

TÜRK YE CUMHUR YET
ANKARA ÜN VERS TES
SA LİK B L MLER ENST TÜSÜ

CIMICIFUGA RACEMOSA L. VE F TÖTERAP DEK ÖNEM

Mustafa Ça rı YAPILCAN

FARMAKOGNOZ ANAB L MDALI
F TÖTERAP DROGLARI
TEZS Z YÜKSEK L SANS DÖNEM PROJES

DANI MAN
Yrd.Doç.Dr.M.Levent ALTUN

2006-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü
Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Drogları Tezsiz Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde yürütölmü olan bu çalı ma, a a ıdaki jüri tarafından
Dönem Projesi olarak kabul edilmi tir.

Savunma Tarihi : 21/02/2006

Prof.Dr. Engin ARER
Ankara Üniversitesi Eczacılık Faköltesi
Jüri Ba kanı

Prof.Dr. Gülçin SALTAN
Ankara Üniversitesi

Doç.Dr. Murat KARTAL
Ankara Üniversitesi

Doç.Dr. Ay egöl GÜVENÇ
Ankara Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. M.Levent ALTUN
Ankara Üniversitesi
Raportör

Ç İNDEK İLER

Önsöz	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Çizelgeler	v
Foto raflar	vi
1.G R	1
1.1.Amaç	4
2.GEREÇ VE YÖNTEM	5
2.1.Botanik Özellikler	5
2.1.1.Bitkinin Sistematikteki Yeri	5
2.1.2.Ranunculaceae Familyası	5
2.1.3. <i>Cimicifuga</i> Cinsinin Özellikleri	6
2.1.4. <i>Cimicifuga racemosa</i> Bitkisinin Özellikleri	7
2.2.Kimyasal Bile ikler	11
2.2.1.Triterpenik Glikozitler	11
2.2.2.Flavonoidler	13
2.2.3.Fenil Propan Türevi Bile ikler	14
2.2.4.Di er Bile ikler	15
2.3.Biyolojik Etkiler	15
2.3.1.Kadın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	16
2.3.2.Antitümör Etkileri	20
2.3.3.Kas- skelet Sistemi Üzerine Etkileri	20
2.3.4.Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	21
2.3.5.Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	21
2.3.6.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	21
2.3.7.AntiHIV Etkileri	21
2.4.Bitkinin Standardizasyonu	22

3.BULGULAR	23
3.1.Kimyasal Bileşiklere Ait Bulgular	23
3.2.Biyolojik Etki Bulguları	23
3.3.Dünyada ve Türkiye’deki Müstahzarları	24
3.4.Toksisitesi ve İlaç Etkileşimleri	27
4.TARTIŞMA	29
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	37

ÖNSÖZ

Bu projeyi gerçekleştirmeye başlamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen danışmanım, sayın Yrd.Doç.Dr.M.Levent ALTUN'a; Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Gülçin SALTAN'a; tüm bölüm hocalarıma , araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve ayrıca projemin hazırlanması aşamasında fikir ve tecrübelerini paylaştığım kuzenim, Ecz.M.Ali YAPILCAN ve arkadaşım Ecz.Emin AT K'e sonsuz teşekkür ederim

Ecz.Mustafa Çarı YAPILCAN

S İMGELER ve KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ER	: Östrojen Reseptörü
ERα	: Östrojen Alfa Reseptörü
ERβ	: Östrojen Beta Reseptörü
ERγ	: Östrojen Gama Reseptörü
ERT	: Östrojen Replasman Tedavisi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
LH	: Luteine edici Hormon
LH-RH	: LH salgılatan Hormon
LNCaP	: Lymph Node Carcinoma of the Prostate (Prostat kanser nodülü)
MCF-7	: Mammary Carcinoma Cell (Meme kanseri hücresi)
PMS	: Premenstrual Sendrom (Menstruasyon öncesi görülen semptomlar)

ÇİZELGELER

- Çizelge 1.** *Cimicifuga racemosa* L. üzerinde yapılan klinik çalışmalar
- Çizelge 2.** Çeşitli firmalar tarafından hazırlanan *Cimicifuga racemosa* preparatları

FOTO RAFLAR

Foto raf 1. *Cimicifuga racemosa* L'ya ait bazı foto raflar

Foto raf 2. *Cimicifuga racemosa* L'nin müstahzarlarına ait bazı foto raflar

1.G R

Cimicifuga racemosa (Black Cohosh) Kuzey Amerika'nın do usunda yeti en çok yıllık, otsu ve fitoöstrojenik etki gösteren bir bitkidir. Bölgenin yaprak döken a açlarına özgü "Ranunculaceae" familyasının bir üyesidir. smi, latince "cimicis"; tahtakurusu ve "fugare"; defetmek kelimelerinin bile iminden gelmektedir. *C.racemosa* için kullanılan di er isimler; "rattlewood", "rattleroot", "snakeroot", "rattle snakeroot" ve "black snakeroot" dur. Avrupa'dan *C.europaea* S., Asya'dan *C.foetida* L., ve Kuzey Amerika'dan *C.elata* N.'nında içinde bulundu u bazı türlerin oldukça kötü kokularından dolayı böceksavar olarak kullanıldıkları belirtilmi tir. U.S.P (United States Pharmacopoeia)'nin 1820 deki ilk baskısından 1890 daki 7. baskısına kadar Amerikan tarihi boyunca "black snakeroot" olarak bilinmi , daha sonra 1926 da resmen *Cimicifuga*, Black Cohosh, Black Snakeroot ve Macrotys olarak kullanılm tır. U.S.P.' ye kabulunden de önce, ilaç oldu u yaygın olarak biliniyordu.

Vücut salgılarını ve kan akımını düzenleyen *C.racemosa*'yı Amerika yerlileri, genel kırıklık halleri, böbrek rahatsızlıkları, sıtma, romatizma, bo az a rısı, menstural düzensizlik ve do um gibi kadınlara özgü durumlarda kullanmı lardır.

Rafinesque isimli ara tırmacı, kanama durdurucu, idrar söktürücü, terletici, a rı kesici, adet söktürücü etkisini de belirterek uygulama listesini geni letmi tir. 19.y.y.'ın ba larında bu etkileri ile tıp literatürlerinde yer almı tır. 19.y.y.'ın ortalarına do ru yeni kurulmu olan Amerikan Tıp Derne i, 2.yılında, yayınlarında, bitkinin kadın hastalıklarındaki kullanımına a ırlık vermi tir (Foster, S., 1999).

Toprakaltı kısımlarında triterpen glikozitler, flavonoidler, fenil propan türevi bile ikler ve di er bazı bile ikler bulunmaktadır. Bu bile iklerden dolayı vazodilatasyon yaparak periferdeki damarlarda kan akımını artırır. Menopoz döneminde görülen sıcak basması ve terlemede hormon düzenleyici olarak, sedatif olarak; uyku bozukluklarında ve romatizmada kullanılır. Toz veya %40-60'lık etanollü ekstresi ekinde verilir (Tanker ve ark., 2004).

Almanya’da Komisyon E tarafından PMS (Premenstrual sendrom) sıkıntılarını, dismenore a rılarını giderici ve menopoz semptomlarını azaltıcı olarak kullanılması uygun görülmü tür (Blumenthal, M., 2000).

Ayrıca antiromatizmal, antitussif ve sedatif etkileri de vardır. Özellikle menopoz dönemlerindeki sıkıntıları gidermek için kullanılır. Bitkiye karayılan otu, fare otu gibi isimler de verilmektedir (Gruenwald ve ark., 2000; Çubukçu ve ark., 2002).

Fitoöstrojenler yapısal ve fonksiyonel olarak memeli östrojenleri gibi davranan bitkisel kaynaklı bile iklerdir ve bu nedenle kanser, kalp hastalıkları, menopozal semptomların ve osteoporozun önlenmesinde önemli rol oynadı ı dü ünülür.Fitoöstrojenler fonksiyonel olarak memelilerde östrojenik hareketi uyaran maddeler olarak tarif edilir, yapısal olarak ise memeli östrojeni, 17- β -östrodiol benzer (Price ve Fenwick., 1985; Setchell ve ark., 1998).

Fitoöstrojenlerin çok çe itli kimyasal sınıfları vardır. çok az bitkide bulunan steroid yapıda östrojenler, birçok bitkide bulunabilen fenolik yapıda östrojenler, izoflavonlar, lignanlar gibi. Di er bazı gruplar ise antrakinonlar, flavonlar ve saponinlerdir. Bitkisel steroidlere örnek olarak β -sitosterol verilebilir (Chan ve ark., 2002).

