



Vitex Agnus-Castus: Beneficial Properties, Clinical Studies, and Potential Future Applications in Food

Ceren Altunay^{1,a}, Özge Taştan^{2,b,*}

¹Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 34755 Ataşehir, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 34755 Ataşehir, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Review Article</p> <p>Received : 18.04.2023 Accepted : 08.10.2023</p> <p>Keywords: Castisin Pharmacological effects Biological activity Clinical studies Food applications</p>	<p><i>Vitex agnus-castus</i> L., commonly known as chaste tree, is a small deciduous tree whose fruits have been used for over 2500 years in ancient Egypt, Greece, Iran and Rome for various gynecological problems. Vitex, including its leaves and fruits, has been used for herbal medicinal purposes since ancient times, by being boiled and dried into fruit form. It is known that Vitex extract has anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antimicrobial, antioxidant, and anticancer properties. Various bioactive compounds such as iridoids, diterpenoids, flavonoids, and phenolic compounds have been identified in Vitex extract in several studies. Food supplements containing Vitex extract are mostly produced for women to improve menstruation conditions and alleviate premenstrual syndrome. In this review, functional properties, the results of clinical studies, toxicological properties, food supplements, patents, and food applications of Vitex extract are summarized.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 11(11): 2185-2193, 2023

Vitex Agnus-Castus: Faydaları, Klinik Çalışmalar ve Gelecekteki Potansiyel Gıda Uygulamaları

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p>Derleme Makalesi</p> <p>Geliş : 18.04.2023 Kabul : 08.10.2023</p> <p>Anahtar Kelimeler: Kastisin Farmakolojik etkiler Biyolojik aktivite Klinik çalışmalar Gıda uygulamaları</p>	<p>Hayıt otu olarak bilinen <i>Vitex agnus-castus</i> L., meyveleri 2500 yılı aşkın bir süredir eski Mısır, Yunanistan, İran ve Roma'da çeşitli jinekolojik problemler için kullanılan yaprak dökken küçük bir ağaçtır. Yaprakları ve meyveleri de dahil olmak üzere Vitex, eski çağlardan beri kaynatılarak ve kurutulmuş meyve şeklinde bitkisel tedavi amacıyla kullanılmıştır. Vitex ekstraktının anti-enflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antikanser özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, Vitex ekstraktının iridoid, diterpenoid, flavonoid ve fenolik bileşikler gibi çok çeşitli biyoaktif bileşikler içerdiği belirlenmiştir. Vitex ekstraktı içeren gıda takviyelerinin çoğu menstural koşulları iyileştirmek ve premenstural sendromu hafifletmek için kadınlara yönelik üretilmiştir. Bu derlemede, Vitex ekstraktının fonksiyonel özellikleri, klinik çalışma sonuçları, toksikolojik özellikleri, gıda takviyeleri, patentler ve gıda uygulamaları özetlenmiştir.</p>

^a ceren.altunay@std.yeditepe.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0001-5334-3857>

^b ozge.tastan@yeditepe.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0001-7553-4005>



Giriş

Vitex, toplam 217 türden oluşan *Verbenaceae* familyasının en büyük cinslerinden biridir. En iyi bilinen *Vitex* türlerinden bazıları *Vitex negundo* L., *Vitex agnus-castus* L., *Vitex trifolia* L., *Vitex rotundifolia*, *Vitex cymosa* Bertero ex Spreng ve *Vitex peduncularis* Wall'dır (Annual Checklist: Taxonomic Tree, 2019). Türkiye'de sadece *Vitex agnus-castus* ve *Vitex pseudo-negundo* olmak üzere iki tür bulunmaktadır (Dutta ve Dutta, 1964). *Vitex agnus-castus*, hayıt otu ve keşiş biberi ortak adları altında yer almakta; Orta Asya, Akdeniz bölgesi ve Güney Avrupa'da bulunmaktadır (Ono ve ark., 2011; Niroumand ve ark., 2018). Hayıt otu, ortalama 1,5 m ila 2 m boyunda büyüyeabilen, yapraklarını döken küçük bir ağaç veya büyük bir çalıdır. Yaprakların çapı 7,6-10 cm'dir ve yapraklar parmak şeklinde olup 5-7 adet yaprakçık içermektedir. Üstte gri-yeşil renkte ve altta daha açık renkte aromatikler (Rani ve Sharma, 2013; Niroumand ve ark., 2018). Çiçekleri salkım halindedir, menekşeden maviye sonrasında koyu mora dönüşmektedir, kokuludur, yazdan erken sonbahara kadar çiçek açmakta ve meyveleri karabibere benzer dört tohum taşımaktadır (Mancho ve Edwards, 2005; Rani ve Sharma, 2013; Niroumand ve ark., 2018). *V. agnus-castus*'un tıbbi kısmı meyveleridir (Girman ve ark., 2003; Mari ve ark., 2015). Bu bitkinin meyvesi ve kurutulmuş yaprakları alternatif tıpta tedavi amacıyla kullanıldığı için tıbbi aromatik bitkiler arasında yer almaktadır (Mancho ve Edwards, 2005; Gruenwald ve ark., 2007). Bu makale *Vitex* bitkisinin kimyasal kompozisyonu ve özelliklerini değerlendirmektedir. *Vitex* bitkisiyle ilgili yapılan klinik çalışmalar, gıda çalışmaları, marketteki ürünler/gıda takviyeleri ve patentler hakkında bilgi verilmektedir.

Vitex agnus-castus Kimyasal Kompozisyonu

Hayıt otu meyveleri bir dizi biyoaktif bileşik içermektedir ve bunlar flavonoidler (kastisin, penduletin ve kaempferol), iridoid glikozitler (aucubin ve agnuside), terpenoidler (vitexlactam ve rotundifuran), uçucu yağlar (limonen, α - ve β -pinene) ve ketosteroidlerdir (Roemheld-Hamm, 2005; Ohya, 2005; Proestos ve ark., 2006).

Bulgaristan'ın iki bölgesinden (güney-orta ve kuzeydoğu Bulgaristan) toplanan *V. agnus castus* L. (*Verbenaceae* familyası) meyvelerinin kimyasal bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada; *V. agnus castus* L. protein içeriği (%5,3–7,4), karbonhidrat içeriği (%73,9–78,8), lif içeriği (%47,2–49,9), kül (%2,5–3,0), uçucu yağlar (%0,5) ve bitkisel yağ (%3,8–5,0) içerikleri tespit edilmiştir. Her iki bölgeden toplanan *Vitex* meyvelerinin uçucu yağlarının bileşimi incelendiğinde; ana bileşik olarak 1,8-sineol (%16,9–18,8), α -pinen (%7,2–16,6), sabinen (%6,7–14,5) ve bisiklogermakren (%7,3–9,0) olarak belirlenmiştir. Ancak, bölgeler arasında uçucu yağların nicel ve nitel bileşiminde önemli farklılıklar bulunmuştur (Zhelev ve ark., 2022). Yağ asiti içeriği incelenen *Vitex* meyvelerinin yağ asidi bileşimi, linoleik asidin ana bileşen olduğu ayçiçeği ve aspir yağlarınınkine benzerdir ve bunu oleik asit ve palmitik asit izlemektedir (İbrahim ve ark., 2009; Zhelev ve ark., 2022).

Vitex Agnus Castus Antioksidan ve Antikanser Aktivitesi

Fenoliklerin antioksidan özellikleri, metal iyonlarını şelatlamalarından, serbest radikal süpürme yeteneklerinden veya hidrojen atomuna elektron vermelerinden kaynaklanır. *V. agnus castus* L. tohumu, iyi bir antioksidan ve antimikrobiyal olarak kabul edilebilir. *V. agnus castus* L., iridoid glikozitler, flavonoidler, diterpenler ve esansiyel yağ asitleri gibi farklı biyoaktif bileşenler içermektedir (Dugoua ve ark., 2008). Fitokimyasal analizlerin sonucunda, tohumlarda ve yapraklarda terpenler, kateşik tanenler, antrakinonlar ve alkaloidlerin varlığını göstermiştir (Ono ve ark., 2011; Kırmızıbekmez ve Demir, 2016). Yapılan çalışmalar, *V. agnus castus* L' nin antioksidan maddeler açısından zengin olduğunu vurgulamaktadır (Gökbulut ve ark., 2010; Hamdouch ve ark., 2018; Kamari ve ark., 2019).

