vitex* species. *Phytochemistry*, **11**, 2653-2654.

- Schellenberg, R. ve ark. (2001). Treatment for the Premenstrual Syndrome with *Vitex agnus-castus* Fruit Extract: Prospective, Randomised, Placebo Controlled Study. *British Medical Journal*, **322**, 134-137.
- Senatore, F. ve ark. (1996). Constituents of *Vitex agnus-castus* L. Essential Oil. *Flavour and Fragrance Journal*, **11**, 179-182.
- Sorensen, J. M. ve Katsiotis, STh. (2000). Parameters Influencing the Yield and Composition of the Essential oil from Cretan *Vitex agnus-castus* fruits. *Planta Medica*, **66**, 245-50.
- Tuzlacı, E. ve Bulut, E.G. (2007). Turkish Folk Medicinal Plants, Part VII., *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul*, **39**, 39-51.
- Tuzlacı, E. ve Sadıkoğlu, E. (2007). Turkish Folk Medicinal Plants, Part VI., *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul*, **39**, 25-37.
- Uğurlu, E. ve Secmen, O. (2008). Medicinal Plants Popularly Used in the Villages of Yunt Mountain (Manisa-Turkey). *Fitoterapia*, **79**, 126-131.
- Webster, D.E. ve ark. (2006). Activation of the μ -opiate Receptor by *Vitex agnus-castus* Methanol Extracts: Implication for its Use in PMS. *Journal of Ethnopharmacology*, **106**, 216-221.
- Wuttke, W. ve ark. (2003). Chaste Tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and Clinical Indications. *Phytomedicine*, **10**, 348-357.
- Yeşilada, E. ve ark., (1995). Traditional Medicine İn Turkey V. Folk Medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal Ethnopharmacol.* **46**, 133-152.
- Zwaving, J.H. ve Boss, R. (1996). Composition of the Essential Fruit Oil of *Vitex agnus-castus*. *Planta Medica*, **62**, 83-84.
- Zoghbi, B. ve ark. (1999). The Essential Oil of *Vitex agnus-castus* L. Growing in the Amazon Region. *Flavour and Fragrance journal*, **14**, 211-213.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gizem	Soyadı	Gülsoy
Doğ.Yeri	Malkara	Doğ.Tar.	27.061986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	40954263632
Email	eczgizemgulsoy@gmail.com	Tel	05353588300

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Tekirdağ Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Gizem Eczanesi	2010-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Exel	İyi
Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tenis, kitap okumak, sinema