Östrojenler kadın ve erkek üreme dokularının geli mesinde ve görev yapmasında etkilidir, kas ve merkezi sinir sistemi çalı masında görevlidir, kardiyovasküler sistemde koruyucu etkileri vardır, kolon kanseri ve cilt ya lanmalarına kar ı koruyucu etkileri vardır (Gruber ve ark., 2002).

Östrojenlerin insan vücudunda çok sayıdaki etkileri dü ünüldü ünde, fitoöstrojenlerin insan sa lı ı için ne derece öneme sahip oldu u açıktır.

nsanlar sa lık bakımında ve tedavilerinde tamamlayıcı ve alternatif yöntemler aramaktadır (Eisenberg ve ark., 1993; Eisenberg ve ark., 1998).

Bir çok kadın, hormon replasman (yerine koyma) tedavisine (HRT) ve östrojen replasman tedavisine (ERT) alternatif olarak fitoöstrojenleri tercih etmektedir. Çünkü hormon replasman tedavilerinin; meme ve endometrial kanser

riskini artırma ve düzensiz kanamalara neden olma gibi istenmeyen yan etkileri vardır (Brzezinski ve Debi, 1999; Wade ve ark.,1999; Wagner ve ark., 2001).

Fitoöstrojenlerin iki tip östrojen reseptörüne ba lıdır ı bilinmektedir. Bunlar; östrojen α reseptörü (ER α) ve östrojen β reseptörü (ER β)' dır. Bu iki reseptör doku da ılımı bakımından farklılık gösterir. Östrojen β reseptörünün fitoöstrojenlere ba lanma özelli i α reseptörlere göre daha iyidir (Kuiper ve ark., 1996).

Yakın zamanda üçüncü bir östrojen reseptörü bulunmu tur. Bu da östrojen γ reseptörü (ER γ)'dür. İlk olarak Teleost balı nda, daha sonra da bir çok dokuda saptanmı tır (Hawkins ve ark., 2000).

Fitoöstrojenlerin biyolojik aktiviteleri, östrojen agonisti ve östrojen antagonisti eklindedir. Agonist olarak endojen östrojenler gibi hareket eder ve östrojenik etkiler gösterir. Antagonist olarak östrojen reseptörlerinin (ER) ya yapısını de i tirir ya da bloke eder ve östrojenik aktiviteyi önler, antiöstrojenik aktivite gösterir (Brzezinski ve Debi., 1999).

nsan sa lı nda fitoöstrojenlerin etkileri hem östrojen reseptörleri ile hem de östrojen reseptörlerinden ba ımsız olarak geli ebilir (Anderson ve ark., 1999).

Fitoöstrojenler hem enzimlerle hem de reseptörlerle ili kiye girebilirler. Dayanıklı yapısı ve dü ük molekül a ırlı ndan dolayı hücre zarından kolayca geçebilir ve östrojen reseptörlerine ba lanabilirler (Adlercreutz., 1998).

ER, pozitif meme kanseri hücre büyümesini harekete geçirir (Kurzer ve Xu., 1997).

Steroid hormon metabolizmasını veya etkisini engeller (Adlercreutz., 1998).

Fitoöstrojenler, ER yapısını de i tirir, transkripsiyonu etkiler (Santti ve ark., 1998).

ER'ler ile geli en etkiler östrojenik reseptörler üzerinde östrojenik ve antiöstrojenik etkileri içerirken di er etkiler ER'ler ile do rudan temasa gerek duymaz. ER lerinin etkisi olmadan olu an nongenomik etkiler unlardır; kanser hücre differansiasyonun uyarılması, tirozin kinaz ve DNA topoisomerez aktivitelerinin baskılanması,

fitoöstrojenlerin anjiogenesis ve antioksidan etkilerinin baskılanması (Messina ve Loprinzi,2001).

Diğer memeli endojen östrojenler östriol ve östron'dur. Bunlar östradiol ile karşılaştırıldığında daha az östrojeniktir (Gruber ve ark., 2002).

1.1.Amaç

Cimicifuga racemosa (Black Cohosh)'nin fitoöstrojen etkisi sayesinde kadınlarda PMS sıkıntılarını gidermesi, menopoz döneminde görülen sıcak basması, terleme ve sinirsel gerginliği gidermesi, gecikmeli ve düzensiz adet dönemlerinde uterus kramplarını gidermede etkili olması, kadınlarda seks hormonlarının dengesini sağlamada etkili olması ve birçok preparatının da bulunması nedeniyle bu bitkinin botanik özellikleri, kimyasal içeriği, biyolojik etkileri ve fitoterapideki öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Yeterli klinik çalışma yapılarak güvenilirliği kanıtlandıktan sonra ve ülkemizde kültüre alınması sağlandığı takdirde yatırımcılara yeni bir kaynak olması ümit edilmektedir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı mamızda *Cimicifuga racemosa* L. bitkisinin botanik özellikleri, kimyasal bileşikleri, biyolojik etkileri literatür çalışması şeklinde aşağıdaki plana göre verilmiştir.

2.1.Botanik Özellikler

2.1.1.Bitkinin Sistematikteki Yeri

Bölüm	: Spermatophyta
Alt bölüm	: Angiospermae
Sınıf	: Dicotyledonae
Takım	: Ranales
Familya	: Ranunculaceae
Cins	: <i>Cimicifuga</i> (<i>Actaea</i>)
Tür	: <i>Cimicifuga racemosa</i> L. (Tanker ve ark., 2004).

2.1.2.Ranunculaceae Familyası

Kuzey yarım kürenin ılıman ve soğuk yörelerinde yetişen, bir veya çok yıllık, çoğu otsu, bazıları çalı formunda veya tırmanıcı, nemli yerleri seven bitkilerdir. Yapraklar alternan dizili, bazen opozit veya hepsi tabanda toplanmıştır; lamina tam, az veya çok parçalı, pennat veya palmat damarlıdır. Çiçekler aktinomorf veya zigomorf, hermafrodit, parçaları asıklık dizilidir. Periant, ya kaliks-korolla şeklinde ayrılmıştır ya da petaloittir; üyeleri serbesttir. Çoğunlukla nektaryum görülür; bazen petaller bazen stamenler nektaryum ekline dönüşebilir; entomogamdır. Reseptakulum konveks ve uzamıştır. Stamenler çok sayıda; ovaryum bir veya çok karpelli ve apokarp, ovüller tek veya çok sayıdadır. Bu familyada; folikül

(*Helleborus*), nuks (*Anemone*), kapsula (*Nigella*), bakka (*Cimicifuga*) gibi de i ik meyva tiplerine rastlanır. Yeryüzünde 35 Anadolu'da 17 cinsi yeti en, zehirli bitkilerin bulundu u çok zengin ve önemli bir familyadır. Bitkilerin bir kısmı alkoloit içerir, bazıları heterozit ta ır, bazılarında da uçucu laktonlar vardır (Davis, 1965; Compton ve ark., 1997b; Tanker ve ark., 2004).

2.1.3.Cimicifuga Cinsinin Özellikleri

Lifli dallarla sarılmı kuvvetli gövdeli bir köke sahip, bazen ba aklı, tek veya dallı, salkımın ana sapı yo un bir ekilde tüylüdür. Çiçekleri ço unlukla küçük, aktinomorf, hermafrodit ve dioiktir. Sepalleri 4 veya 5, petaller beyaz obovat-orbicular, sayısız stamene sahip, stamen sapı lif gibi düz ve dar; anterler sarı, ellipsoid. Meyvaları saplı veya obovat, yumurta ekline benzer ve gövdeye yapı ık ekildedir. Tohumları, sarımtırak, kahverengi, ellipsoid (Compton ve ark., 1997).

Dünya üzerinde 27 *Cimicifuga* taksonu vardır.

