T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI NANE TÜRLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYTEN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MAHFUZ ELMASTAŞ

FİTOTERAPİ ANA BİLİM DALI
FİTOTERAPİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
NİSAN/2023

İTHAF

“Geleneksel ve tamamlayıcı tıbba (GETAT) gönül vermiş eşim Dr. Ekrem Yılmaz ve tüm meslektaşlarıma ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak eğitim hayatım boyunca bana çalışmalarımda yol gösteren, tezimin ortaya çıkmasında ve gerçekleşmesinde yardım eden, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her zaman anlayışla bana destek olan, öğrencisi olmaktan şeref ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mahfuz Elmastaş'a vermiş olduğu emekten dolayı en içten dileklerimle çok teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında büyük bir özveri ile bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen, kıymetli vaktini harcayan 2. Tez danışmanım sevgili hocam Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı'ya teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sırasında gelişmemde katkıları olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü hocalarıma, Tez izleme jürimde yer alarak bana yol gösteren kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi İrem Atay Balkan'a ve Doç. Dr. Zafer Ömer Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Yoğun çalışma sürecimde sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, varlıkları ve destekleri ile bana hayatım boyunca güç veren değerli eşim Dr. Ekrem Yılmaz'a, evlatlarım Seyyide Şifa, İsmail Zahid, Sena ve Mahmud Ragıp'a, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan anneme ve babama, aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Bu doktora tez çalışmasını bilimsel araştırmalar projesi kapsamında 2021/056 numaralı proje ile destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
RESİMLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR xiii
TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI NANE TÜRLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ xv
ÖZET xv
EVALUATION OF THE EFFICACY OF SOME *MENTHA* SPECIES GROWN IN TURKEY ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) xvii
ABSTRACT xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) 4
2.1.1.Klinik Belirti ve Bulgular 4
2.1.2.Ultrasonografi 6
2.1.3.Biyokimyasal Bulgular 7
2.1.4.Polikistik Over Morfolojisi 7
2.1.5.Tanı Kriterleri 8
2.1.6.Epidemiyoloji 9
2.1.7.Etiyoloji 9
2.1.8.Patogenez 10
2.1.9.Tedavi 14
2.2.1.Lamiaceae Ailesi 19
2.2.2.Nane 21
2.2.3.Calamintha nepeta 22
2.2.4.*Mentha aquatica* 23
2.2.5.*Mentha longifolia* L. 24
2.2.6.*Mentha suaveolens* 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1.ÇALIŞMADA KULLANILAN BİTKİ MATERYALİ 27
3.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 28

3.3.EKSTRELERİN ELDE EDİLMESİ....28
3.4.POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLUŞTURULMASI....29
3.4.1.Deneysel Gruplar....32
3.4.2.Hayvan Deney Çalışmasının Sonlandırılması....33
3.5.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ....34
3.6.SERUMLARIN ANALİZİ....35
3.7.OVARYUM DOKULARINA YAPILAN HİSTOLOJİK ÇALIŞMALAR....36
3.7.1.Dokuların Alınması ve Parafin Doku Takibi....36
3.7.2.Mikroskobik Kesitlerin Elde Edilmesi ve Histokimyasal Analiz....37
3.7.3.Hematoksilen Eozin (H-E) İle Boyama işIemi....37
3.7.4.Histokimyasal Analiz....39
3.8.FENOLİK BİLEŞİK İÇERİK ANALİZİ....39
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ....41
4. BULGULAR....42
4.1.BİYOKİMYASAL HORMON PARAMETRELERİ....42
4.1.1.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Folikül Stimüle Edici Hormon Seviyesine Etkisi....43
4.1.2.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Luteinize Edici Hormon Seviyesine Etkisi 44
4.1.3. Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda LH/FSH Seviyesine Etkisi: 45
4.1.4.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Progesteron Seviyesine Etkisi....45
4.1.5.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Estradiol Seviyesine Etkisi:....46
4.1.6.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Testosteron Seviyesine Etkisi: 47
4.1.7.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda DHEA-S Seviyesine Etkisi: 47
4.2.BİYOKİMYASAL METABOLİK PARAMETRE DÜZEYLERİ....48
4.2.1.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Glukoz Üzerine Etkisi....49
4.2.2.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Total Kolesterol Üzerine Etkisi: 50
4.2.3.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Trigliserit Üzerine Etkisi: 51
4.3.NANE EKSTRELERİNİN FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİ....52
4.4.OVARYUMLARIN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLME BULGULARI....55
4.4.1. Kontrol ve Sham Gruplarının Bulguları 56
4.4.2.*Calamintha nepeta* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 3 ve Grup 4) Over Histolojik Bulgular 59
4.4.3. *Mentha longifolia* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 5 ve Grup 6) Over Histolojik Bulgular 63
4.4.4.*Mentha suaveolens* (Grup 7 ve Grup 8) Over Histolojik Bulgular:....66
4.4.5.*Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 9 ve Grup 10) Over Histolojik Bulgular: 70