V. agnus castus meyvesi içerdiği antioksidan ve antibakteriyel bileşikler nedeniyle önemli sağlık sorunlarının tedavisi için oldukça umut vericidir (Kamari ve ark., 2019; Kavaz ve ark., 2022). *V. agnus castus* tohumunun etanolik ekstraktının, olası bir gıda takviyesi ve doğal antioksidan kaynağı olarak gıda formülasyonlarında ve ayrıca ilaç endüstrisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Kavaz ve ark., 2022).

Birçok çalışma, *V. agnus castus* bitkilerinin meyvelerinin antioksidan karakterlerini doğrulamış ve bu etki üzerinde terpen ve fenoliklerinin özellikle flavonoidlerin önemli rolü olduğunu belirtmektedir. Vitexin isimli fenolik bileşiğin varlığı, *V. agnus castus* meyvesinin antioksidan potansiyelinden kısmen sorumludur (Morales-Del-Rio JA ve ark., 2015). Analiz sonuçlarına göre, Vitex ekstraktı içerisindeki ana bileşiklerin flavonoidler olduğu ve sonuçların diğer ülkelerde yetiştirilen bitkiler üzerinde yapılan araştırmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (Middleton, 1998).

Vitex bitkisinin ana aktif bileşenleri; casticin, apigenin, vitexin, isovitexin, luteolin, orientin, isoorientin, santin, 6"-caffeoilysoorientin içeren flavonoidlerdir (Girman ve ark., 2003). Meyvelerin etil asetat ekstraktında, ekstraktın flavonoid bileşenleri olan casticin ve orientinin antioksidan etkisi değerlendirildiği bir *in vitro* çalışmada kastisinin, önemli bir lipid peroksit inhibisyonu sağladığı belirlenmiştir (Hajdú ve ark., 2007). *V. agnus-castus* yapraklarının metanolik ekstraktının, ferrik şelatlama, hidrojen peroksitin süpürme aktivitesi ve bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi dahil olmak üzere farklı antioksidan testlerinde çok yüksek düzeyde antioksidan aktivite sergilediği görülmüştür (Maltaş ve ark., 2010). NO, DPPH radikali, H₂O₂ ve demirli metal iyonları üzerinde süpürme etkisi analizinde, *V. agnus-castus* meyvesinin hegzan, aseton ve metanol ekstraktları antioksidan aktivite göstermiştir ve aktif bileşenin kastisin olduğu bulunmuştur (Ono ve ark., 2011). Antioksidan özellikler gösteren *V. agnus-castus* L. tohum ekstraktının DNA'ya zarar veren, sitotoksik ve apoptotik MCF-7 hücrelerine karşı antikanser aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Sultan ve Aşkın, 2013). Başka bir çalışmada; *V. agnus-castus* meyve özü, hücre döngüsünü G2/M fazında durdurarak ve apoptozu indükleyerek HL-60 hücrelerine karşı *in vitro* antikanser aktivite göstermiştir (Kikuchi ve ark., 2014).

V. agnus-castus L. ekstraktının meme tümörü olan Sprague-Dawley farelerine 15 gün süreyle oral olarak verilmesinin meme tümörü dokusunun oksidatif durumunu ve tümör regresyon özelliklerini iyileştirdiği görülmüştür (Kur ve ark., 2017).

Vitex Agnus Castus Antiinflatuar ve Antimikrobiyal Etkileri

V. agnus-castus ekstraktları, iltihaplı rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, önceki farmakolojik çalışmalar, bu bitkiden izole edilen terpenlerin güçlü anti-inflatuar eğilimlere sahip olduğunu göstermiştir (Yao ve ark., 2016). Vitex özünden Agnuside'in *in vivo* olarak karagenan, histamin ve dekstran kaynaklı akut inflamatuvar modellerde önemli anti-inflatuar aktiviteyi indüklediği bildirilmiştir. Ayrıca, artritik sıçanlara oral agnusidin uygulanmasının, lenfosit kontrol gruplarında hücre içi interlökin-17 (IL-17) seviyelerini azalttığı görülmüştür (Pandey ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada, *V. agnus-castus* ham özü ve fraksiyonlarının, prostaglandinlerin, proinflatuar ve inflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu olan siklooksijenaz-2'yi önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür (İbrahim ve ark., 2021). Son çalışmalar, kastisinin anti-inflatuar özelliklerini doğrulamıştır. Kastisin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan fare makrofajlarındaki proinflatuar sitokinleri ve aracılı inhibe edebilmektedir (Liou ve ark., 2014). Bu sonuçlar, kastisinin, romatoid artrit ve lenfomalar gibi inflamatuvar/bağıışıklık düzenleyici bozukluklarda yer alan potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir (Mesaik ve ark., 2009). Kastisinin anti-inflatuar aktivitesinin moleküler mekanizması, NF-κB, Akt ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarını bloke etmesini içermektedir (Chan ve ark., 2018).

V. agnus-castus ekstraktının patojen ve bozulmaya neden olan mikroorganizmaların inaktivasyonu üzerine etkilerini incelemek için kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. *V. agnus-castus* çiçek ve yaprak esansiyel yağlarının *Aspergillus flavus* ve *Penicillium expansum*'a karşı antifungal aktivite gösterdiği ve yanı sıra *V. agnus-castus* L. tohum ve yaprak uçucu yağlarının *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia*'ya karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Habbab ve ark., 2016). Bir çalışmada, vitex ekstraktının bazı fungal bitki patojenleri üzerine antifungal etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak, bu ekstraktın yüksek bir antifungal etkiye sahip olduğu saptanmış, öyle ki 5 µl vitex uçucu yağı *Verticillium dahlia*, *Sclerotinia sclerotiorum* ve *Rhizoctonia solani*'deki misel büyümesini sırasıyla %90,23, %55,68 ve %63,35 azaltmıştır (Yılar ve ark., 2016). Başka bir çalışma sonuçlarına göre, vitex'in alkollü ekstraktının, bu bitkinin sulu ekstraktına kıyasla *C. albicans*'in klinik vajinal izolatlarına karşı daha güçlü etkilerle sahip olduğunu ortaya koymuştur. Vitex'in alkollü ve sulu ekstraktları, klinik olarak izole edilen *C. albicans*'in büyümesini %50 oranında engellemiştir (Keikha ve ark., 2018). Tohumların uçucu yağı, disk difüzyon yönteminde *Salmonella Enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Test edilen mikroorganizmalar içerisinde, vitex yağına en

duyarlı olanın *S. aureus* olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, vitex uçucu yağının en önemli antimikrobiyal bileşeninin karyofillen oksit olduğu rapor edilmiştir (Ghannadi ve ark., 2012).