- 1.*Cimicifuga americana* Michx.
- 2.*Cimicifuga arizonica* S.Watson
- 3.*Cimicifuga asiatica* H.Hara
- 4.*Cimicifuga biternata* (Siebold and Zucc.)Miq.
- 5.*Cimicifuga brachycarpa* P.K.Hsiao
- 6.*Cimicifuga dahurica* (Turcz. Ex Fisch & C.A.Mey.)Maxim.
- 7.*Cimicifuga elata* Nutt
- 8.*Cimicifuga erythrocarpa* Fisch & C.A.Mey
- 9.*Cimicifuga europaea* Schipcz.
- 10.*Cimicifuga foetida* L.
- 11.*Cimicifuga frigida* Royle
- 12.*Cimicifuga heracleifolia* Kom.var.*heracleifolia*
- 13.*Cimicifuga heracleifolia* var.*bifida* Nakai
- 14.*Cimicifuga japonica* (Thunb.)Spreng.
- 15.*Cimicifuga kashmiriana* J.Compt and Hedd.
- 16.*Cimicifuga lacinata* S.Watson

- 17.*Cimicifuga mairei* H.Levl.
- 18.*Cimicifuga pachypoda* Eliot
- 19.*Cimicifuga purpurea* (P.K.Hsiao)Lee and Park
- 20.*Cimicifuga racemosa* (L.)Nutt.
- 21.*Cimicifuga rubifolia* Kearney
- 22.*Cimicifuga rubra* (Aiton)Wild.
- 23.*Cimicifuga simplex* var.*matsumurae* (Nakai)Nakai
- 24.*Cimicifuga simplex* (Taiwan)
- 25.*Cimicifuga simplex* var. *yessoensis* Nakai
- 26.*Cimicifuga spicata* L.
- 27.*Cimicifuga yunnanensis* P.K.Hsiao

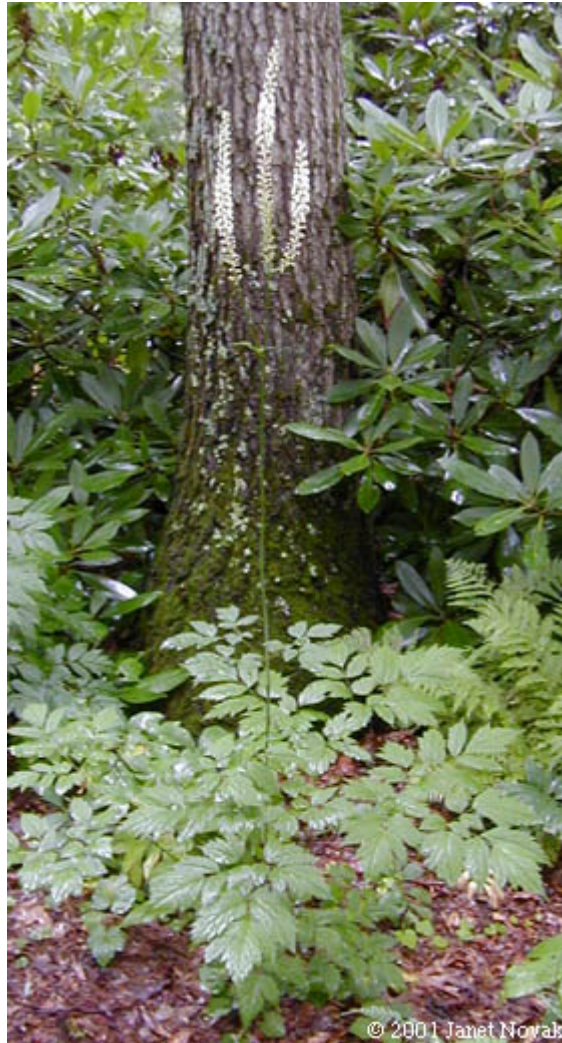
2.1.4.*Cimicifuga racemosa* L.Bitkisinin Botanik Özellikleri

C.racemosa L., 120-320 cm boyda, dik, yumu ak gövdeli çok yıllık bir bitkidir. Geni , birbiri arkasına gelen üçlü yaprakları olup petiolleri kısa, yumurta ekindeki, sivri, 5-8 cm uzunlu undaki yaprakları ince, pürüzsüz, keskin ve çift di li kenarlarıyla 2-3 loblu, çiçek durumu rasemoz, çiçekler beyaz, çiçeklerin asıl özelli i beyaz anterler ile ince filamentlerden olu an sayısız ve gösteri li stamenlere sahip olmasıdır. Meyvesi, oval ve yivli, iki sıra halinde 8-10 kadar üçgen ve kahverengi tohumlar ta ır. Güney Amerika'da Haziran'ın ortalarından sonuna kadar açmaya devam eder. Rizomları 1-2.5 cm çapında, 2-15 cm boyunda koyu kahve rengindedir.Yaprak döken a açlarca zengin olan ormanlarda, yamaçlarda yaygındır ve genellikle gölgede büyür. Açık ormanlarda da tam güne ı ı ında 1 yada 2 yıl ya ar (Foster, 1999; Tanker ve ark., 2004).

Foto raf 1. *Cimicifuga racemosa* L. ye ait bazı foto raflar



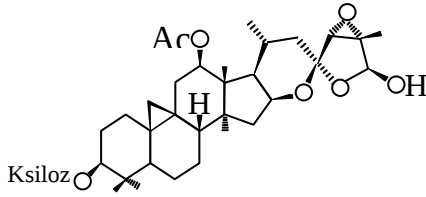




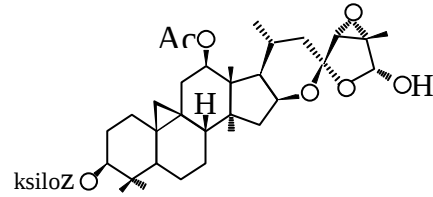
2.2.Cimicifuga racemosa çeri indeki Kimyasal Bile ikler

2.2.1.Triterpenik Glikozitler

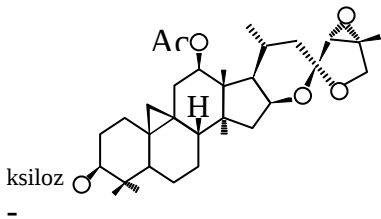
C.racemosa 'nın toprak altı kısımlarında temel etkili bile ikler olarak sikloartenal tipi ksilozit 'ler bulunur. Bunlar, % 4.23 oranında (26S)-aktein, % 4.27 oranında (26R)-aktein, % 3.07 oranında simisifugosit H-1, % 3.39 oranında simisifugosit H-2, % 4.72 oranında 26-deoksisimisifugosit, % 4.41 oranında simirasemosit A, % 3.85 oranında 23-epi-26-deoksiaktein, % 3.77 oranında 23-o-asetil- engamanol-3-*O*- β -D-ksilozit, % 4.61 oranında 26-deoksiaktein, % 6.39 oranında 25-o-asetil-simigenol-3-*O*- α -L-arabinozit, % 4.64 oranında 25-o-asetil-simigenol-3-*O*- β -D-ksilozit, % 2.51 oranında simigenol-3-*O*- α -L-arabinozit ve % 4.93 oranında simigenol-3- β -D-ksilozit bulunmaktadır (Sakurai ve ark., 2004).



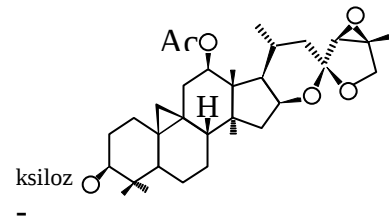
Aktein (26S)



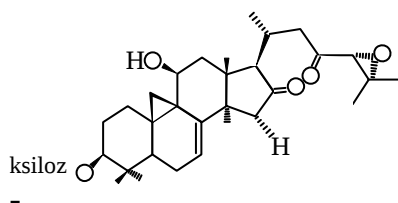
Aktein (26R)



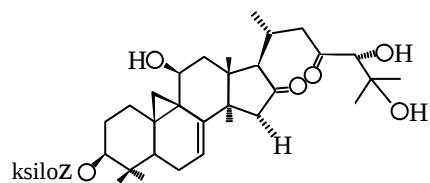
26-Deoksiaktein



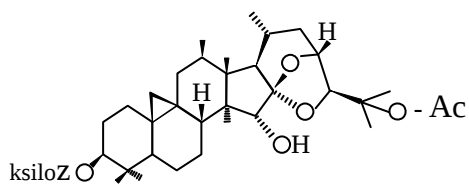
23-Epi-26-Deoksiaktein



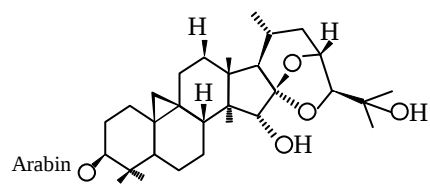
Simisifugositol H-1



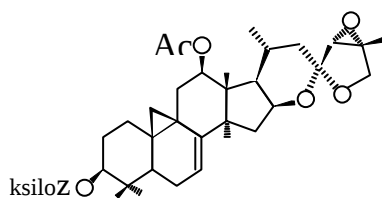
Simisifugositol H-2



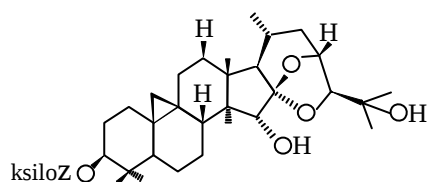
25-O-acetyl-simigenol-3-O-β-D-ksilozit(24S)



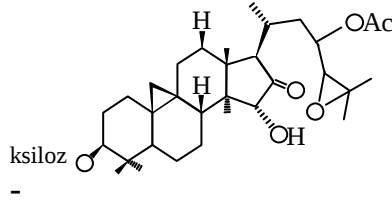
Simigenol-3-O-α-L- arabinositol (24S)



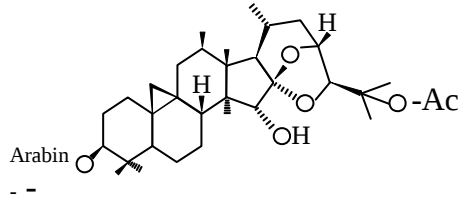
Deoksisimisifugositol



Simigenol-3-O-β-D-ksilozit (24S)



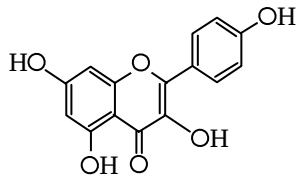
23-o-asetil- engamanol-3-O-β-ksilozit



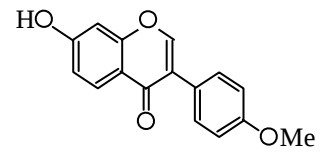
25-o-asetil -simigenol-3-O-α-L-arabinozit (24S)

2.2.2.Flavonoitler

Bitkinin rizomlarında %3.79 oranında, izoflavon yapısında formononetin ve %3.58 oranında, flavonol yapısında kemferol bulunmaktadır (Sakurai ve ark., 2004).



