

Vitex agnus castus L. preparatı ile retrospektif bir çalışma

Ekrem Sezik*, Gufran Özkök**, Mekin Sezik***.

*Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD, Ankara.

**Özel Güven Tıp Merkezi, Kahta, Adıyaman.

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Isparta.

Özet

Amaç: Türkiye’de pazarlanan ve *Vitex agnus castus* (VAC) ekstresi içeren preparatın mutad dozlarda çeşitli jinekolojik endikasyonlar için kullanımının kısa-orta dönemde geriye dönük değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Bir yıllık süre içinde tek bir merkezde en az 3 ay süre ile VAC meyve ekstresi içeren preparat kullanan kadınlar çalışma grubunu (n=215); aynı döneminde dismenore nedeniyle nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) reçete edilenler ise kontrol grubunu (n=108) oluşturdu. Dosyalardan demografik veriler ve birincil tanılar kaydedildi. Altıncı ve 12inci haftalarda şikâyetlerin devam edip etmediği (var/yok olarak) gruplandırıldı. Karşılaştırmalarda ki-kare testi ve “student’s t-test” kullanıldı. **Bulgular:** Gruplar arasında demografik değişkenler açısından fark yoktu. Tedavinin 6ıncı haftasında VAC grubundakilerin %83’ünde kontrollerin ise %80’inde şikâyetlerinin gerilediği saptandı (p=0.72). On ikinci haftada ise VAC kullananların %87’si “şikâyetlerinin geçtiğini” belirtirken, bu oran kontrol grubunda %50’de kaldı (p=0.009). Kaydedilen yan etkiler (%3.6) hafif (karın ve baş ağrısı) ve geçiciydi. **Sonuç:** Jinekolojik hasta grubunda VAC tedavisi, kabul edilebilir yan etki profili ile belirgin semptomatik düzelme sağlayabilmektedir. Bunun, plasebo etkisine bağlı olup olmadığı çift-kör randomize ve çapraz geçişli klinik çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Dismenore, jinekolojik hastalık, *Vitex agnus-castus*

Abstract

A retrospective study on *Vitex agnus castus* L. preparation

Aim: To retrospectively evaluate short- and medium-term use of a preparation marketed in Turkey containing *Vitex agnus castus* at ordinary doses for various gynecologic indications.

Materials and methods: The study group consisted of women using VAC fruit extract preparation for at least 3 months throughout a 1-year-period (n=215). Women prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for dysmenorrhea during the same period served as controls (n=108). Demographic data and primary diagnoses were retrieved from the files. Persistence of symptoms (present/absent) at week 6 and 12 were classified. Chi-square and student’s t-test were used for comparisons.

Results: There were no differences among groups considering demographic variables. At week 6, 83% of women in the VAC group versus 80% of the controls had reported symptom regression (p=0.72). At week 12, 87% of the VAC users stated “resolution of symptoms”, whereas this figure remained at 50% in the control group (p=0.009). Mild and transient side effects (stomachache and headache) were recorded (3.6%). **Conclusion:** VAC treatment can induce symptomatic relief with an acceptable side effect profile in gynecologic patients. Double-blind randomized clinical trials with a cross-over design are warranted to reveal whether this is a placebo effect or not.

Key Words: Dysmenorrhea, gynecologic diseases, *Vitex agnus-castus*

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan tez çalışmasından üretilmiştir.

Yazışma Adresi: Mekin Sezik
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum AD, 32260 Çünür, Isparta
Tel: 246 - 211 9239
E-mail: mekinsezik@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi: 26.02.2013
Kabul tarihi: 23.05.2013

Giriş

Vitex agnus castus (VAC); grimsi beyaz renkte, kısa tüylü, 1-3 m yükseklikte çalı şeklinde bir bitkidir. Çoğunlukla kumlu veya kurak alüvyonlu topraklarda ve deniz kenarına yakın kayalık alanlarda bulunur. Mevcut metinde "VAC" kısaltması aksi belirtilmediği halde meyve veya meyveden elde edilen ekstrelere işaret etmektedir. VAC ekstrelerinde farklı diterpenler, iridoitler ve flavanoidler izole edilmiştir (1, 2). Yine, VAC uçucu yağında 100'ün üzerinde bileşik bulunduğu gösterilmiştir (3).