Toksikoloji

Yapılan çalışmalarda *V. agnus-castus* L.'nin yan etkilerinin minimal olduğu bildirilmiştir (Daniele ve ark., 2005). Mide bulantısı, minör gastrointestinal sorunlar, bitkinlik, adet görme güçlükleri, akne, ağız kuruluğu, eritematöz döküntü ve kaşıntı en sık bildirilen yan etkilerdir (Daniele ve ark., 2005; Roemheld-Hamm, 2005). Alman Komisyonu, günde 30–40 mg kuru meyve özü, 2,6–4,2 mg kuru doğal özü (%0,6 casticin ile standardize edilmiş) veya 40 damla tentür tavsiye etmektedir (*Vitex agnus-castus* Monograph, 2009). Ayrıca adet düzensizlikleri için günde 3-6 g kuru ot ve 1 gr/gün kuru meyve alınabileceği öne sürülmektedir (Singleton, 2007). *V. agnus-castus* yapraklarının esansiyel yağı ile uygulanan tedaviden sonra 2 gün sonra en yüksek dozda (5000 mg/kg) bile hiçbir hayvan ölümü gözlenmemiştir. Bu nedenle farelerde bu esansiyel yağın LD50'si en yüksek doz olan 5 g/kg'ı aşmaktadır (Khalilzadeh ve ark., 2015). *V. agnus-castus* gebelik sırasında uygulaması bitkinin östrojenik ve progesteronik özelliklerini sergileyen *in vitro* çalışmalar ve teorik görüşler nedeniyle sakıncalıdır (Dugoua ve ark., 2008; Ho ve ark., 2011). Bilimsel araştırmalarda hayıt ağacı bileşiklerinin anne sütüne geçtiğine dair bir rapor yoktur, ancak anne sütü yoluyla hormonal etki olasılığı nedeniyle emzirme döneminde kullanılmaması daha iyidir (Dugoua ve ark., 2008). *V. agnus-castus* 'un düşük toksisitesi ve tolere edilebilirliği, fitoöstrojenik ve fitoprogesteronik özelliklerine bağlı olarak yenidoğan için toksik olma olasılığını ortadan kaldırsa da hangi bileşenlerin plasentadan fetüse geçebileceğini araştırmak için daha fazla insan çalışması ve klinik deney gereklidir (Dugoua ve ark., 2008).

Vitex Agnus Castus Ekstraktı

Bitki kaynaklarından elde edilen biyolojik olarak aktif doğal bileşikler en aktif araştırma alanlarından biri haline gelmektedir. Süper kritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), bu bileşikler bitki materyalinden geri kazanmak için güncel bir yöntem olarak görülmektedir (Jokić ve ark. 2017). Süper kritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), hayıt ağacı meyvesinin değerlendirilmesi için önemli bir yöntemdir. Çalışmada; SFE işleminin optimum koşulları 450 bar basınç ve 50°C sıcaklık olarak belirtilmiş olup, basıncın ekstraksiyon üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu koşullarda rotundifuran, β-sitosterol, β-amirin ve castisin en yüksek miktarda elde edilmiştir (Cossuta ve ark., 2008).

Süperkritik CO₂ ekstraksiyonunun yapıldığı bir çalışmada; bitkisel materyalinin sürekli solvent geri dönüşümü yoluyla ekstraksiyonu ve periyodik solvent geri dönüşümü yoluyla Soxhlet ekstraksiyonu değerlendirilmiştir. 1 g bitkisel materyalden aynı ekstraksiyon verimini elde etmek için, sürekli geri dönüşümlü sıvı CO₂ uygulandığında, Soxhlet ekstraksiyonuna göre daha düşük miktarda çözücüye ihtiyaç duyulduğunu belirlenmiştir. *V. agnus-castus*

meyvelerinin büyük parçacık boyutlarında kullanılması, meyvelerin toz halinde öğütüldüğüne kıyasla verim elde etmek için 3 kat daha uzun ekstraksiyon süresine ihtiyaç duyulmuştur. *V. agnus-castus* meyvelerinin sıvı CO₂, n-heksan, diklorometan ve metanol ile ekstraksiyonu sonucu kastisin ve rotundifuran elde edilmiştir (Mele ve ark., 2013).

Farklı ekstraksiyon yöntemleriyle üretilen *V. agnus-castus* uçucu yağındaki kimyasal bileşiklerin geleneksel organik solventlere kıyasla SC-CO₂ ile daha yüksek miktarlarda ekstrakte edilebilir olduğu, ayrıca SC-CO₂ ekstraktlarının, ekstraksiyondan sonra herhangi bir tehlikeli artık solvent içermemesinin avantaj olduğunu vurgulamaktadır (Rajić ve ark., 2016).

V. agnus-castus 'un farklı ekstraktlarının kimyasal içerikleri ve antioksidan kapasitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; kimyasal bileşimin çözücünün doğasından etkilendiğini ve etanolün, en iyi antioksidan yeteneği sergilediği ve moleküllerin ekstraksiyonu için uygun bir çözücü olarak değerlendirildiğini göstermektedir (El Kamari ve ark., 2021).

***Vitex agnus-castus* L'nin Tıbbi Aromatik Bitki Olarak Kullanımı**

V. agnus-castus L., tarihsel olarak dünya çapında, iffetli ağaç, Urduca'da Sambhalu, Fransızca'da Gattilier ve Hindu'da Sambha gibi farklı isimlerle bilinmektedir (Ishaq ve ark., 2016). Bitki, üreme sistemindeki sağlık yararları nedeniyle popülerdir ve üreme sistemi ile bağlantılı kadın hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. *V. agnus-castus* L. aynı zamanda Monk biberi veya meyvesi olarak da adlandırılmaktadır (Artz, 2007; Arora ve ark., 2011).

Literatürdeki bazı çalışmalarda ise hayıt otunun yalnızca menstrüel düzensizlikler, kısırlık ve adet öncesi sendromu gibi jinekolojik rahatsızlıkları tedavi etmek için değil, aynı zamanda akne problemlerini, sindirim şikayetlerini azaltmak için de kullanıldığı belirtilmiştir (Barceloux, 2008; Arokiyaraj ve ark., 2009; *Vitex agnus-castus* Monograph, 2009). İran ve Arnavut geleneksel tıbbında, doğumdan sonra kadınların süt üretimini artırmak için hayıt otunun yaprak ve meyvelerinden de yararlanmıştır (Azadbakht ve ark., 2005; Thaci ve ark., 2020). Bunun dışında, milattan önce Hipokrat'ın iltihaplanma ve yaralanmalar için hayıt otunu tavsiye ettiği ve dört asır sonra Yunan botanikçi Pedanius Dioscorides'in de aynı bitkiyi laktasyonu artırmak ve rahim iltihabını azaltmak için önerdiği bildirilmiştir (Hobbs, 1991). Yunanlılar, Mısırlılar ve Romalılar, bağırsak gazını gidermek ve dalak hastalıklarını tedavi etmek için hayıt otunun tohumlarını kullanmışlardır (Hobbs, 1991). Aynı bitkiden örümcek ve yılan ısırıklarına karşı da panzehir hazırlamışlardır. Hindistan ve Pakistan'ın Loralai, Bori ve Barkhan gibi çeşitli bölgelerinde, yerliler bitkinin yapraklarıyla kaynatılmış suda banyo yaparak üşüme nedeniyle oluşan ağrıları tedavi etmek için kullanmışlardır (Kirtikar ve Basu, 1935). Orta çağda Araplar, psikolojik hastalıkların semptomlarını tedavi etmek için bir çare olarak bitkiyi kullanmışlardır. Hayıt otunun meyvesinin Arap pazarlarında histeri için sakinleştirici bir madde olarak satıldığı görülmüştür (Hobbs, 1991). Geleneksel Fars tıbbında, *V. agnus-castus*'un yaprak ve meyveleri gıdaları tat yönünden zenginleştirmek amacıyla baharat

olarak, meyveleri ise biber yerine kullanıldığı belirtilmiştir (Amin, 1991; Li ve ark., 2013). Çin, Hint veya Ayurveda geleneksel tıbbında hayıt otu hastalık tedavisi için yaygın olarak kullanılmamıştır (Kamal ve ark., 2022).