Kemferol

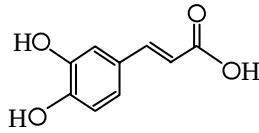


Formononetin

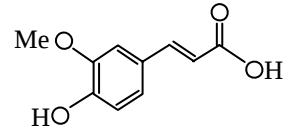
2.2.3.Fenil Propan Türevi Bileşikler

Bitkinin kök ve rizomlarında 4-fenilpropanoid ester yapısında olan, %3.26 oranında ferulikasıit, %3.91 oranında izoferulikasıit ve %3.58 oranında kafeikasıit ve simirasemat A,B,C,D bulunmaktadır (Sakurai ve ark., 2004).

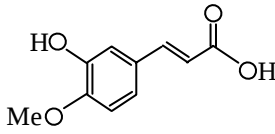
Son zamanlarda yapılan ara tırmalar göstermi tir ki; kafeik asit ve esterleri, nötrofil elastaz ın etkilerini inhibe etmektedir. Vücut yüzeyinde meydana gelen yaralanmalar sonrası iltihaplanmaların, insan lökositinde bulunan ve iltihaplanmalara neden olucu etkisi bulunan nötrofil elastaz ile ili kili olması ve kafeik asit ve/veya esterlerinin bu bile i in etkilerini önleyici özellikte olması nedeniyle; bu bile ikler yaralanma sonrası iltihaplanmalara kar ı kullanılabilir (Sven ve ark., 1999).



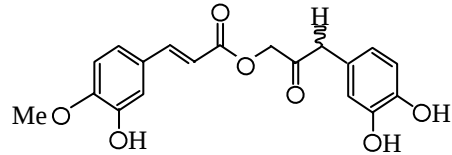
Kafeik asit



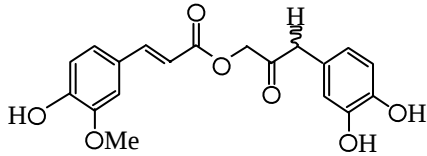
Ferulik asit



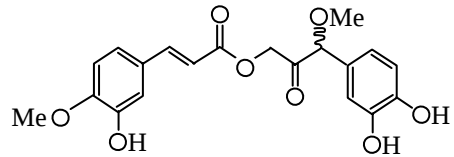
Izoferulik asit



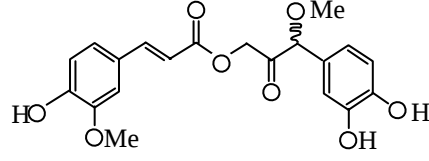
Simirasemat A



Simirasemat B



Simirasemat C



Simirasemat D

2.2.4. Di er bile ikler

Bitkinin rizomlarında reçine, tanen, ni asta, müsila, oleik asit, palmitik asit, salisilik asit, gallik asit, butirik asit, fukiik ve pisidik asit esterleri, çok dü ük oranda N-Metil-sitisin türevi ve yapısı aydınlatılmamı kinolizidin alkoloitleri tespit edilmi tir. *C.racemosa* da dü ük oranda bulunan salisilatlar asetilsalisilikasit'e duyarlılı ı olan bireylerde alerjik reaksiyonlar göstermez (Li ve ark., 2002; www.anmp.org/, 2005).

2.3. Biyolojik Etkiler

Genellikle Black Cohosh olarak bilinen *Cimicifuga racemosa* kök ve rizomlarının Kuzey Amerika'nın yerlilerine kadar uzanan eski ve de i ik bir kullanım tarihi vardır. Günümüzde menopoza ba lı sıkıntılarının tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. Almanya'da premenstrual sendrom, dismenore veya menopozla ilgili nörovejetatif hastalıklar için reçetelenmeden satılan bir ilaç olarak onaylanmı tır. Alman Komisyon E' ye göre günlük dozu; 40 mg, %40-60 lık etanollü kök ekstresidir. Ara sıra görülen mide rahatsızlı ı potansiyel bir yan etki olarak bildirilmi bu yüzden tedavi süreci 6 ayla sınırlandırılmı tır. Bitki Avrupa'da çok geni bir alanda 40 yılı a kın süredir 1.5 milyondan fazla ki i tarafından kullanılmaktadır. stenen sonucu verdi i ve güvenli oldu u, yapılan kontrollü klinik çalı malar tarafından da do rulanmaktadır. Formononetin, menopoz döneminde görülen ikayetlerin giderilmesi amacıyla kullanılan *C.racemosa* kuru ekstresinde hormonal etkiden sorumlu bile iklerden birisidir. ki tip etki mekanizmasıyla etki gösterir; 1.

Östrojenik reseptörlere(ER+, MCF-7 hücreleri) östradiol ile yarı arak ba lanmak suretiyle. 2. Östrojene benzer etki göstererek (Zieru ve ark., 2002).

Triterpenik glilozitlerden; aktein, vazodilatör etkisi ile periferik damarlarda kan akımını artırır, ayrıca H-9 Lenfositlerinde HIV virüsünün ço almasını önleyerek Anti-HIV aktivite gösterir. 27-deoksiaktein, nörovejetatif ikayetlerin giderilmesinde çok etkili bir bile iktir, keza piyasadaki mustahzarı; Remifemin® , 1996 yılında Almanya, Avustralya ve A.B.D.'de ayda yakla ık olarak 10 milyon kutu satmı tır (Murray, M., 1997; Sakurai ve ark., 2004).

Rizomlarından hazırlanan preparatlar sa lık otoritelerince ve menopoz tedavisinde östrojen tedavisine alternatif arayan kadınların ilgisini çekmi tir (Chen ve ark., 2002).

2.3.1.Kadın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Yapılan hayvan deneylerinde *C.racemosa* L.'de bulunan triterpenik glikozitlerin FSH (Folikül Sitümüle Edici Hormon) ve prolaktin serum konsantrasyonlarını etkilemezken LH (Luteine edici Hormon) konsantrasyonunda önemli bir azalmaya sebep oldukları gözlenmi tir. Yani bu bile iklerin LH baskılayıcı birer ajan oldukları ortaya konmu tur.Aynı zamanda hormonal faaliyetini tam olarak açıklamak üzere ovaryumları alınmı fareler ve menopoz döneminde bulunan kadınlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda bitkide bulunan formononetinin; östrojen reseptörlerine (MCF-7 hücreleri) ba lanmadıkları fakat LH düzeyini baskıladıkları gözlenmi tir. Ekstrede bulunan bazı aktif bile iklerin kan-beyin bariyerini a tı ı ispatlanmı tır. Hipotalamus-Hipofiz sisteminde menopozdan önce var olan negatif östrojen geri bildiriminin menopoz ile ortadan kalkması sonucunda artan LH salgısının, ekstrenin tablet veya damla formunun oral alımından sonra azaldı ı gözlenmi tir. Ekstrenin kesin etki mekanizması henüz tam olarak tanımlanamamı tır. Bununla birlikte ekstrenin olası etki mekanizması; hipofizden LH salgısını artırıcı etkisi olan ve hipotalamustan salgılanan LH-RH'ın (luteine edici hormon-releasing hormon) sekresyonunu azaltıcı rolü ile açıklanmaktadır. LH-RH salgısı ekstre tarafından baskılandı ında, hipofizden LH salınımı da inhibe edilmektedir. Böylece, temelde

artımı LH düzeylerine ba lı olarak ortaya çıkan ate basması, terleme nöbetleri, uyku bozuklukları, çarpıntı gibi semptomların giderilmesine yardımcı olmaktadır. LH baskılayıcı etkinin tritrpenik glikozitlerden de kaynaklandı ı anla ılmaktadır. Bu etkili bile iklerden dolayı, menstruasyon düzelir. Dismenore, ovaryum nevralsisi, rahim ve yumurtalıklardaki genel kas a rıları, klimakterik dönemde sıkça rastlanan depresyon hali, vajinal kuruluk ve ka ıntı gibi durumlarda iyile me olur. Do urganlık ve do umla ilgili ameliyat ya da travma sonrası doku bütünlü ünün restore edilmesinde tonik etki sa lar. Hamilelikteki rahim a rılarını dindirir.Hastaları do uma hazırlamak için küçük dozlarda verilir. Aralıklı do al rahim kasılmaları üretir ve bu da do um sonrası a rı ve sinirsel uyarılmanın giderilmesinde önemlidir. Menopoz dönemindeki hararet ve osteoporoz'u önler (Seidlova ve ark., 2005).