VAC ekstrelerinin in vivo çalışmalarında prolaktin değerlerini düşürücü (4, 5), kemik kırıklarında iyileşmeyi artırıcı (6) ve osteopeni önleyici (7) etkileri gösterilmiştir. Hiperprolaktinemi üzerine etkilerinin merkezi dopamin, özellikle de D2 reseptörleri, üzerinden olduğu düşünülmektedir (4, 5); diğer bir etki ise östrojen reseptörlerinin uyarılması olabilir (8). VAC meyvelerindeki linoleik asidin östrojen reseptörlerini bağlayabildiği ve agonist etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8). Son yıllarda öne sürülen bir diğer mekanizma ise opiyat benzeri etkidir (9). VAC flavanoidlerinin α opiyat reseptörlerine doz bağımlı bağlanarak, anılan reseptörleri seçici olarak aktive ettiği (agonist etki) saptanmıştır (10). Ayrıca, VAC ekstrelerinin insan kanser hücrelerinde ılımlı sitotoksik ve pro-apoptotik etkileri de gösterilmiştir (11-13). Bunların yanında, bazı çalışmalarda kuvvetli lipo-oksiyjenaz inhibisyonuna dayanan anti-inflamatuvar etki de saptanmıştır (14).

Sonuç olarak, VAC prolaktin salınışını hipofiz düzeyinde dopaminergik bir mekanizma ile engellemekte; mutedil östrojenik ve endorfin benzeri, muhtemelen de anti-inflamatuvar etki göstermektedir (8-14). Bu etkiler, VAC preparatlarının dismenore başta olmak üzere çeşitli jinekolojik şikâyetlerde kullanıma sahip olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmada, ülkemizde pazarlanan VAC preparatının mutad dozlarda çeşitli jinekolojik endikasyonlar için kısa-orta dönemde kullanımının geriye yönelik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma hipotezimiz, detaylı hormon analizlerinin yapılamadığı ikinci basamak sağlık hizmeti sunulan koşullarda VAC preparatının nispeten yeterli etkinlikte ve güvenilir olarak kullanılabileceğidir. Bu amaç ve hipoteze dayanarak Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bir ilçe koşullarında kadın hastalıkları ve doğum uzmanı kontrolünde VAC preparatı reçete edilen jinekolojik hastaların kayıtları incelenerek veriler elde edilmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Mart 2008-Mart 2009 tarihleri arasında Kahta, Adıyaman'da özel bir tıp merkezinin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran jinekolojik hastaların dosya ve reçete bilgileri geriye yönelik olarak incelendi. En az 3 ay süre ile VAC meyvelerinden elde edilen 4.0 mg kuru ekstre içeren VAC preparatını (Agnucaston film kaplı tablet, Bionorica SE, Neumarkt, Almanya) mutad dozda (günde 1 tablet) kullanan hastalar belirlenerek çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma döneminde dismenore şikâyeti ile gelen ve perimenstrual dönemde nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) reçete edilmiş kadınlar ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Daha önce dismenore nedeni ile (oral kontraseptif gibi) NSAİİ dışında tedavi verilmiş olanlar kontrol grubuna alınmadı. Yine, 3 aylık takip döneminde NSAİİ dışında tedavi verilenler de çalışma dışında bırakıldı.

Dosyalardan yaş, ilk menstrüasyon yaşı, rahim içi araç kullanımı, hekime başvurma sebepleri ve aldığı birincil tanı gibi değişkenler kaydedildi. Ayrıca, ilaç kullanımının ilk 6 haftası içinde (ilk kontrol) ve 12. haftasındaki (ikinci kontrol) klinik vizitelerde birincil şikâyetin devam edip etmediği (var/yok olarak) gruplandırıldı.

Veriler ortalama \pm standart sapma veya frekans (yüzde) olarak değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testi, devamlı değişkenler ise "student's t-test" ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bir yıllık dönemde 215 kadının VAC preparatı kullandığı saptandı (çalışma grubu). Aynı dönemde dismenore şikâyeti ile başvuran ve NSAİİ kullanan 108 kadın mevcuttu (kontrol grubu). Gruplar arasında yaş (27.0 ± 5.9 yıla karşılık 25.9 ± 5.7 yıl, $p = 0.06$) ve menarş yaşı (13.3 ± 1.7 'ye karşılık 13.4 ± 1.6 , $p = 0.24$) açısından farklılık yoktu.