Ülkemizde ise *V. agnus-castus* L. "iffetli ağaç, keşiş biberi, hayıt, ayıt, ayıd, beşparmak otu" olarak isimlendirilmektedir (Baytop, 1984). Ülkemizde özellikle Bursa, Trabzon, Giresun, İzmir, Manisa, Aydın, Muğla, Antalya, Adana, Mersin, İskenderun başta olmak üzere Doğu Karadeniz, Marmara, Ege, Akdeniz, kısmen de Güney Doğu Anadolu bölgesinde yayılım göstermektedir (Kayacık, 1966). Şanlıurfa'nın Siverek bölgesinde hayıt otunun meyvelerinden hazırlanmış çay infüzyonunun erken doğumları önleyebileceği düşünülmektedir (Tümen ve Sekendiz, 1989). Batı Anadolu bölgesinde (Muğla ve Aydın) çiçek distilasyonundan elde edilen uçucu yağ, kekik yağı yerine kullanılmaktadır. Meyve veya yaprak tozunun, yünlü kumaşları güvelere karşı koruduğu (Baytop, 1984; Tümen ve Sekendiz, 1989) ve ayrıca hayıt meyvesinin içerdiği luteolin maddesinden ötürü doğal boyamacılıkta kullanıldığı bilinmektedir (Karadağ, 2007). Aydın ve Muğla yöresinde, *V. agnus-castus*'un 3 tip kullanım şekli tespit edilmiştir. Bunlardan ilkinin el ve ayaklardaki mantar hastalığına karşı, lezyonlu bölgeyi bitkinin su ile kaynatılan buharına tutmak veya suyun içerisine daldırmak olduğu bilinmektedir. Ayrıca; idrar söktürücü olarak kullanımı oldukça yaygın olup, meyveleri kaynamış su içerisinde infüze edildikten sonra hazırlanan sudan bir çay bardağı içilmesi önerilmektedir (Dülger ve ark., 2002).

***Vitex Agnus Castus* Klinik Çalışmalar**

V. agnus-castus L., *Vitex* 'te klinik deneylerden geçmiş tek türdür. Avrupa İlaç Ajansı, adet öncesi sendromu (PMS), mastalji, luteal yetmezlik, adet kanaması bozuklukları, amenore ve menoraji tedavisi için *V. agnus-castus* L.'nin kullanımına ilişkin toplam 28 klinik araştırma olduğunu bildirmiştir (Flemisch ve Wiesner, 2010). Premenstrüel sendrom (PMS), adet döngüsünün luteal fazı sırasında klinik olarak önemli somatik ve psikolojik belirtileri kapsar ve fonksiyonel kapasitede bozulmaya yol açar. Bu semptomlar mensturasyonun başlangıcından birkaç gün sonra kaybolmaktadır (Sağlam ve Orsal, 2020). Premenstrüel sendromlu (PMS) kadınlar arasında *V. agnus-castus* meyve özütünün etkinliği ve tolere edilebilirliği üzerine klinik deneyler, Avrupa Birliği ülkelerinde, özellikle Almanya'da yürütülmüştür (Berger ve ark., 2000; Schellenberg, 2001; Schellenberg ve ark., 2012). Kastisin, vitex ekstraktının ana bileşenlerinden biridir. Bugüne kadar, klinik deneylerden elde edilen sonuçlar, *Vitex* meyve ekstraktının PMS tedavisinde, özellikle semptomlarını hafifletmede yararlarını öne sürmektedir (Die ve ark., 2013). *V. agnus-castus* ekstraktı, PMS ile ilişkili ruh hali değişimlerini ve sinirliliği kontrol ettiği kanıtlanmış tek bitkisel ilaçtır (Girman ve ark., 2003). Etki mekanizması insan, hayvan ve *in vitro* çalışmalarda araştırılmıştır. Dopamin reseptörlerine bağlandığı, bir agonist olarak hareket ettiği (başka bir deyişle reseptörü uyardığı) *in vitro* olarak gösterilmiştir (Barnes, 2003). İnsanlarda folikül uyarıcı hormon düzeylerini azalttığı ve lüteinizan hormonu (LH) artırdığı ve bunun sonucunda östrojenin azalmasına ve progesteron ve prolaktin düzeylerinin artmasına neden olduğu

gösterilmiştir (Girman, 2003). Birkaç çalışma, *V. agnus-castus* ile tedaviden sonra prolaktin konsantrasyonunun azaldığını göstermiştir (Barnes, 2003). Etki mekanizması; *V. agnus-castus* 'un prolaktinde bir azalmaya neden olması, bu da korpus luteumun tam gelişimine izin veren LH baskılanmasının tersine çevrilmesine, progesteron seviyelerinin artmasına ve PMS semptomlarının azalmasına yol açmasıdır (Tesch, 2002). Premenstrüel sendromu olan kadınlar için, *V. agnus-castus* meyvesinin (*V. agnus-castus* L. özü, Prefemin Ze 440) etkinliğinin ve toleransının plaseboya kıyasla değerlendirildiği bir çalışmada, VAC grubu *V. agnus – castus* L. meyve özütünü (Ze 440, 20 mg) günde bir kez kapsül (Zeller AG, İsviçre) şeklinde tüketmiştir. Aktif grup, plasebo grubuna kıyasla daha az adet öncesi semptom yaşamıştır (Schellenberg, 2001). Prospektif, randomize, çift kör, üç doz karşılaştırmalı, plasebo kontrollü çalışmada, VAC özütünün günde bir kez 20 mg dozunda tüketildiğinde PMS semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu gösterilmiştir (Schellenberg ve ark., 2012).

2014 yılında Ahvaz Shahid Chamran Üniversitesi yurdunda ikamet eden 72 adet premenstrüel sendromlu (PMS) kız öğrenci üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada; adet öncesi sendromun toplam psikolojik semptomlarının ortalama skoru, ikinci ve üçüncü tedavi döngüleri sırasında iki grup arasında önemli ölçüde farklı olduğu görülmüştür (Mousavi ve ark., 2015). Mevcut randomize kontrollü çalışmalar, PMS/PMDD tedavisinde VAC ekstraktlarının kısa süreli kullanımını desteklemektedir. Çalışmalar, VAC ekstraktının kullanımının özellikle somatik PMS semptomlarının hafifletilmesinde, PMS/PMDD semptomlarının tedavisi için dikkate alınması gereken güvenli ve geçerli bir alternatif olduğunu göstermektedir (Cerqueira ve ark., 2017).

Avrupa İlaç Ajansı tarafından mastalji adı verilen meme ağrısının tedavisi için iki klinik çalışma rapor edilmiştir. Çalışmaya siklik mastaljili 40 yaşında ve daha genç toplam 114 premenopozal katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılara 40 mg *V. agnus-castus* L. (grup 1) ve flurbiprofen (grup 2) verilmiştir. Sonuç olarak, her iki tedavinin de mastalji semptomlarında hiçbir zararlı etkisi olmaksızın semptomların önemli düzeyde azaldığı sonucuna varmışlardır (Dinç ve Coşkun, 2014). *V. agnus-castus* L. ve keten tohumunun siklik mastaljisi olan hastalar üzerindeki etkisini belirlemek için randomize ve kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Toplam 159 kadını, her biri 53 kadından oluşan üç gruba ayırmak için blok randomizasyon kullanılmıştır. Gruplar, günlük 25 g keten tohumu tozu ve 3,2-4,8 mg *V. agnus-castus* L. kapsülleri almıştır. Birinci ve ikinci aylarda, meme ağrı yoğunluğu skorları, hem *V. agnus-castus* L. hem de keten tohumu grupları için plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve tek başına keten tohumu grubu, dizanteri semptomları ve mide bulantısı gibi bazı yan etkiler göstermiştir (Mirghafourvand ve ark., 2016).

Başka bir çalışmada, postmenopozal dönemde olan 89 adet kadın (ortalama yaş 55,83 ± 3,63) üzerinde randomize bir klinik çalışma yürütülmüştür. Gruplar, üç aylık *V. agnus-castus* L. grubu (3,2–4,8 mg/q8h), *Salvia officinalis* grubu (100 mg/q8h) ve plasebo grubunu içermektedir. Çalışmada, müdahaleden önce ve sonra menopoz sonrası kadınlar düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliseritler (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) açısından

karşılaştırılmıştır. *V. agnus-castus* L. ekstraktları, plasebo grubuna kıyasla kolesterolü (TG ve LDL) düşürmeyi ve HDL'yi artırmayı başarmıştır. Sonuç olarak, bu bitkilerin postmenopozal kadınlarda kan lipid düşürücü ajanlar olarak önerilebileceği sonucuna varılmıştır (Zeidabadi ve ark., 2022).