4.5.SUBKAPSÜLER KİST VARLIĞI İLE TAZE KORPUS LUTEUM SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ 74
4.6.MAKROSKOBİK VE MİKROSKOBİK ÇAP ÖLÇÜMÜ 74
5.TARTIŞMA 75
5.1.KONTROL VE SHAM GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 76
5.1.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları 76
5.1.2.Histolojik Analiz Sonuçları 82
5.2.*Calamintha nepeta* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ . 84
5.2.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları 84
5.2.2.Histolojik Analiz Sonuçları 86
5.3.*Mentha longifolia* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ... 88
5.3.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları 88
5.3.2.Histolojik Analiz Sonuçları 89
5.4.*Mentha suaveolens* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ . 90
5.4.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları 90
5.4.2.Histolojik Analiz Sonuçları 92
5.5.*Mentha aquatica* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 94
5.5.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları 94
5.5.2.Histolojik Analiz Sonuçları 96
5.6.FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİ 97
5.7.KORPUS LUTEUMUN (CL) ARTMASI SUBKAPSÜLER KİST VARLIĞI İLE TAZE KORPUS LUTEUM SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ 101
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 102
KAYNAKLAR 106
EK ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
Etik Kurul Onayı ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖZ GEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skorlama sistemi 5
Tablo 2.2: PKOS tanı kriterleri 8
Tablo 3.1: Fenolik bileşik analizi için kullanılan pompa programı 40
Tablo 4.1: Çalışmadaki Gup1-Grup5 serum hormon düzeyleri..... 42
Tablo 4.2: Çalışmadaki Grup6-Grup10 serum hormon düzeyleri……...43
Tablo 4.3: Çalışmada metabolik parametrelerden glukoz ve lipit profil seviyeleri..... 49
Tablo 4.4: Nane ekstrelerinin fenolik bileşik içerikleri 52
Tablo 4.5: Fenolik bileşenlerle hormonal parametreler arasında korelasyon ilişkisi.….53
Tablo 4.6: Fenolik bileşenlerle glukoz ve lipit profil seviyeleri arasında korelasyon ilişkisi……54
Tablo 4.7: Kontrol ve Sham gruplarında histolojik bulgular 56
Tablo 4.8: Kontrol ve Sham gruplarında atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları57
Tablo 4.9: *Calamintha nepeta* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular 59
Tablo 4.10: *Calamintha nepeta* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları 61
Tablo 4.11: *Mentha longifolia* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular 63
Tablo 4.12: *Mentha longifolia* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları 64
Tablo 4.13: *Mentha suaveolens* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular 66
Tablo 4.14: *Mentha suaveolens* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları 68
Tablo 4.15: *Mentha aquatica* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular..... 70
Tablo 4.16: *Mentha aquatica* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları 72
Tablo 4.17: Overlerde subkapsüler kist varlığına göre taze korpus luteum sayısı 74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skorlama sistemi: 6
Şekil 2.2: Folikül teka ve granulosa hücrelerinin östrojen üretimindeki etkileşimi. 11
Şekil 2.3: PKOS' ta yumurtalık foliküler olgunlaşmasının sonlanması 12
Şekil 3.1: Letrozolün kimyasal yapısı.....28
Şekil 4.1: Serum FSH seviyeleri 44
Şekil 4.2: Serum LH seviyeleri 44
Şekil 4.3: Serum LH/FSH seviyeleri 45
Şekil 4.4: Serum progesteron seviyeleri 46
Şekil 4.5: Serum estradiol seviyeleri 46
Şekil 4.6: Serum testosteron seviyeleri 47
Şekil 4.7: Serum DHEA-S seviyeleri 48
Şekil 4.8: Serum glukoz seviyeleri 50
Şekil 4.9: Serum total kolesterol seviyeleri 51
Şekil 4.10: Serum trigliserit seviyeleri 51