Çizelge 1. *C.racemosa* L. üzerinde yapılan klinik çalışmaları (Murray, M., 1997; Foster, S., 1999)

Hastalar	Plan	Etki Kriterleri	Miktar	Sonuç	Tolerans
704 bayan hasta (629'u de erlendirilmi ,	131 Pratisyen Hekimle açık ve çok merkezli çalışması yapılmı ,	Menopoz ikayetleri, nörovegetatif semptomlar ve psikolojik rahatsızlıklar olarak ikiye ayrılıyor,	40 damla Remifemin, 12 hafta boyunca günde 2 kez verilmi ,	4 haftadan sonra semptomlarda %80 düzelmeler oldu u bildirilmi ;bazı hastalarda 6 ile 8 haftadan sonra semptomlar tamamen kaybolmu ,	Hastalar-dan %7 si geçici mide ikayetleri ya amı .
Hormon tedavisini reddeden menopoz ikayetleri olan 36 bayan hasta ile,	Jinekolojik uygulamada açık çalışması yapılmı ,	Kupperman'ın menopoz indeksi ve genel klinik izlenim,	40 damla Remifemin, 6 haftadan 8 haftaya kadar oral yolla verilmi ,	4 hafta gibi kısa bir sürede menopoz semptomlarında iyile me görülmü .	yi
Hormon tedavisinin uygun bulunmadı ı, menopoz ikayetleri olan 50 bayan hasta ile,	Jinekolojik uygulamada açık çalışması yapılmı ,	Kupperman'ın menopoz indeksi ve genel klinik izlenim, ruhsal durumun profili,	40 damla Remifemin, 12 hafta boyunca günde 2 kez verilmi ,	Yorgunlu un ve umutsuzlu un azalmasıyla beraber düzelen ruh sa lı ı;motivasyon ve ruh halinde iyile me görülmü .	yi
Menopozda olan 60 bayan hasta ile,	Açık, kontrollü ve kar ıla tır-malı çalışması yapılmı ,	Karyopiknotik indeksi ve eozinofilik indeksi Modifiye edilmi menopoz indeksi, Klinik Global Etki Ölçe i,	Grup 1. 40 damla Remifemin 2x1/gün olarak verilmi , Grup 2. konjuge östrojen,günlük 0.625 mg verilmi , Grup 3. Diazepam günlük 2 mg verilmi ,	Hem Remifemin hem de konjuge östrojen ;vajina mukozasında uyarılma sitolojik göstergelerde artı la beraber sitolojik parametrelerde de i iklik göstermemi , 3 terapi de oldukça ba arılı geçmi .	Black Cohosh mükem-mel tolerans göstermi .

80 bayan hasta ile,	Plasebo kontrollü,rastgele,double-blind,karşılaştırmalı çalışmada;günlük konjuge östrojen ve plasebo ile karşılaştırılmalı çalışması yapılmı ,	Kupperman'ın Menopoz indeksi,Hamilton Kaygı Ölçeği,	Grup 1. :2 tablet Black Cohosh ekstresi(Remifemin) 40 mg 2x2 tablet/gün, Grup 2.; Günlük 0.625 mg konjuge östrojen, Grup 3.'e ise plasebo verilmi ,	12 haftadan sonra Black Cohosh preparatı,östrojen ve plasebo ile karşılaştırıldı. İndirgen vajinal epitelyumunda kayda değer bir artış ve psikolojik semptomlarda fark edilir bir iyileşme sağlandı .	Uyumlu
Hormon enjeksiyon terapisinden sonra 6 aydan fazla süre Black Cohosh alan 70 kadın hasta ile,	Açık çalışması yapılmı ,	Menopoz indeksi,hastaların kendi gözlemlerini rapor etmeleri,Terapinin kabulünden sonra hormon enjeksiyon sayısı,	2 tablet Black Cohosh ekstresi (Remifemin)40 mg 2x2 tablet/gün olarak verilmi ,	Hastaların %82 si Black Cohosh preparatını iyi veya çok iyi olarak değerlendirdi . %56 sı, ayrıca hormon enjeksiyonu istememi tir.	6 ay sonunda hiçbir yan etki görülmemi .
Sağlam bir yumurtalıkla histerektomiye takiben yumurtalık faaliyetleri azalmı olan 60 kadın hasta ile,	6 aydan fazla bir süre üniversite jinekoloji kliniğinde rastgele,karşılaştırmalı çalışması yapılmı ,	Kupperman Menopoz indeksi, LH ve FSH hormonlarının serum konsantreleri,	Grup 1.;2 tablet Black Cohosh ekstresi(Remifemin)2x1/gün olarak uygulanmı , Grup 2.; östriol,günlük 1 mg olarak verilmi , Grup 3.;konjuge östrojen günlük 1.25 mg olarak verilmi ,	Operasyon sonrası yumurtalıkların çalışması konusundaki şikayetlerde iyileşme;terapiler arası belirgin farklılıkların olmadığı görüldü .LH ve FSH seviyelerinde fark görülmemi .	Black Cohosh grubunda belirtilen herhangi bir yan etki görülmemi .

2.3.2.Antitümör Etkisi

C.racemosa rizomlarından elde edilen ekstre, insan gö üs karsinomu ya da prostat karsinomu hücrelerinde antipoliferatif (ço almayı önleyici) etkiler gösterir. *C.racemosa*'da bulunan, polisiklik aromatik hidrokarbon yapısındaki bile iker östrojen reseptörünü engellemezler ancak, aril hidrokarbon reseptörlerini aktive etme yetene ine sahip oldu undan dolayı olarak antiöstrojen aktivite gösterebilirler. *C.racemosa* rizomlarının ekstresinin, LNCaP karsinoma hücrelerinin hızlı artı ını engelledi i görülmü tür. 50ng/ml gibi dü ük konsantrasyonda bile hücre büyümesinin azaldı ı gözlenmi tir. Böylece *C.racemosa* bile enlerinin potansiyel olarak insan prostat kanser hücrelerinin büyümesini engelledi i invitro çalı malarla kanıtlanmı tır. Bu antipoliferatif etkiye aril hidrokarbon reseptörleri arabuluculuk eder. Bu ekstrenin ayrıca anti-tümoral bir ilaç olan;Tamoxifen'in proliferasyonu önleyen etkisini artırdı ı da ispatlanmı tır (Jarry ve ark., 2005).

Yapılan laboratuvar çalı malarında insan gö üs kanseri hücrelerinin (T-47D, MCF-7) östrojenden ba ımsız olarak üremesinde ya da büyümesinde *C.racemosa* L. kök ekstresinin aktivitesi ara tırılmı ve bu hücrelerin ço almasını baskıladı ı görülmü tür (Munoz ve ark., 2003).

2.3.3.Kas- skelet Sistemi Üzerine Etkileri

Bilim adamları, yumurtalıkları alınmı farelerin kemikleri üzerinde *C.racemosa* L. kök ekstresinin, östradiol gibi östrojenik etkisinin oldu unu ve ekstrenin kollagen I ve osteokalsini artırdı ını gözlemlemi tir. Kontrol hayvanları ile yapılan çalı malar sonucunda *C.racemosa* kök ekstresinin, yüksek dozlarda verildi inde kemik dokusundaki mineral erimesini önledi i anla ılmı tır (Borelli ve ark., 2003).

Kas-iskelet sistemi üzerine anti-romatizmal, analjezik etkileri ve özellikle postmenopoz döneminde görülen osteoporoz'un önlenmesinde önemli etkileri vardır. A ırı kasılmaktan olu an lokal ve genel kas a rısı, fazla gerilmeden kaynaklanan kas a rısı, aniden yükselen ate le birlikte görülen a ır kas a rıları, romatizmal ate , so uk hava ile olu an akut kas a rısı, boyun tutulması, bel a rısı, kas romatizması ve

romatoid artrit gibi kas-iskelet rahatsızlıklarında güvenli kullanımı vardır (Minciullo ve ark., 2004).