Flavonoidler, fitoöstrojenlerin bileşikleridir ve *V. agnus-castus* L. aralarında fitoöstrojen bileşikleri olan tanenler, fenolik asitler ve flavonoidleri içermektedir (Rossmannith ve ark., 2009). Östrojen kan kolesterolünü düşürücü etki gösterdiğinden, menopoz sonrası kadınların hiperlipidemiye yatkın olduğu düşünülmektedir (Myasoedova ve ark., 2016). Benzer çalışmalarda Vitex bileşenlerinin izole edilmesi ve aktif bileşiklerin araştırılması önerilmektedir. Ayrıca, bu bitkilerin lipid profilleri üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için hücre içi sinyal yolu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Zeidabadi ve ark., 2022).

Vitex Agnus Castus İçeren Gıda Çalışmaları

Bugün *V. agnus-castus* sıvı ekstraktlar, tabletler ve homeopatik preparatlar dahil olmak üzere çeşitli farmasötik formlarda mevcuttur. Vitexin bu formları, Avrupa ve Amerika'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonal müdahaleler ve sentetik antidepresan ajanlar gibi geleneksel tedaviler, birçok kadın için tercih edilen seçenekler değildir. Kadınlar genellikle bu ve diğer üreme sağlığı sorunları için tamamlayıcı ilaçlara yönelmektedir (Van Die ve ark., 2013). Bu bağlamda, özellikle PMS semptomlarını azaltma özelliğine sahip fonksiyonel bir içerik olarak Vitex özü içeren fonksiyonel ürünlerin araştırılması önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, vitex ekstraktını içeren fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi, esas olarak viteksin acı tadı, baharatlı hissi ve etanolik ekstrakttaki alkolün varlığı nedeniyle zorluk oluşturmaktadır. Ek olarak, meyvelerden ekstrakte edilen flavonoidler ve diğer biyoaktif bileşikler, atmosferik oksijene maruz kalma, gıda işleme ve gastrointestinal sistemden geçiş sırasında bozunmaya uğrayabilir. Bu sorunların üstesinden gelmek için, biyoaktif bileşikler çevresel etmenlere karşı korumak ve hoş olmayan tadı maskeleyerek için enkapsülasyon teknikleri kullanılabilir (Barrientos ve ark., 2021).

Literatür çalışmaları incelendiğinde, Hayit otu ekstraktının (VAC) gıdalarda kullanımı ile ilgili çok az çalışma yer almaktadır. VAC ekstraktının enkapsüle edilmesi ve gıda formülasyonlarına ilavesi ile ilgili gelecekte akademik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yapılan bir çalışmada, vitexin olgunlaşmış ve kurutulmuş meyvelerinden fenolik bileşikler bakımından zengin ekstrakt elde edilmiş, püskürtmeli kurutucu kullanılarak enkapsüle edilmiştir. Vitex ekstraktı fonksiyonel bir çikolata formülasyonuna ilave edilerek, kalite özellikleri incelenmiştir. Ekstrakt %60 etanol çözeltisi ile 60°C'de 12 saat maserasyonla elde edilmiş ve 4 farklı konsantrasyonda arabik gum ve 2 farklı hava giriş sıcaklığı ile püskürtmeli kurutucu kullanılarak enkapsüle edilmiştir. Çalışmada, enkapsülasyonun fenolik bileşikler bozulmaya karşı koruduğu, ancak vitex ekstraktının tadını maskeleymede etkili olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, VAC ekstraktının çikolata formülasyonunda serbest ve enkapsüle formda başarı ile uygulanmış, elde

edilen ürünlerin duyuşsal kabul edilebilirliği yüksek bulunmuş ve ekstraktın terapötik etkisinden sorumlu biyoaktif bileşiklerden biri olan kastisinin depolama süresince stabil kaldığı belirlenmiştir. Bu bağlamda, bu çalışma ile premenstrual sendrom belirtileriyle mücadele etme veya hafifletme potansiyeline sahip gıdaların geliştirilmesiyle üreme dönemindeki kadınların yaşam kalitesinin korunması amaçlanmıştır. Sonuç olarak, vitex ekstraktı ile zenginleştirilen fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinin gelecek vadede bir uygulama olduğu düşünölmektedir (Barrientos, 2017).

Yapılan başka bir çalışmada, *V. agnus-castus* ‘un antiinflatuar ve analjezik olarak önemli bir tıbbi rolü olması, progesteronik ve östrojenik özellikler göstermesi nedeniyle, kadınlar için zenginleştirilmiş bir yoğurt üretilmesi amaçlanmıştır. VAC ekstraktı karıştırılarak hazırlanan yoğurdun bileşimi ve kalite özellikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Süt örnekleri 90°C’de 10 dakika pastörize edildikten sonra %0,5 jelatin ve %5 şeker ilave edilmiştir. Daha sonra, yoğurt formölasyonuna *Vitex agnus-castus* ekstraktı %0,5, 1,0, 1,5 ve %2,0 oranlarında ilave edilmiştir. Sonuç olarak, %1 oranında *Vitex agnus-castus* ekstraktı içeren yoğurt örneklerinin duyuşsal özellikler açısından başarıyla kullanılabilceği belirlenmiştir (Nawasany, 2019).

Yapılan bir başka çalışmada, *V. agnus-castus* L. tohumları öğütölmüş ve elde edilen VAC tozları sığır köftesi formölasyonlarına farklı oranlarda (%2,5, %5, %7,5 ve %10) ilave edilerek ürünün kalite özellikleri ve raf ömrü üzerine etkileri incelenmiştir. Köfte örneklerinin kimyasal kompozisyonu, toplam fenolik madde içeriği, antioksidan kapasitesi, pişirme özellikleri, tekstür profili ve duyuşsal özellikleri analiz edilmiştir. Köfte örneklerinin toplam fenolik madde içeriği ve antioksidan kapasitesi köfte karışımına ilave edilen *V. agnus-castus* L. tozu miktarındaki artışa paralel olarak arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak, hayıt otu tohumunun antioksidan özelliği ile doğal gıda katkı maddesi olarak köfte üretiminde alternatif olarak kullanılabilceği belirlenmiştir (Arslan ve Özer, 2021).

Yapılan başka bir çalışmada, süperkritik sıvı ekstraksiyonundan (SFE) sonra elde edilen hayıt otu tozunun fonksiyonel kraker üretiminde kullanım olanağı araştırılmıştır. Krakerler; kontrol krakerleri (%100 buğday unu) ve SFE hayıt otu tozu (%1, %2 ve %3) ilaveli olarak üretilmiştir. Üretim sonrası yapılan renk analizinde, artan SFE hayıt otu tozu içeriği ile krakerlerin daha koyu, kırmızı ve sarı olduğu belirlenmiştir. Duyuşsal değerlendirme sonuçlarına göre, %2 hayıt otu tozu eklenmiş numunenin en iyi puanı alan numune olduğunu, bu kraker numunesinin renk, doku, tat ve genel kabul edilebilirlik açısından kontrol örneğinden önemli ölçüde farklı olduğunu saptanmıştır. Sonuç olarak, SFE sonrası elde edilen hayıt otu tozunun krakerlerin fonksiyonel ve kalite özelliklerini iyileştiren bir katkı maddesi olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (Komlenić ve ark., 2022).