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1: Çalışmada kullanılan deney hayvanlarından bazıları 30
Resim 3.2: USG görüntüleme işlemi 31
Resim 3.3: Normal over USG görüntüsü 31
Resim 3.4: Polikistik over USG görüntüsü 31
Resim 3.5: Sıçanların oral gavaj yoluyla beslenerek PKOS oluşturulması 32
Resim 3.6: Eksize edilen over dokusu 33
Resim 3.7: Sıçanlardan kan örneklerinin alınışı 34
Resim 3.8: Santrifüj cihazı 35
Resim 3.9: Biotek ELISA okuyucu 36
Resim 3.10: Etüv cihazı 37
Resim 3.11: Leica marka Lam Boyama/Lam Kapama Cihazı 38
Resim 3.12: Nikon ECLIPSE 80i Mikroskop 39
Resim 3.13: Shimadzu marka HPLC cihazı 40
Resim 4.1: Grup 1 Kontrol grubu: Sekonder folikül, GF: Graafian folikül, CL: Korpus luteum görünümü 58
Resim 4.2: Grup 2 Sham Grubu (PKOS): Granülosa hücrelerinde incelme ve/veya yok olma, teka hücrelerinin hiperplazisi olan subkapsüler kistlerin görünümü, CF: Kistik folikül. 58
Resim 4.3: Grup 3 *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün, GF: Graafian foliküller ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküller görünümü 62
Resim 4.4: Grup 4 *Calamintha nepeta* 400mg/kg gün, taze CL: Korpus luteuma sahip foliküllerin görünümü 62
Resim 4.5: Grup 5 *Mentha longifolia* 200mg/kg gün, PF: Primer folikül, CF: Kistik folikül, GF: Graafian ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküllerin görünümü..... 65
Resim 4.6: Grup 6 *Mentha longifolia* 400mg/kg gün, GF: Graafian ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü. 65
Resim 4.7: Grup 7 *Mentha suaveolens* 200mg/kg gün, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü. 69
Resim 4.8: Grup 8 *Mentha suaveolens* 400mg/kg gün, SF: Sekonder folikül, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü. 69

Resim 4.9: Grup 9 *Mentha aquatica* 200mg/kg gün, PF: Primer folikül, SF: Sekonder folikül, GF: Graafian folikül, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküller görünümü 73
Resim 4.10: Grup10 *Mentha aquatica* 400mg/kg gün, çok sayıda PF: Primer folikül, SF: Sekonder folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği)

AMH: Anti-müllerian Hormon

CL: Korpus Luteum

DHEA: Dihidroepi-androstenedion

DHEA-S: Dihidroepi-androstenedion sülfat

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E2: Estradiol

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

GC: Granüloza Hücresi

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

H-E: Hematoksilen Eosin

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance

HPO Ekseni: Hipotalamik Hipofizer Over Ekseni

İBS: İrritabl Barsak Sendromu

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Lüteinize edici Hormon

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü)