2.3.4.Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Bilim adamları, bitkinin vücut sıcaklığındaki etkisini ve farelerde ketamin ile desteklenen uyku saatini incelemiştir, bromokriptin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır, *C.racemosa* kök ekstresi 25-100mg/kg dozda oral verildiğinde hem vücut ısısını düşürdüğü hem de ketamin ile desteklenen uyku saatini belirgin bir şekilde uzattığı görülmüştür. Bitkinin yatıştırıcı, ağrı kesici ve anti-spazmotik etkisi vardır (Borelli ve ark., 2003).

2.3.5.Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Bitkinin toprakaltı kısımları balgam söktürücü ve öksürük kesicidir. Tüberküloz, zature, kızamık, kızıl hastalıkları için geçmişte kullanılmıştır. Kas ağrılarını giderir ve grip ateşini düşürür. Astım ve bronşit de etkilidir (Foster, S., 1999).

2.3.6.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Bilim adamları *C.racemosa* rizomlarından elde edilen 4 glikozidik maddenin köpeklerde kalp fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemişler; sadece suda çözünen bu maddelerin 0.02-0.03g/kg dozunu i.v. olarak uyguladıklarında bu maddelerin arteriyel hipertansiyonu düşürdüğü, kalp sıkı masını azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapısında bulunan reçinenin (aktein) hipotansif etkisi vardır. (Borelli ve ark., 2003).

2.3.7.AntiHIV Etkileri

C.racemosa nın rizomlarından hazırlanan metanollü ekstre içeriğindeki (26S)-aktein ve (26R)-aktein antiHIV aktivitesi göstermiştir. Bu bileşik H-9 lenfosit hücrelerinde HIV üremelerini engelleme özelliğine sahiptir. Aktein daha sonraki çalışmalarda rehber bileşik olarak değerlendirilmiştir (Sakurai ve ark., 2004).

2.4.Bitkinin Standardizasyonu

C.racemosa 'nın standardizasyonu genellikle, bile iminde do al olarak bulunan ve triterpen glikozit yapısındaki 27-deoksiaktein ve izoflavon yapısındaki formononetin bile iklerine göre yapılmaktadır. Örne in, bugüne kadar yapılmı deneyler ve klinik çalı malarla güvenirlili i kanıtlanmı bir preparat olan Remifemin® 'in her 40 mg tabletinde standart olarak 1 mg 27-deoksiaktein bile i i bulunur. Bitkinin rizomları %60 lık etanol (h/h) ile ekstre edilmektedir.

Bugün Türkiye'de ve dünyada satılan preparatları %1 yada %2.5 triterpen glikozit içerecek ekilde ve %2.5-3 oranında formononetin içerecek ekilde standardize edilmektedir (www.mayoclinic.com/, 2005).

3.BULGULAR

3.1.Kimyasal Bileşiklere Ait Bulgular

Kaynaklardan yapılan derlemelere göre bitkinin (26*S*)-aktein, (26*R*)-aktein, simisifugosit H-1, simisifugosit H-2, 26-deoksi-simisifugosit, 23-epi-26-deoksiaktein 23-O-asetil- engamanol-3-*O*- β -D-ksilozit, 26-deoksiaktein, 25-O-asetil-simigenol-3-*O*- α -L-arabinozit, 25-O-asetil-simigenol-3-*O*- β -D-ksilozit simigenol-3-*O*- α -L-arabinozit ve simigenol-3- β -D-ksilozit adı verilen triterpenik glikozitler ile formononetin adı verilen izoflavon, kemferol adı verilen flavonol, simirasemat A,B,C,D, ferulikasıit, izoferulikasıit, kafeikasit adı verilen fenil propan türevleri ve reçine, tanen, ni asta, müsilağ, oleik asit, palmitik asit, salisilik asit, gallik asit, butirik asit, fukiik ve pısidik asit esterleri gibi bileşikler bulunduğ u tespit edilmiştir.

3.2.Biyolojik Etki Bulguları

Kaynaklar üzerinde yapılan çalışmalara göre bitkide bulunan etkili bileşiklerin östrojenik reseptörlere bağlanmak suretiyle östradiol ile yarışır, doğrudan östrojenik aktivite gösterdiği, FSH ve prolaktini etkilemezken LH düzeyini baskıladığını ve bu sebeplerden dolayı bir fitoöstrojen olduğu; vazodilatör etkisi ile periferik damarlarda kan akımını artırdığı; H-9 lenfosit hücrelerinde HIV üremesini engelleyerek anti-HIV aktivite gösterdiği; antiromatizmal, analjezik etkisi ile bir çok romatizmal rahatsızlıkta güvenle kullanıldı; kollagen I ve osteokalsin'i artırarak, kemik mineralizasyonundaki kayıpları önledi; merkezi sinir sistemine olan etkisi nedeniyle özellikle menopoz döneminde görülen nörovegetatif şikayetlerin giderilmesinde güvenle kullanıldı; D-2 reseptörleri aracılığıyla vücut ısısını düşürdüğü ve uyku süresini uzattığını; aril hidrokarbon reseptörleri aracılığıyla prostat ve göğüs kanser hücrelerinde antiproliferatif (çoğalmayı önleyici) etkilerle anti-tümör etki gösterdiği; balgam söktürücü ve ateş düşürücü etkisi ile birçok ciddi alt solunum yolu ve ateşli hastalıkların tedavisine yardımcı olduğu tespit edilmiştir.

3.3.Dünyada ve Türkiye'deki Müstahzarları

C.racemosa L. kullanılarak özellikle Amerika Birle ik Devletlerinde bir çok fitoterapi preparatı hazırlanmı tır. Kapsül ve tablet formları %1 veya %2.5 oranında bir triterpenik glikozit olan 27-deoksiaktein'e göre, %2.5-3 oranında da bir isoflavon olan formononetin'e göre standardize edilmi tir. Oral damla formları 27-deoksiaktein'e (40 mg) göre standardize edilmi tir. Kava-Kava, E vitamini (400IU), Soya v.s kombine preparatları da bulunmaktadır (www.nutrovita.com/., 2005)

PMS sıkıntılarını gidermede ve seks hormonlarını düzenlemede kullanılan, çe itli firmalar tarafından hazırlanmı bazı Black Cohosh preparatları Çizelge 2.'dedir.

Foto raf 2. *C.racemosa* L‘ nin müstahzarlarına ait bazı foto raflar



Çizelge 2. Çe itli firmalar tarafından hazırlanan Black Cohosh preparatları

Preparat ismi	çeri i	Önerilen Kullanım Dozajı
Source Naturals ® 60,120 Tablet	80 mg standardize toz/tb	1-2 tablet/gün
Eclectic Institute Inc ® 60, 100 V.caps	370 mg standardize ekstre /kapsül	2-3 kapsül/gün
Natrol ® 60 caps	80 mg standardize ekstre/kapsül	1-2 kapsül/gün
Rainbow Light ® 60 Tablet	200 mg standardize toz/tb	1-2 kapsül/gün
Solaray ® 100 caps,180caps	540 mg standardize <i>C.racemosa</i> L. rizom ekstresi /kapsül	2X2-3 kapsül/gün
Now Foods ® 100 caps	550 mg standardize <i>C.racemosa</i> L.rizom ekstresi/kapsül	2-3x2 kapsül/gün
Now Foods ® 90 caps	80 mg standardize ekstre/kapsül	2 kapsül/gün
Veglife ® 30 caps	160 mg standardize ekstre/kapsül	1-2x1 kapsül/gün
Eclectic Institute Inc.® 1 OZ	Black Cohosh ekstresi	1-3x15-20 damla/ gün sıcak su ile
Nature's Way ® 100,60 Vcaps	40 mg standardize kuru ekstre/kapsül	2 kapsül/gün
Solaray ® 30 caps	80 mg standardize ekstre/kapsül	1 kapsül/gün
Nature's Way ® 1 OZ	40 mg standardize kuru ekstre/kapsül	2x1 kapsül/gün
Thompson ® 60 caps	545 mg Black Cohosh ekstresi	1-4 kapsül/gün
Femikliman ® 100 Film Tb (Türkiye'de var)	%60 <i>C.racemosa</i> L. kuru ekstresi ,6.5 mg/tb	1 tb/gün
Klimadynon ® 30,60 Film Tb (Türkiye'de var)	20 mg <i>C.racemosa</i> L. kuru ekstresi, 1,66- 2.86 mg/tb	2x1 tb/gün
Nature's Way ® 90 caps	80 mg standardize kuru ekstre/kapsül	1 kapsül/2 gün
Planetary Formulas®90,45 Tb	80 mg %2.5 standardize ekstre/kapsül	2x1-2 kapsül/gün
Nature's Herbs ® 60 caps	80 mg %2.5 standardize triterpen glikozit, 700 mg %2.5-3 standardize izoflavon 700 mg %2.5-3 standardize izoflavon	2 kapsül/gün
Remifemin ® 1 OZ	40 mg Black Cohosh ekstresi	2x 40 damla/gün
Nature's Herbs ® 60 caps	160 mg %2.5 standardize triterpen glikozit, 1400 mg %3 standardize izoflavon	2x2 kapsül/gün