Patentler

Farmakolojide, *V. agnus-castus* L.’nin antibakteriyel, antiinflatuar, antifungal, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser etkileri olduğu bildirilmiştir (Souto ve ark., 2021). Vitex cinsi için, çoğu *V. agnus-castus* L. türünü kullanan patentler kaydedilmiştir. Vitex cinsi için, çoğu *V.*

agnus-castus L. türü ile ilgili olan patentler incelendiğinde; bazı patentler vitex özü ile hareket bozukluklarını tedavi etmek için bir ilaç olarak kullanılırken, diğerleri ise kadınları etkileyen sağlık sorunlarını tedavi etmek için takviye bir ürün olarak kullanılmıştır. Mevcut buluşlardan biri *V. agnus-castus* bitkisinin kurutulmuş ve toz haline getirilmiş meyvelerinin %90-100 etanolle ekstraksiyonu ile hazırlanan gıda takviyesinin özellikle kadınları etkileyen durumları tedavi etmek için kullanımını sağlamaktadır (Corley ve ark., 2002). Mevcut buluşlardan biri *V. agnus-castus* L.’den elde edilen meyve ekstraktının ve/veya *V. agnus-castus* L. hareket bozukluklarının tedavisine yönelik bir ilacın hazırlanmasını içermektedir (Brattström, 2014). Başka bir patentte, tek bir dozaj biriminde etkili miktarlarda hayıt otu ekstresi, piridoksin ve magnezyum sağlayan bir bileşimdir ve bu bileşim PMS ve ilişikili bozuklukların tedavi edilmesi için bir yöntem olarak kullanılmayı önermektedir (Morrow, 2008).

Marketteki Ürünler/Gıda Takviyeleri

Yakın zamanda yapılan araştırmalara göre Vitex’in, diyabet gibi hastalıkları ve menstrual bozuklukları tedavi etmek için farmasötik bir tedavi aracı olarak kullanılabilceği düşünölmektedir (Flemisch, 2010). Farmasötik pazarda mevcut ürünlerden biri, Thompsons Nutrition tarafından üretilen Thompson’s-One-A-Day Vitex’tir. Günde bir kapsül olarak tüketilmesi önerilen 1500 mg 60 kapsülden oluşmaktadır ve adet döngüsünü düzenlemeye yardımcı olabileceği belirtilmektedir (Thompsons, 2023). *V. agnus-castus* L.’nin aktif madde olarak kullanıldığı bir diğer ürün ise Nature’s Answer *V. agnus-castus* L.’dir. Diyetle takviyesi olarak günde bir kapsül (40 mg) alınması önerilmektedir. SolarayVitex 400 mg 100 bitkisel kapsül içerir ve günde iki kez birer kapsül halinde yemek veya su ile alınması önerilmektedir (Solaray, 2023). Blackmores *V. agnus-castus* L., adet öncesi semptomları yönetmeye yardımcı olan ve sağlıklı bir hormonal dengeyi destekleyen geleneksel bir Batı bitkisel ilacıdır. Kapsülün günde üç kez birer tablet yemeklerden önce alınması önerilmektedir (Blackmores, 2023). Kordel’s Vitex geleneksel olarak tercihen kahvaltıda önce günde 1-2 kapsül olarak adet öncesi ağrıyı yönetmek ve adet dönemini düzenlemek için kullanılmaktadır (Kordel’s, 2023). BNO 1095, ilaç özü oranı 7 – 11 : 1 olan ve bitkisel tıbbi ürün Agnucaston’un aktif farmasötik bileşeni olan *V. agnus-castus* ‘un etanolik (%70 v/v) meyve özüdür. 30 film kaplı tablet içermektedir ve her bir film kaplı tablet VAC’ın 4 mg kuru ekstresinden oluşmaktadır. Film kaplı tabletler yeterli sıvıyla birlikte (örn. bir bardak su ile) alınmaktadır (Bionorica, 2023). Literatürde markette bulunan ürünlerle ilgili veri bulunmamaktadır. Gelecekte hayıt otu ekstraktı ile yapılacak olan gıda çalışmalarının artmasıyla çeşitli fonksiyonel gıdaların geliştirilebileceği düşünölmektedir.

Genel Sonuç ve Öneriler

Vitex bitki matriksinde bulunan iridoidler, diterpenoidler, ekdisteroidler ve flavonoidler gibi biyoaktif bileşiklerin antibakteriyel, antiinflatuar, antifungal, antioksidan ve antikanser özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Yao ve ark., 2016, Habbab ve ark., 2016,

Kur ve ark., 2017, Kavaz ve ark., 2022). Vitex cinsinin yeni ilaçlar geliştirmek ve hastalık tedavisinde değerli bir bitki olarak kullanılabilmesi için bilimsel bir temel sağladığı bildirilmiştir (Flemisch, 2010). *V. agnus-castus*'un adet döngüsü düzensizlikleri, PMS ve mastalji tedavisindeki faydalı etkinliği, hormonlar üzerindeki önemli etkileri nedeniyle klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Vitex bitkisi menstrüel koşulları tedavi etmek için takviye olarak kullanılmasına rağmen bitkinin biyolojik yönünden sorumlu olan fitokimyasalları tartışan birkaç ön farmakolojik rapor mevcuttur. Ekstrakte edilen bioaktif bileşiklerin potansiyelini değerlendirmek için *in vivo* modeller aracılığıyla daha fazla analiz yapılmasına ve Vitex ekstraktlarının ikincil metabolitlerinin incelenmesine ihtiyaç vardır. Genel olarak, Vitex'in kimyasal bileşiminin karakterizasyonu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, farmakolojik açıdan daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, gelecekte Vitex agnus ile ilgili fonksiyonel gıda ve farmasötik formülasyon çalışmalarının da artacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Arokiyaraj S, Perinbam K, Agastian P, Kumar RM. 2009. Phytochemical analysis and antibacterial activity of Vitex agnus-castus. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 3(2): 162-164. Doi: <http://doi.org/10.4103/0973-8258.54912>
- Arslan S, Özer CO. 2021. Hayıt tohumu (*Vitex agnus-castus* L.) tozunun sığır köftelerinin çeşitli kalite özellikleri ve raf ömrü üzerine etkisinin araştırılması. MSc Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye.
- Azadbakht M, Baheddini A, Shorideh SM, Naserzadeh A. 2005. Effect of Vitex agnus-castus L. leaf and fruit flavonoid extracts on serum prolactin concentration. *Journal of Medicinal Plants*, 4(16): 56-61. Doi: <http://jmp.ir/article-1-690-en.html>
- Barnes J. 2003. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 55(4), 331-340. Doi: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01811.x>
- Barrientos MAE. 2017. Obtenção, caracterização, encapsulação e aplicação do extrato de vitex (*Vitex agnus castus* L.). Universidade De São Paulo, Faculdade De Zootecnia Engenharia De Alimentos, Pirassununga, Brazil.
- Barrientos MAE, Maeda JMK, Chaves IE, Tulini FL, de Souza VB, Thomazini M, Rodrigues CEC & Favaro-Trindade CS. 2021. Production of vitex (*Vitex agnus-castus* L.) extract in powder form using spray-drying: Potential for the production of functional foods. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(4), e15333. Doi: <http://doi.org/10.1111/jfpp.15333>
- Baytop T. 1984. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları. 2. Baskı. No: 3255, Nobel Tıp Kitapevleri. pp. 3-4.
- Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B & Brattström A. 2000. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 264(3): 150-153. Doi: <https://doi.org/10.1007/s004040000123>
- Bionorica. 2023. <https://www.bionorica.com.tr/urunler.html> [Erişim Tarihi: 20.03.2023].
- Blackmores. 2023. <https://www.blackmores.com.au/shop> [Erişim Tarihi: 20.03.2023].
- Brattström A. 2014. Use of Vitex agnus-castus Extracts for Preparing a Medicament. U.S. Patent No. US 8,637,099 B2, 28 January 2014.
- Catalogue of Life 2019 Annual Checklist: Taxonomic Tree. 2019. Available online: <http://www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2019/browse/tree/id/c0ad8fe8ccf5c8738376cf67784a1c03> [Erişim Tarihi: 02.2023].
- Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E & Brietzke E. 2017. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 20(6): 713-719. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0791-0>
- Chan EWC, Wong SK & Chan HT. 2018. Casticin from Vitex species: a short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. *Journal of Integrative Medicine*, 16(3): 147-152. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.03.001>
- Corley DG, Lu Q, Ming D, Troup JP. 2002. Vitex agnus-castus Extract. Spain Patent No. ES200201072A.
- Cossuta D, Simándi B, Vági E, Hohmann J, Prechl A, Lemberkovics É, Kery A & Keve T. 2008. Supercritical fluid extraction of Vitex agnus castus fruit. *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(2): 188-194. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.07.014>
- Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH & Ernst E. 2005. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug safety*, 28(4), 319-332. Doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200528040-00004>
- Diñç T & Coşkun F. 2014. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 30(1): 34-38. Doi: <https://doi.org/10.5152/UCD.2014.2409>
- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G & Mills E. 2008. Safety and efficacy of chaste tree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 15(1): 74-79.
- Dutta AC & Dutta TC. 1964. Botany for degree students (No. 581 DUT). London: Oxford university press.
- Dülger B, Uğurlu E, Gücin F. 2002. Vitex agnus-castus L. (Hayıt)'un Antimikrobiyal Aktivitesi, *Çev-Kor*, 11 (45): 1-5.
- El Kamari F. 2019. Total Phenols Content, Flavonoids Concentration and Antioxidant Activities of Leaves Extracts of Vitex agnus-castus L. Growing Wild in Morocco. *Int. J. Pharm. Sci. Research*, 10(4), 1670-1676. Doi: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(4\).1670-76](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1670-76)
- El Kamari F, Ousaaid D, Taroq A, El Atki Y, Aouam I, Lyoussi B & Abdellaoui A. 2021. Bioactive ingredients of different extracts of Vitex agnus-castus L. Fruits from Morocco and their antioxidant potential. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 14(2): 267-270.
- El-Nawasany LI. 2019. The use of Vitex Agnus-Castus to produce functional stirred yoghurt. *Journal of Food and Dairy Sciences*, 10(9): 297-301. Doi: <http://dx.doi.org/10.21608/jfds.2019.54517>
- Flemisch S & Wiesner J. 2018. Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus. *Eur. Med. Agency*, 44: 1-34. EMA/HMPC/606741/2018
- Ghannadi A, Bagherinejad M, Abedi D, Jalali M, Absalan B & Sadeghi N. 2012. Antibacterial activity and composition of essential oils from Pelargonium graveolens L and Vitex agnus-castus L. *Iranian Journal of Microbiology*, 4(4): 171-176.
- Girman A, Lee R & Kligler B. 2003. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J. Obstet. Gynecol.* 188: 56-65. Doi: <https://doi.org/10.1067/mob.2003.403>
- Gökbulut A, Ozhan O, Karacaoglu MU & Şarer E. 2010. Radical scavenging activity and vitexin content of Vitex agnus castus leaves and fruits. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(2): 85-91.
- Gruenwald J, Brendler T. & Jaenicke C. 2007. *PDR for herbal medicines*. Thomson, Reuters.
- Habbab A, Sekkoum K, Belboukhari N, Cheriti A & Y Aboul-Enein H. 2016. Essential oil chemical composition of Vitex agnus-castus L. from Southern-West Algeria and its antimicrobial activity. *Current Bioactive Compounds*, 12(1): 51-60. Doi: <http://dx.doi.org/10.2174/1573407212666160330152633>