NIH: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

P: Progesteron

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

T: Testosteron

TG: Trigliserit

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI NANE TÜRLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de yetişen *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica* türlerinin PKOS üzerindeki etkinliğinin *in vivo* olarak araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Türkiye'de yetişen *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica* herbaları kullanılmıştır. 60 adet Albino-Wistar türü dişi sıçan 10 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna sadece %0,9 NaCl; diğer tüm gruplara ise PKOS modelini indüklemek için letrozol 21 gün boyunca uygulanmıştır. Devamında kontrol (Grup1) ve sham (Grup2) grubu hariç diğer gruplar (Grup3-Grup10), hazırlanan nane ekstrelerini 21 gün almıştır. Sonrasında serum estradiol, LH, glukoz, progesteron, total kolesterol, trigliserit, FSH, DHEA-S ve testosteron seviyeleri ölçülmüştür. Ekstrelerin fenolik bileşik içerik analizi HPLC cihazıyla yapılmıştır. Overlerden alınan kesitler hematoksilen-eosin ile boyanarak histolojik inceleme gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Grup2'de LH, progesteron, estradiol, testosteron seviyeleri, Grup1'e göre anlamlı yüksek; Grup3-Grup10'da testosteron, LH, glukoz ve trigliserit seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Estradiol ve progesteron düzeylerinde Grup2'de artma, Grup3-Grup10'da anlamlı düşme görülmüştür ($p<0,05$). Nane türlerinde rosmarinik asit, klorojenik asit ve 4-hidroksi benzoik asit bulunurken kersetin sadece *Mentha longifolia'*da saptanmıştır. Grup2'nin Grup1'e göre fazla sayıda kistik folikül içerdiği, Grup3-Grup10'da taze korpus luteum sayısında anlamlı artma ve kistik folikül sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Sıçanların letrozol ile indüklenmesiyle LH, progesteron, estradiol ve testosteron seviyelerinde artma; *Calamintha nepeta*, *Mentha longifolia*, *Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* tedavisiyle over morfolojisinde iyileşme ve toplam testosteron, LH, trigliserit ve glukoz seviyelerinde azalma saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Calamintha nepeta*, Fitoterapi, *Mentha aquatica*, *Mentha longifolia*, *Mentha suaveolens*, Polikistik Over Sendromu (PKOS)

EVALUATION OF THE EFFICACY OF SOME *MENTHA* SPECIES GROWN IN TURKEY ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS)

ABSTRACT

Aim: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women. The aim of this study is to investigate the in vivo efficacy of *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica* species grown in Turkey on PCOS.

Materials and Methods: *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica* herbs grown in Turkey were used in the study. 60 Albino-Wistar female rats were divided into 10 groups. To the control group only 0.9% NaCl; all other groups were administered letrozole for 21 days to induce the PCOS pattern. After that except for the control (Group1) and sham (Group2) group, the other groups (Group3-Group10) took the prepared mint extracts for 21 days. Then, serum estradiol, LH, glucose, progesterone, total cholesterol, triglyceride, FSH, DHEA-S and testosterone levels were measured. Phenolic compound content analysis of the extracts was made by HPLC device. Sections taken from the ovaries were stained with hematoxylin-eosin and histological examination was performed.

Results: LH, progesterone, estradiol, testosterone levels were significantly higher in Group2 compared to Group1; Testosterone, LH, glucose and triglyceride levels were found to be significantly lower in Group3-Group10 ($p<0,05$). There was an increase in estradiol and progesterone levels in Group2, a significant decrease in Group3-Group10 ($p<0,05$). While rosmarinic acid, chlorogenic acid and 4-hydroxybenzoic acid were found in mint species, quercetin was detected only in *Mentha longifolia*. It was determined that Group2 contained more cystic follicles than Group1, and a significant increase in the number of fresh corpus luteum and a significant decrease in the number of cystic follicles were found in Group3-Group10 ($p<0,05$).

Conclusion: Increased LH, progesterone, estradiol and testosterone levels by letrozole induction of rats; and after treatment with *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* and *Mentha aquatica* improved ovarian morphology and decreased total testosterone, LH, triglyceride and glucose levels.

Keywords: *Calamintha nepeta*, Phytotherapy, *Mentha aquatica*, *Mentha longifolia*, *Mentha suaveolens*, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) nöroendokrin sistem ve metabolizmada bozukluk ile seyreden, adet düzensizliği ve ovulasyonun olmaması ile karşımıza çıkan, hiperandrojenizm ve diabet, dislipidemi, insülin direnci semptomları olan endokrin bir bozukluktur (1, 2). Üreme çağındaki kadınlarda %4-12 oranında görülür ve bu çağdaki infertilitenin en sık görülen sebeplerinden biridir (3).