Nature's Herbs ® 100caps	540 mg Black Cohosh ekstresi	3x1 kapsül/gün
Nature's Way ® 100 caps	515 mg Black Cohosh ekstresi	3x1 kapsül/gün
Nature's Answer ® 1 OZ	1 mg %1 standardize ekstre	2x0.5-1 ml/gün
Nature's Answer ® 2 OZ	1 mg %1 standardize ekstre	2x0.5-1 ml/gün
Solaray ® 120 caps	1 mg %1 standardize ekstre/kapsül	1-4 kapsül/gün
Thompson ® 90 caps	540 mg Black Cohosh ekstresi	3x1 kapsül/gün
Nature's Answer ® 90 caps	50 mg standardize ekstre	2x1 kapsül/gün
Now Foods ® 1 OZ	Rhizoma <i>C.racemosa</i> L.ekstresi	3x1-3 ml/gün
Nature's Answer ® 1 OZ	% 2 Rhizoma <i>C.racemosa</i> L.ekstresi	2X0.5-1 ml/gün
Nature's Answer ® 60 caps	40 mg standardize ekstre/kapsül	1 kapsül/gün
Nature's Way ® 100 Vcaps	%2.5 standardize kuru ekstre/kapsül	2x1 kapsül/gün
Solaray ® 30 caps	%2.5 standardize ekstre/kapsül	1 kapsül/gün
Eclectic Institute Inc. ® 1 OZ	Standardize ekstre	1-5x15-30 damla sıcak su veya çay ile

3.4.Toksisitesi ve laç Etkileimleri

Black Cohosh'un yüksek dozlarda bağırsak dönmesi, mide bulantısı, iddetli baş ağrıları, kol ve bacaklarda titreme gibi etkilere neden olduğunu tespit eden birtakım çalışmalar vardır. Mutajenite ve karsinojenite üzerine yapılan çalışmalar negatif çıkmıştır. Ara sıra olan karın ağrıları ve barsak sorunları bildirilmiştir. Zaman zaman görülen mide rahatsızlıkları potansiyel yan etki olarak kabul edilmiştir ve bu yüzden kullanım süresi 6 ayla sınırlandırılmıştır. Nadiren gastrik şikayetler ve kilo artışı görülebilir. Gebelerde ve emzirmekte olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Ayrıca kuru ekstresinin dopaminerjik etkisi olduğundan dopaminerjik reseptör antagonistlerinin etkisini azaltabileceği düşünülmüştür (Liske ve Wüstenberg., 1998).

4.TARTI MA

Cimicifuga racemosa L.(Ranunculaceae), Kuzey Amerika'nın do usunda yeti en, Avrupa'da da kültüre alınmı bir bitkidir. Bitkinin eski dönemlerden beri halk arasında yaygın olarak kullanıldı ı bilinmektedir. Özellikle çok iyi fitoöstrojen etkili bir bitki olması nedeniyle yurt dı ında bir çok preparatı bulunmaktadır.

Bitki üzerinde imdiye dek yapılan çalı malar incelendi inde; menopoz döneminde görülen sıcak basması ve terlemede, hormon düzenleyici ve sedatif olarak, uyku bozukluklarında, g s kanseri ve prostat kanserinde hücre büyümesini engelledi i, antiromatizmal ve analjezik etkilerinin oldu u, postmenopoz dönemindeki osteoporozu nledi i, arteriyel hipertansiyonu d rd , kalp fonksiyonlarını düzenledi i ve antiHIV etkisinin oldu u tespit edilmi tir.

Bu denli önemli etkilerinin olması ve yurt dı ında çok sayıda preparatının bulunması, bu bitki üzerinde daha birçok ara tırma yapılması ihtiyaını do urmaktadır. Keza bitki üzerinde yapılan klinik çalı malar henüz yeterli de ildir. Geçi mide ikayetleri eklinde görülen ve a ır olmayan yan etkileri fitoöstrojen etki gösteren *C.racemosa* gibi bitkileri tercih sebebi haline getirtmektedir. En az 4-5 yıl gibi bir olgunla ma sürelerinin olması bitki üzerinde yapılacak olan ara tırmaların süresini uzatmaktadır. So uk ve nemli bölgeleri seven bir bitki oldu u için Karadeniz ikliminde kültüre alınması denenmelidir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki firmalar tarafından *Cimicifuga racemosa* L. kök ve rizomlarından tablet, kapsül ve damla formunda çok sayıda fitoterapi ürünü hazırlanmaktadır.

Ülkemiz için yerli olmayan bu bitkinin kültüre alınma koşulları, üzerinde ortaklaşa çalışmaları yapılarak elde edilecek sonuçlara göre zengin topraklarımızda yetiştirme imkanları sağlanabilir. Belki de yurtdışında doğal olarak elde edilenlerden daha yüksek oranda veya içerikte, önemli etkilerden sorumlu bileşiklerin bulunduğu ürün elde edilebilir.

Beklenen sonuçlar elde edilerek yetiştirilen *Cimicifuga racemosa* L. üzerinde standardize ekstre hazırlamak veya etkiden sorumlu bileşik veya bileşikler izole edilmek suretiyle ülke ekonomisine büyük katkılar sağlanabilir. Böylelikle de bugün için sadece ithalat yoluyla temin ettiğimiz bu ürünleri belki de yakın bir gelecekte kendi imkanlarımızla üretimini yapıp gerek ilaç olarak gerekse fitoterapi preparatı halinde yurtdışına satılabilir hale getirebiliriz. Zaten Üniversitelerimizde yapılan araştırmaların amacı da bu olmalıdır.

Tüm dünyada bitkisel ilaçlara olan ilgi gün geçtikçe artı göstermektedir. Biz de böyle çalışmalardan edindiğimiz sonuçları ilaç firmaları ile ortak projeler üreterek iyi değerlendirildiğimiz takdirde bu pastadan pay alabiliriz.

ÖZET

***Cimicifuga racemosa* L. ve Fitoterapideki Önemi**

Cimicifuga racemosa L. (Ranunculaceae) (Black Cohosh), Kuzey Amerika'nın doğusunda naturalize olmuş bir bitkidir. Kurutulmuş kök ve rizomları yüzyıllarca tıbbi amaçlarla kullanılmıştır.

Cimicifuga racemosa, fitoöstrojen etkili bir bitkidir. Fitoöstrojenler organizmada ER- α ve ER- β reseptörlerine bağlanırlar.

Fitoöstrojenler, önceleri hormon replasman tedavilerine alternatif olarak değerlendirilmiş daha sonra hormon replasman tedavilerinin istenmeyen yan etkileri nedeniyle gün geçtikçe bir çok kadının tercihi haline gelmiştir.

Komisyon E tarafından PMS (Premenstrual Sendrom) sıkıntıları, dismenore ve menopozdaki nörovejetatif problemler için kullanılması uygun görülmüştür.

Kök ve rizomlarında major bileşikler olarak triterpen glikozitlerden aktein, simisifugozit; izoflavonlardan formononetin bulunmaktadır. Bu bileşiklerden dolayı kadın üreme sistemi üzerine etkileri yanı sıra, sinir sistemi üzerine sedatif, solunum sistemi üzerine balgam söktürücü, kas-iskelet sistemi üzerine antiromatizmal, kardiyovasküler sistem üzerine antihipertansif, antitümöral ve antiHIV gibi etkiler gösterir.

Araştırmamızda *Cimicifuga racemosa* L. (Black Cohosh)'nin botanik özellikleri, kimyasal bileşikleri, biyolojik etkileri ve preparatları derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Cimicifuga racemosa*, Ranunculaceae, Aktein, Formononetin, Menopoz, Black Cohosh Preparatları

SUMMARY

Importance of *Cimicifuga racemosa* L. in Phytotherapy

Cimicifuga racemosa L. (Ranunculaceae) (Black Cohosh) is a plant native to eastern North America. Dried roots and rhizomes of the plant have been used for medicinal purposes for over many centuries.

C. racemosa is a plant with phytoestrogen effects. Phytoestrogens are bind together with ER- α and ER- β receptors within the organism.