VAC tedavisi verilenlerde başvuru sebepleri dismenore ($n=93$, %43.3), menometroraji ($n=87$, %40.4), mastalji ($n=25$, %11.6) ve infertilite ($n=10$, %4.7) olmak üzere dört ana kategoride gruplandırıldı. Tedavi grubundaki kadınların %75.3'ü ($n=162$) daha önce, şimdiki rahatsızlığına bağlı, herhangi bir ilaç kullanma öyküsü veremekteydi. Bu oran, kontrol grubunda %66.6 ($n=72$) idi ($p = 0.11$). Tedavinin ilk 6 haftasındaki kontrollere (ilk kontrol) gelen ve ilaç tedavilerini düzenli kullandığı teyit edilen 116 kadın mevcuttu (toplam ulaşma oranı, %35.9). Bunların 96'sı VAC, 20'si ise kontrol

grubunda bulunmaktaydı. İlk kontrolde VAC grubundakilerin %83.3'ünde (80/96), kontrol grubundakilerin ise %80'inde (16/20) hasta şikayetlerinin “gerilediği” saptandı; iki grup arasında bu açıdan fark bulunmamaktaydı ($p=0.72$). Tedavinin 12. haftasındaki ikinci kontrolde ise ulaşma oranı %21.7 ($n=70$) idi. Bunların 62'si VAC, 8'i ise kontrol grubunda bulunmaktaydı Düzenli VAC preparatı kullandığı teyit edilenlerin %87.1'i (54/62) “başlangıçtaki şikayetlerinin geçtiğini” belirtirken, bu oran kontrol grubunda %50 (4/8) olarak tespit edildi ($p=0.009$).

Dismenore şikâyeti bir alt grup olarak incelendiğinde, tedavi ve kontrol gruplarında “şikâyetin geçmesi” açısından ilk ve ikinci kontrollerde anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0.17$). VAC grubunda birinci kontrole gelen ve ilacı düzenli kullandığı teyit edilen kadınların ilk kontrolde %7.2'sinin (7/96), ikinci kontrolde ise %16.1'inin (10/62) gebe kaldığı saptandı (toplam gebelik oranı, %17.7). Ancak, infertilite tanısı alanların hiçbirinin ilk kontrolde gebe kalmadığı, ikinci kontrolde ise bu oranın %25 olduğu görüldü. VAC tedavisi alan 3 kadında tedavinin ilk 6 haftası içinde yan etki olarak karın ağrısı ($n=2$) ve baş ağrısı ($n=1$) tespit edildi (3/96; toplam yan etki sıklığı, %3.1).

Tartışma

Çalışmamızda VAC ekstresi içeren tıbbi preparat, farklı jinekolojik durumlardan oluşan geniş bir yelpazede kullanılmıştır. Tüm şikâyetler bir arada değerlendirildiğinde birinci kontrolde (ilk 6 hafta) genel iyileşme oranlarında farklılık bulunmamasına rağmen, 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 (15). Ayrıca bitkisel ilaç tedavilerinin, yan etki profillerinin kısmen düşük olabileceği belirtilmektedir (16). Bizim grubumuzda da bu bilgiyi destekler şekilde, yan etkiler hafif ve oranları düşüktür. Dolayısıyla kullandığımız VAC preparatının kabul edilebilir yan etki profili ile orta dönemde anlamlı terapötik etkinlik gösterdiği söylenebilir. Literatür verileri de bu bulguyu desteklemektedir. Örneğin 1634 kadını içeren bir seride

(17) yan etki sıklığı %1.2 olurken, hiçbir ciddi yan etkiye rastlanmamıştır.

Çalıştığımız jinekolojik semptomlarda kendiliğinden iyileşme ve plaseboya cevap oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir (18). Bizim verilerimizde de her iki çalışma grubunda birinci kontrolde tespit ettiğimiz nispeten yüksek “iyileşme” oranları (%80 civarında) da kendiliğinden iyileşme ve/veya plasebo etkisine bağlanabilir. Ancak; ikinci kontrolde tedavi grubunda “iyileşme” eğilimi devam etmekle beraber, benzer eğilim kontrol grubunda görülmemiştir. Buradan, birinci kontrolde tespit ettiğimiz nispeten 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 preparatlarının etkisinin ortalama grup analizlerini de tespit ederek prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