Polikistik over sendromunun tedavisinde clomiphene citrate, metformin, letrozole, tamoxifene ve tioglitazone gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların sıcak basması, artrit, eklem veya kas ağrısı gibi yan etkileri ve sinirlilik, ruh hali değişimleri, depresyon ve şişkinlik gibi fizyolojik ve psikolojik yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle PKOS tedavisi için yan etkisi olmayan ya da daha az olan tedavi yöntemlerin araştırılması önemli hale gelmiştir. Bu amaçla, laparoskopik over cerrahisi, akupunktur, naturopati ve fitoterapi gibi farklı tedavi arayışları önem kazanmaktadır.

Halk arasında fitoterapinin kullanımı yaygın olmasına rağmen sağlık profesyonellerin kontrolü dışında gerçekleşmektedir. Bu olayların halk arasında yaygınlaşmasının nedenleri incelendiğinde birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan önemli olanlardan birisinin bu konuda yeterince kanıta dayalı bilimsel çalışmaların yapılmamış olması olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Ayrıca, bu alanda ülkemizde geliştirilen standart bitkisel ürünlerin yok denecek kadar az olması ve bu alanda yetişmiş sağlık profesyonellerinin eksikliği önemli rol oynamaktadır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde bu konuda hem kalifiye insan gücü yetiştirilmesini hem de bu konu ile ilgili kanıta dayalı çalışmaların yapılmasını daha da önemli hale getirmektedir.

Nane tıbbi ve aromatik bir bitki olarak tarihte de günümüz modern bitkisel tıbbındaki gibi kullanılmıştır. Nane türleri halk tıbbında ve gıda endüstrilerinde sıkça kullanılmakta olup; Türkiye, İran, Hindistan, Ortadoğu, Avrupa ve Kanada da soğuk algınlığı, öksürük, sinüzit, ateş, bronşit, bulantı, kusma, hazımsızlık, bağırsak kolik ve iştahsızlık için halk tıbbında yaygın olarak kullanıldığı gibi, uçucu yağı da hijyen ve kozmetik ürünlerin bileşiminde sıklıkla yer almaktadır (4). Ayrıca jinekolojik yakınması olan hastalarda geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri, bilhassa bitkisel ürünler sıklıkla kullanılmaktadır (5). Ayrıca insanların mutlu olmalarının ve toplumun sağlıklı

bireylerden oluşmasının sonucu olarak hem psikolojik hem de ekonomik yararlar sağlaması araştırmanın beklenen etkileridir (6,7).

Yapılan literatür taramamızda, çeşitli yöntemlerle PKOS oluşturulmuş sıçanlarda bazı nane türleri ile ilgili çalışmaların olduğu görülmüştür. Ancak ülkemizde yetişmekte olan ve bu çalışmanın konusunu olan nane türlerinin PKOS tedavisinde kullanılmasıyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle Türkiye'de yetişen *Calamintha nepeta, Mentha aquatica, Mentha longifolia* ve *Mentha suaveolens*'in PKOS üzerine etkinliğinin incelenmesine karar verilmiştir.