- Hajdú Z, Hohmann J, Forgo P, Martinek T, Dervarics M, Zupkó I, Falkay G, Cossuta D & Máthé I. 2007. Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res.* 21(4): 391-4. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.2021>
- Hamdouch A, Chebli B, Asdadi A & Idrissi Hassani LM. 2018. Phytochemical screening, quantitative analysis and antioxidant activity of *Vitex agnus castus* (Lamiaceae) from South-East of Morocco. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 4.
- Ho SH, Singh M, Holloway AC & Crankshaw DJ. 2011. The effects of commercial preparations of herbal supplements commonly used by women on the biotransformation of fluorogenic substrates by human cytochromes P450. *Phytotherapy Research: PTR*, 25(7): 983-989. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3371>
- Hobbs C. 1991. The chaste tree: *Vitex agnus castus*. *Pharmacy in history*, 33(1): 19-24.
- Ibrahim FM, Ibrahim AY, El-Newary SA, Hendawy SF & Mahomoodally MF. 2021. *Vitex agnus-castus* L. (Chasteberry) extracts shows *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory and anti-tumor propensities via reduction of cyclooxygenase-2 activity and oxidative stress complications. *South African Journal of Botany*, 143: 363-373. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.02.001>
- Ibrahim N, Shalaby A, Farag R, Elbaroty G & Hassa E. 2009. Chemical composition and biological evaluation of *Vitex agnus-castus* L. *Med Aromatic Plant Sci Biotech*, 3(1), 27-31.
- Jokić S, Jerković I, Rajić M, Aladić K, Bilić M & Vidović S. 2017. SC-CO₂ extraction of *Vitex agnus-castus* L. fruits: The influence of pressure, temperature and water presoaking on the yield and GC-MS profiles of the extracts in comparison to the essential oil composition. *The Journal of Supercritical Fluids*, 123, 50-57. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2016.12.007>
- Kamal N, Mio Asni NS, Rozlan INA, Mohd Azmi MAH, Mazlan NW, Mediani A & Edrada-Ebel RA. 2022. Traditional Medicinal Uses, Phytochemistry, Biological Properties, and Health Applications of *Vitex* sp. *Plants*, 11(15), 1944. Doi: <https://doi.org/10.3390/plants11151944>
- Kavaz A, Işık M, Dikici E & Yüksel M. 2022. Anticholinergic, Antioxidant, and Antibacterial Properties of *Vitex Agnus-Castus* L. Seed Extract: Assessment of Its Phenolic Content by LC/MS/MS. *Chemistry&Biodiversity*, 19(10), e202200143. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200143>
- Kayacık H. 1966. Orman ve Park Ağaçlarının Özel Sistematığı. 3. Cilt. Angiosperma Kapalı Tohumlular. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi. F50 KAY 1975
- Keikha N, Shafaghat M, Mousavia SM, Moudi M & Keshavarzi F. 2018. Antifungal effects of ethanolic and aqueous extracts of *Vitex agnus-castus* against vaginal isolates of *Candida albicans*. *Current medical mycology*, 4(1), 1. Doi: <https://doi.org/10.18502/2Fcmm.4.1.26>
- Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, Mahmoudi R, Eshgi D & Zangisheh M. 2015. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5(3), 218-230. PMID: 26101755
- Kırmızibekmez H & Demir D. 2016. Iridoid Glycosides and Phenolic Compounds from the Flowers of *Vitex agnus-castus*. *Helvetica Chimica Acta*, 99(7): 518-522. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.201600022>
- Kikuchi H, Yuan B, Yuhara E, Imai M, Furutani R, Fukushima S, Hazama S, Hirobe C, Ohya K, Takagi N, Toyoda H. 2014. Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract. *International Journal of Oncology*, 45: 843-852. Doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2454>
- Kirtikar KR, Basu BD. 1935. *Indian Medicinal Plants*, Vol. II. Lalit Mohan Publication, Allahabad, 1347-1348.
- Komlenić DK, Jukić M, Nakov G, Šušak A, Bucić-Kojić A, Planinić M, Jokić S & Lukinac J. Sensory And Qualitative Properties Of Wheat Flour Crackers With Chaste Tree Berry Flour (*Vitex Agnus Castus*) After Extraction. *Journal of Hygienic Engineering & Design*, 39.
- Kordels, 2023. <https://www.kordels.co/> [Erişim Tarihi: 20.03.2023]
- Kour M, Madom Anantharaya VN, Bhat KMR, Chakraborti S & Kodavanji B. 2017. Effect of *Vitex agnus* extract on MNU induced mammary tumor of Sprague Dawley rats. *Journal of Young Pharmacists*, 9(3): 367. Doi: <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.9.73>
- Liou CJ, Len WB, Wu SJ, Lin CF, Wu XL & Huang WC. 2014. Casticin inhibits COX-2 and iNOS expression via suppression of NF-κB and MAPK signaling in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. *Journal of ethnopharmacology*, 158: 310-316. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.10.046>
- Maltaş E, Uysal A, Yildiz S & Durak Y. 2010. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. *Fresen Environ Bull*, 19: 3094-3099.
- Mancho P, Edwards QT. 2005. Chaste tree for premenstrual syndrome. An evolving therapy in the United States. *Advance for Nurse Practitioners*. 13: 43-4, 46. PMID: 15898315.
- Mari A, Montoro P, D'Urso G, Macchia M, Pizza C & Piacente S. 2015. Metabolic profiling of *Vitex agnus castus* leaves, fruits and sprouts: Analysis by LC/ESI/ (QqQ) MS and (HR) LC/ESI/ (Orbitrap)/MS n. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 102: 215-221. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.09.018>
- Mele A, Lentz H, Mele A, Feizlmayr E, Abazi S & Bauer R. 2013. Extraction of rotundifuran and casticin from chaste tree fruits by near critical liquid carbon dioxide. *The Journal of supercritical fluids*, 79, 123-126. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.02.008>
- Mesaik MA, Murad S, Khan KM, Tareen RB, Ahmed A & Choudhary MI. 2009. Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytotherapy Research*, 23(11): 1516-1520. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.2492>
- Middleton E. 1998. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Advances in experimental medicine and biology*, 439, 175-182. Doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5335-9_13
- Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P. & Javadzadeh Y. 2016. Effects of *Vitex agnus* and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 24, 90-95. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.12.009>
- Morales-Del-Rio JA, Gutiérrez-Lomeli M, Robles-García MA, Aguilar JA, Lugo-Cervantes E, Guerrero-Medina PJ, Ruiz-Cruz S, Cinco-Moroyoqui FJ, Wong-Corral FJ & Del-Toro-Sánchez CL. 2015. Anti-Inflammatory Activity and Changes in Antioxidant Properties of Leaf and Stem Extracts from *Vitex mollis* Kunth during In Vitro Digestion. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2015, 349235. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/349235>
- Morrow J. 2008. Composition and Method For Treatment of Premenstrual Symptoms. U.S. Patent No. US20080160083A1.
- Mousavi P, Zaheri H, Najar S, Afshari P. 2015. The effect of *Vitagnus* on physical and emotional symptoms of premenstrual syndrome: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Nursing and Midwifery*, 4 (1) :68-76. URL: <http://78.39.35.47/article-1-125-en.html>