Phytoestrogens, were evaluated as an alternative sources for hormone replacement treatments in early days, however, became as the most preferred treatment among the women patients, due to the undesired side effects of the hormone replacement treatments.

Using for premenstrual discomfort, dysmenorrhea and menopausal neurovegetative ailments are approved by Commission E.

There are actein, cimicifugoside (triterpen glycosides) and formononetin (isoflavone) as major compounds in the roots and rhizomes. The chemical composition of these substances are not only effects women reproductive system. But also creates sedative effects on neuro system, mucolytic effects on respiratory system and antiarthritic effects on muscular-skeleton system, antihypertensive effects on cardiovascular system, as well as known as antitumoral and antiHIV effects.

In our research, botanical features, chemical compounds, biological activities and preparations of *Cimicifuga racemosa* L. (Black Cohosh) had been reviewed.

Key Words: *Cimicifuga racemosa*, Ranunculaceae, Actein, Formononetin, Menopause, Black Cohosh Products.

KAYNAKLAR

- ADLERCREUTZ, H. (1998). Evolution, nutrition, intestinal microflora, and prevention of cancer: a hypothesis. *Proc Soc Exp Biol Med* **217**: 241-246
- ANDERSON, JJB., ANTHONY, M., MESSINA, M., GARNER S.C. (1999). Effects of phytoestrogens on tissues. *Nutr Res Rev* **12**: 75-116
- BLUMENTHAL, M. (2000). Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs, Newton: American Botanical Council Integrative Medicine Communications p:22-26
- BORELLI, F., IZZO, A.A., ERNST, E. (2003). Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sciences* **73**: 1215-1229
- BRZEZINSKI, A. VE DEBI, A. (1999). Phytoestrogens: the ‘natural’ selective estrogen receptor modulators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **85**: 47-51
- CHAN, R.Y., CHEN, W.F., DONG, A., GUO, D. VE WONG, M.S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from *Panax notoginseng*. *Journal Clin Endocrinol Metab* **87**: 3691-3695
- CHEN, S.N., FABRICANT, D.S., LU, Z.Z., ZHANG, H., FONG, H.S. VE FARNSWORTH, N.R. (2002). Cimiracematas A-D, phenylpropanoid esters from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa*. *Phytochemistry* **61**: 409-413
- COMPTON, J.A., HENDERSON, TAJ.A. (1997b). Morphometric analysis of the *Cimicifuga foetida* L. complex (Ranunculaceae). *Botanical Journal of the Linnaen Society* **123**: 1-23
- ÇUBUKÇU, B., MER ÇL , A.H., MAT, A., SARIYAR, G., SÜTLÜPINAR, N. VE MER ÇL , F. (2002). Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlü ü, İstanbul.s: 48

- DAV S, P.H. (1965), Flora of Turkey and East Aegean Islands, Vol: 1, Edinburgh University Press. S: 95-96
- EISENBERG, D.M., DAVIS, S.L., ETTNER, S.L ET AL. (1998). Trends in alternative medicine use in the United States, (1990-1997): results of a follow-up national survey. *JAMA* **280**: 1569-1575
- EISENBERG, D.M., KESSLER, R.C., FOSTER, C., NORLOCK, F.E., CALKINS, D.R., DELBANCO, T.L. (1993). Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs and patterns of use. *N Engl J Med* **328**:246-252
- FOSTER, S., (1999). Black cohosh Literatür Ara tırması (Review) Herbal Gram, *American Botanical Council* **45**: 35-50
- GRUBER, C.J., TSCHUGGUEL, W., SCHNEEBERGER, C., HUBER, J.C. (2002), Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* **346**: 340-352
- GRUENWALD, J., BRENDLER, T. VE JANICKE, C. (2000). Physicians Desk Reference (PDR) for *Herbal Medicines*, Medical Economics Company, Montvale, New Jersey pp.92-94
- HAWKINS, M.B., THORNTON, J.W., CREWS, D., SKIPPER, J.K., DOTTE, A., THOMAS, P. (2000). Identification of a third distinct estrogen receptor and reclssification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**:10751-10756.
- JARRY, H., THELEN, P., CHRISTOFFEL, V., SPENGLER, B., WUTTKE, W., (2005). *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 nhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCap. *Phytomedicine* **12**:178-182
- KUIPER, G.G.J.M., ENMARK, E., PELTO-HUIKKO, M., NILSSON, S., GUSTAFSSON, J.A. (1996). Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Nat Acad Sci USA* **93**: 5925-5930
- KURZER, M.S. VE XU, X. (1997). Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* **17**: 353-381
- LI, W., CHEN, S., FABRICANT, D., ANGEROFER, C.K., FONG, H.S., FANSWORTH, N.R., FITZLOFF, J.F. (2002). High-performance liquid chromatographic analysis of Black

Cohosh(*Cimicifuga racemosa*) constituents with in-line evaporative light scattering and photodiode array detection. *Anal Chim Acta* **471**: 61-75

LISKE, E. VE WÜSTENBERG, P. (1998). Therapy of Climacteric Complaints with *Cimicifuga racemosa*: herbal medicine with clinically proven evidence. *Menopause* **5**(4): 250

MESSINA, M.J. VE LOPRINZI, C.L. (2001). Soy for breast cancer survivor a critical review of the literature. *Journal Nutrition* **131**: 3095S-3108S

MINCIULLO, P.L., SAIJA, A., PATAFI, M., MAROTTA, G., FERLAZZO, B., GANGEMI, S. (2004) .Muscle damage induced by Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) *Phytomedicine*.

MUNOZ, G.H., PLUCHINO, S. (2003). *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* **44 suppl.1**: s 59-s 65

MURRAY, M. (1997). Remifemin: Answers to some common questions *American Journal Natural Medicine*. **4**(3):3-5

PRICE, K.R., FENWICK, G.R. (1985). Naturally occurring oestrogens in foods- a review. *Food Addit Contam* **2**: 73-106.

SAKURAI, N., WU, J.H., SASHIDE, Y., MIMAKI, Y., NIKAIDO, T., KOIKE, K., ITOKAWA, H. VE LEE, K.H. (2004). Anti-AIDS Agents. Part 57: Actein, an anti-HIV principle from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related saponins. *Bioorg & Med Chem Let* **14**: 1329-1332

SANTTI, R., MÄKELÄ, S., STRAUSS, L., KORKMAN, J., KOSTIAN, M-L. (1998). Phytoestrogens: potential endocrine disruptors in males. *Toxicol Ind Health* **14**:223-237.

SEIDLOVA-WUTTKE, D., JARRY, H., PITZEL, L., WUTTKE, W. (2005). Effects of estradiol-17beta, testosterone and a black cohosh preparation on bone and prostate in orchidectomized rats. *The Eur Men J Mat* **51**: 177-186

SETCHELL, K.D.R. (1998). Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* **68**:1453S-1461S

SVEN, O., KRUSE, ANKE LÖHNING., GUIDO, F. PAULI., HILKE, WINTERHOFF AND ADOLF, NAHRSTEDT. (1999). Fukiic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the in vitro estrogenic activity of fukinolic asid. *Plan Med.* **65**: 763-764

TANKER, N., KOYUNCU, M., CO KUN, M. (2004). Farmasötik Botanik Ders Kitabı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara **88** s:199

WADE, C., KRONENBERG, F., KELLY, A., MURPHY, P.A. (1999). Hormon modulating herbs:implications for women's health. *Journal A Med Womens Assoc* **54**:181-183.

WAGNER, J.D., ANTHONY, M.S., CLINE, J.M. (2001). Soy phytoestrogens research on benefits and risks.*Clin Obstet Gynecol* **44**:843-852

[www.anmp.org/monographs/blackcocosh_3.html]. Eri im tarihi: 17.12.2006

[www.mayoclinic.com/health/black-cocosh/NS-patient-black-cocosh]. Eri im tarihi: 23.11.2005

[www.nutrovita.com/healthconcern.asp?pn=3&char=&catid=351&vid=hasan]. Eri im tarihi: 13.11.2005

ZIERU, O., BODINET, C., KOLBA, S., WULF, M., VOLLMER, G. (2002).Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts.J of Ster Biochem & Mol Bio **80**: 125-130

ÖZGEÇM

I

Bireysel Bilgiler

Adı:Mustafa Ça ır

Soyadı:Yapılcan

Do um Yeri ve Tarihi: AKSARAY- 1979

Uyru u: T.C.

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Tecilli

leti im Adresi ve Telefon:

Güzelyurt Eczanesi

Yukarı mah. Aksaray cad. No:7/A

Güzelyurt/AKSARAY

Tel: +90-382 4512676

II

E itim Durumu

Gazi Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi 2002

Aksaray Lisesi 1996

III

Ünvanlar

Eczacı

IV

Meslek Deneyimi

Eczane eczacılı ı, 3.5 yıl