İnfertilitede VAC kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır (19). VAC ile özellikle anovulasyona bağlı infertilitede, ovulasyon olabileceği 1994 yılında basılmış bir olgu sunumu sonrasında öne sürülmüştür (20). Anılan olguda, stimüle edilmemiş in-vitro fertilizasyon (IVF) siklusu esnasında VAC preparatı kullanan bir kadında hafif overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmiş ve bu nedenle stimüle olmayan IVF sikluslarında VAC içeren preparatların kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır (20). Sonradan yapılan bir araştırmada (18) ise 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 (18). Daha yeni bir çalışmada da (21) VAC, yeşil çay, L-arjinin ile multi-vitamin ve multimineral kompleksi içeren bir preparat (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 konvansiyonel fertilitte tedavilerine alternatif veya adjuvan olabileceği belirtilmiştir (21). Bizim çalışmamızda 3 aylık dönemde VAC kullanan infertil kadınların %25'i gebe kalmıştır. Bu aşamada %25 gebelik oranının VAC kullanımına bağlı olup olmadığının belirlenmesi güç görünmektedir. Ayrıca, hasta sayısı da daha ileri yorum için yetersizdir. Yine de infertilite tedavilerine

ek olarak VAC ilâve edilmesinin etkilerinin geniş çalışmalarda incelenmesi gerekmektedir. VAC tedavisi öncesinde hormon profili ve benzeri tetkiklerin değerlendirilmesine gerek olmadığı kabul edilmektedir (21). Genel olarak VAC preparatları serum hormon profili üzerinde ya etki göstermemektedir ya da cüzi etki göstermektedir (16). Sonuç olarak, VAC preparatı kullanılmadan önce hormon profili ve benzeri testlere ihtiyaç duyulmaması önemli bir tercih sebebi olabilir.

Premenstrual sendrom (PMS) âdet öncesinde başlayan ve sonrasında devam edebilen 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. Yeni bir meta-analizde (22) VAC preparatlarının PMS için kullanımını da incelenmiştir. PMS semptomlarını gidermek amacı ile kullanılan bitkisel tedavilerin değerlendirildiği ve 30 yıllık (1980-2010) dönemi kapsayan bu derlemede, analize dahil edilen ve toplamda yaklaşık 500 kadın içeren 4 çalışmanın tümünde de PMS semptomlarını azaltma konusunda plaseboya oranla VAC daha etkin bulunmuştur (22). Yeni bir derlemede de PMS tedavisinde kanıtı dayalı olarak sadece kalsiyum desteği, VAC ve bilişsel-davranışsal psikoterapinin etkinliğinin gösterildiği belirtilmektedir (23). Çin’de aynı grup tarafından yapılan 2 ayrı prospektif, randomize, çift kör çalışmada (24, 25) ise orta-ciddi PMS’de VAC, bir çok semptom grubunda plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. Türkiye’de (Elazığ) yapılan bir çalışmada ise VAC ile seratonin gerialım inhibitörü fluoksetin, PMS tedavisinde karşılaştırılmıştır (26). Her iki ilaca benzer oranda (%68 ve %58) cevap alındığı, ancak VAC ekstresinin fiziksel semptomlarda daha etkin olabileceği belirtilmiştir (26). VAC ekstresinin serum prolaktin seviyelerini düşürücü etkilerinin bulunduğu iyi tasarlanmış çalışmalarda gösterilmiştir (4, 27-30). Bu veriler; VAC preparatlarının dismenore, PMS, hiperprolaktinemi, mastalji, subklinik hiperprolaktinemiye 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 ekstresinin östrojen reseptörlerine bağlanan ve bazı östrojenik genleri indükleyen özelliği bulunabileceğine işaret etmektedir

(8, 31-34). Karşılaştırmalı çalışmalara dayanmamakla beraber VAC preparatlarının östrojenik ve progesteron aktivite gösterebileceği söylenmektedir (35). Uterin miyomlarda klasik olarak östrojen büyümeyi etkileyen ana faktör olarak düşünülmeyle beraber son yıllarda progesteronun etkileri üzerinde de durulmaktadır (36). Daha yeni çalışmalar, miyom tedavisinde progesteron reseptör modülatörlerine yönelmektedir (34). VAC ekstresinde de bazı etkili maddeler, progesteron reseptörlerine bağlanmakla beraber bunların reseptör düzeyinde modülasyon sağlayıp miyom büyümesini durdurup durdurmayacağı ise bilinmemektedir. Bu konuda hücre kültürlerini de içeren deneysel çalışmalar planlanmalı, VAC ekstresinin reseptör modülatör etkinliği araştırılmalıdır.