- Myasoedova VA, Kirichenko TV, Melnichenko AA, Orekhova VA, Ravani A, Poggio P, Sobenin IA, Bobryshev YV & Orekhov AN. 2016. Anti-Atherosclerotic Effects of a Phytoestrogen-Rich Herbal Preparation in Postmenopausal Women. *International journal of molecular sciences*, 17(8), 1318. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17081318>
- Niroumand MC, Heydarpour F & Farzaei MH. 2018. Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 12(23). Doi: http://dx.doi.org/10.4103/phrev.phrev_22_17
- Ohyama K, Akaike T, Imai M, Toyoda H, Hirobe C & Bessho T. 2005. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(7): 1496–1510. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.02.016>
- Ono M, Eguchi K, Konoshita M, Furusawa C, Sakamoto J, Yasuda S, Ikeda T, Okawa M, Kinjo J, Yoshimitsu H & Nohara T. 2011. A new diterpenoid glucoside and two new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus*. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 59(3): 392–396. Doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.59.392>
- Pandey A, Bani S, Satti NK, Gupta BD & Suri KA. 2012. Anti-arthritis activity of agnuside mediated through the down-regulation of inflammatory mediators and cytokines. *Inflammation Research*, 61(4): 293–304. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0410-x>
- Proestos C, Sereli D & Komaitis M. 2006. Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS. *Food chemistry*, 95(1): 44–52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.12.016>
- Rajić M, Molnar M, Bilić M & Jokić S. 2016. The impact of extraction methods on isolation of pharmacologically active compounds from *Vitex agnus-castus*-a review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 5(4).
- Rani A & Sharma A. 2013. The genus *Vitex*: A review. *Pharmacognosy reviews*, 7(14): 188–198. Doi: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.120522>
- Roemheld-Hamm B. 2005. Chasteberry. *American family physician*, 72(5): 821–824. PMID: 16156340.
- Rossmannith WG & Ruebberdt W. 2009. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 25(5): 303–314. Doi: <https://doi.org/10.1080/09513590802632514>
- Saglam H & Orsal O. 2020. Effect of exercise on premenstrual symptoms: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 48, 102272. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102272>
- Schellenberg R. 2001. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo-controlled study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 322(7279): 134–137. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.134>
- Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G & Zahner C. 2012. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine*, 19(14): 1325–1331. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.08.006>
- Singleton G. 2007. Premenstrual disorders in adolescent females: integrative management. *Australian family physician*, 36(8). PMID: 17676186
- Solaray. 2023. <https://solaray.com/collections/womens-health> [Erişim Tarihi: 20.03.2023]
- Souto EB, Durazzo A, Nazhand A, Lucarini M, Zaccardelli M, Souto SB, Silva A, Severino P, Novellino E & Santini A. 2020. *Vitex agnus-castus* L.: Main Features and Nutraceutical Perspectives. *Forests*, 11, 761. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/f11070761>
- Tesch B. J. 2002. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Disease-a-Month*, 48(10): 671–696. Doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.402>
- Thaçi S, Krasniqi B, Cela D, Dërmaku-Sopjani M, Bahtiri E, Abazi S & Sopjani M. 2020. Mechanisms underlying the tracheorelaxant effect of *Vitex agnus-castus* extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30(1): 103–110. Doi: <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00009-5>
- Thompsons. 2023. <https://thompsonsherbals.com/en-au/products> [Erişim Tarihi: 20.03.2023]
- Tracy TS & Kingston RL (Eds.). 2007. *Herbal Products: toxicology and clinical pharmacology*. Springer Science & Business Media. ISBN: 1-59745-383-8
- Travlos IS & Karamanos AJ. 2007. Influence of heat on seed germination and seedling emergence of chaste tree (*Vitex agnus castus* L.). *Journal of Agronomy*, 6(1), 25–28. Doi: <http://dx.doi.org/10.3923/ja.2007.25.28>
- Tümen G, Balikesir AD. 1989. Balikesir ve Merkez Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler, Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu, Proje No. 86/12.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ & Bone KM. 2013. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta medica*, 79(7), 562–575. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327831>
- Vimal A, Vikram L, Singhal S & Anil B. 2011. *Vitex negundo*: a chinese chaste tree. *Int. J. Pharmaceut. Innov*, 1(9). ISSN 2249-1031.
- Vitex agnus-castus*. Monograph. 2009. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 14(1): 67–71. PMID: 19364195.
- Yao JL, Fang SM, Liu R, Oppong MB, Liu EW, Fan GW & Zhang H. 2016. A Review on the Terpenes from Genus *Vitex*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(9), 1179. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21091179>
- Yılar M, Bayar Y, Onaran A. 2016. Chemical Composition and Antifungal Effects of *Vitex agnus-castus* L. and *Myrtus communis* L. *Plants. Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 44, 466–471. Doi: <https://doi.org/10.15835/nbha44210399>
- Zahid H, Rizwani GH & Ishaq S. 2016. Phytopharmacological review on *Vitex agnus-castus*: a potential medicinal plant. *Chinese Herbal Medicines*, 8(1): 24–29. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1674-6384\(16\)60004-7](https://doi.org/10.1016/S1674-6384(16)60004-7)
- Zeidabadi A, Jafari M, Emamghoreishi M, Sasani MR & Akbarzadeh M. 2022. Effect of *Vitex agnus-castus* and *Salvia officinalis* Extracts on Serum Lipids in Postmenopausal Women: An Randomized Clinical Trial. *Int. J. Womens Health*, 10, 1–6. Doi: <https://doi.org/10.22038/ijogi.2021.19389>
- Zhelev I, Petkova Z, Kostova I, Damyanova S, Stoyanova A, Dimitrova-Dyulgerova I, Antova G, Ercisli S, Assouguem A, Kara M, Almeer R, Sayed AA. 2022. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Fruits from *Vitex agnus-castus* L., Growing in Two Regions in Bulgaria. *Plants*, 11(7), 896. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/plants11070896>