Bu aşamada, çalışmamızın kısıtlanmış hususlarından bahsedilmesi gerekmektedir. Çalışma tasarımı geriye yönelik dosya incelemesini içermektedir. Bu nedenle, uzun süreli veri elde etme oranları nispeten düşük (birinci kontrolde %36 ve ikinci kontrolde %22 düzeyinde) 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 tanılarının homojen dağılmamış olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Olgu grubunda dismenore dışı nedenlerle de olsa VAC kullanan hastalar var iken kontrol grubunda sadece dismenore nedeni ile başvuran ve VAC kullanmayan hastaların bulunması, çalışmanın geriye dönük içeriğine bağlı bir sınırlılıktır. Mesela; kontrol grubundaki kadınlarda 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. İdeal koşullarda, kontrol grubunun sayısının olgu sayısı ile aynı ya da daha fazla olması beklenmektedir. Çalışmamız randomize kontrollü tasarımda olmadığından bunun sağlanması mümkün olmamıştır. Anılan eksikliklere rağmen çalışmamız nispeten geniş bir hasta popülasyonunda VAC preparatının kullanımına dair deneyimlerimizi özetleyerek, konu hakkında önemli sonuçlara ulaşılabilmesine imkân sağlama potansiyeline sahiptir. Mevcut verilerimize dayanarak daha geniş prospektif araştırmalar planlanabilir kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması: Bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Hajdú Z, Hohmann J, Forgo P, Martinek T, Dervarics M, Zupkó I, et al. Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res* 2007;21:391-4
2. Kuruüzüm-Uz A, Stroch K, Demirezer L.O, Zeeck A. Glucosides from *Vitex agnus castus*. *Phytochemistry* 2003;63:959-64
3. Cossuta D, Simandi B, Vagi E, Hohmann J, Prechl A, Lemberkovics E, et al. Supercritical fluid extraction of *Vitex agnus castus* fruit. *The Journal of Supercritical Fluids* 2008;47:188- 94
4. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeilling R. *Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993;25:253-5
5. Christoffel V, Spengler B, Jarry H, Wuttke W (1999) Prolactin inhibiting dopaminergic activity of diterpenes from *Vitex agnus castus*. In: *Phyto-Pharmaka V - Forschung und klinische Anwendung* (eds Loew D, Blume H, Dingermann T): 209-214, Steinkopff Darmstadt
6. Öztürk A, İlman AA, Sağlam H, Yalçınkaya U, Aykut S, Akgöz S, ve ark. Fitoöstrojenlerin kırık iyileşmesi üzerine etkileri: Yeni Zelanda tavşanlarında deneysel çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2008;14:21-7.
7. Sehmisch S, Boeckhoff J, Wille J, Seidlova-Wuttke D, Rack T, Tezval M, et al. *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytother Res* 2009;23:851-8
8. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine* 2004;11:18-23.
9. Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol* 2006;106:216-21.
10. 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;81:170-7.
11. Ohyama K, Akaike T, Hirobe C, 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;26:10-18
12. Ohyama K, Akaike T, Imai M, Toyoda H, Hirobe C, Bessho T. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1496-510
13. Mazzio EA, Soliman KFA. In vitro screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs. *Phytother Res* 2009;23:385-98
14. Choudhary MI, Azizuddin C, Jalil S, Nawaz SA, Khan KM, Tareen RB, et al. Anti-inflammatory and lipoygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus castus*. *Phytother Res.* 2009;23:1336-9
15. Paupoo AA, Blackwell RE. Galatorrhea. *The Global Library of Women's Medicine* [http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=305], erişim tarihi: Şubat, 2013
16. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005;28:319-32
17. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:315-20
18. 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, placebo-controlled clinical double-blind study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7:190-9
19. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *Am Fam Physician* 2005;72:821-4
20. Cahil DJ, Fox R, Wardle PG, Harlow CR. Multiple follicular development associated with herbal medicine. *Hum Reprod* 1994;9:1469-70
21. Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of FertilityBlend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:205-8
22. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2011;32:42-51
23. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2879-89
24. Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:612-6
25. 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 NZJ Obstet Gynaecol* 2010;50:189-93
26. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus

- Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:191-5
27. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) - pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348-57
28. Carmichael AR. Can *Vitex Agnus Castus* be used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:247-50
29. Halaska M, Raus K, Beles 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;63:388-92
30. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43:752-6
31. Jarry H, Splenger B, Parzel A, Schmid J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor α -selective activity for *Vitex agnus castus* and isolated flavones. *Planta Med* 2003; 69:945-7
32. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001;49:2472-9.
33. Campagne DM, Campagne G. The premenstrual syndrome revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:4-17
34. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010;82:435-41.
35. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of chaste tree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:e74-9.
36. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:14-8.