Over dokusu reproduktif siklus boyunca yoğun bir yeniden yapılanmaya uğrar. Bu durum, korpora luteanın oluşumu ve regresyonu için önemli olduğu kadar, folikül büyümesi ve ovulasyonun gerçekleşmesi için de gereklidir. Doku yeniden yapılanması sırasında meydana gelen hücre bölünmesi, ayrışması, göçü ve adhezyonu ile ilgili faktörlerdeki değişikliklerin folikül kistlerinin oluşumuna etkisi hakkında yapılan çalışmalar olmuştur. Kistlerin gelişim sürecinde overlerde gerçekleşen doku düzeyindeki değişiklikler ise daha önce yalnızca birkaç deneysel modelde çalışılmıştır (8). Nane ekstrelerinin, uterus dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (4). Polikistik over sendromlu hastalarda anti-androjen etkisi olduğu da kanıtlanmıştır (9). Literatürde, polikistik over sendromunda, nanenin over histolojisi üzerindeki etkisini gösteren *Mentha piperita* ile yapılmış tek çalışma Abou-El-Naga ve arkadaşları (10) tarafından yapılmıştır. Diğer nane türlerinin over histolojisindeki etkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Halk arasında birçok rahatsızlıkta kullanılan *Calamintha nepeta, Mentha aquatica, Mentha longifolia* ve *Mentha suaveolens* nane türleri ile ilgili PKOS tedavisinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle; çalışmamızda bu nane türlerinin folikül kist üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasının amacı, letrozol uygulaması sonrasında PKOS oluşturulmuş sıçanlarda, *Calamintha nepeta, Mentha aquatica, Mentha longifolia* ve *Mentha suaveolens* nane türlerinin, halk arasında kullanım şekline benzeyen su ekstrelerinin, hastalık üzerindeki etkinliğinin *in vivo* olarak araştırılmasıdır. Çalışmada deney hayvanlarına uygulanan tedavi sonrasında biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik olarak meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir. Deney hayvanlarına uygulanmış olan bu yöntemde kan hormon seviyeleri, overlerde fizyolojik ve histolojik değişiklikler incelenmiştir. Bu araştırma sonucunda elde edilen verilerin, PKOS hastalığının tedavisi için geliştirilebilecek yöntemlere katkı sağlayacağı ve bu hastalıkta kullanılabilecek

geleneksel ve bitkisel tıbbi ürün geliştirilmesine öncülük edeceği düşünülmektedir. Standardize ürün olan geleneksel ve bitkisel tıbbi ürün için kanıta dayalı bilimsel çalışmaların yapılması gereklidir. Uygulanan yöntem ile olumlu sonuçların elde edilmesi durumunda kullanılan fitoterapötik ürün geliştirilmesine katkı sağlamakla birlikte faz 1 araştırmalarında kullanılmak üzere standardizasyon çalışmalarına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle bu çalışmada elde edilen sonuçlar ileriki araştırmalara ışık tutabilecek ve ilham kaynağı olacak bir araştırma niteliğindedir.

Bu yöntemle tedavide, ülkemizde yetişen bitkilerden faydalanılması, ilaç olarak kullanılacak olan bitkilerin ülkemizin topraklarında kültürünün yapılması ve gerek istihdam gerekse hammaddenin üretimi açısından ülkemiz ekonomisine büyük katkılar sağlayacaktır. Doğal olarak iyileşen hastaların normal yaşamlarına devam etmeleri ile adet düzensizliğinin bitmesi, fertilizasyonun yani doğurganlığın artması ve devamında çocuk isteyen bireylerin çocuk sahibi olmaları; insülin direncinin düzelmesiyle diyabet hastalığı ve dislipidemi oranlarının düşürülmesi bu araştırmanın beklenen yaygın sonuçlarını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

İlk olarak 1935'te Stein ve Leventhal tarafından ifade edilmiş olup hirsutizm (kadınlarda erkek tipi kıllanma), amenore, kronik anovulasyon ve infertilite, obezite ve yumurtalıklarda kist oluşumu semptomlarının birlikte görülmesi olarak tanımlanmıştır (11). PKOS teşhisi bir yumurtalık volümünün 10 mL den büyük ve her biri 9 mm den küçük olan 12 den fazla antral folikül sayısı olan ultrason tanı kriterleriyle, amenore ve hiperandrojenemi'nin birlikte olduğu sendrom olarak tarif edilmiştir (12,13).

2.1.1.Klinik Belirti ve Bulgular

• Klinik belirtiler: Kadınlarda klinikte karşımıza kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm ve metabolik bozuklukla çıkmaktadır. Sendromun klinik görünümü oligoamenore ve hiperandrojenizmin yanında obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer ve obstrüktif uyku apnesi ile karakterize edilir (14). Diğer klinik bulgular arasında non-alkolik steatohepatit, dislipidemi, depresyon ve anksiyete gibi mizaç değişiklikleri, yeme bozuklukları görülebilir (15).

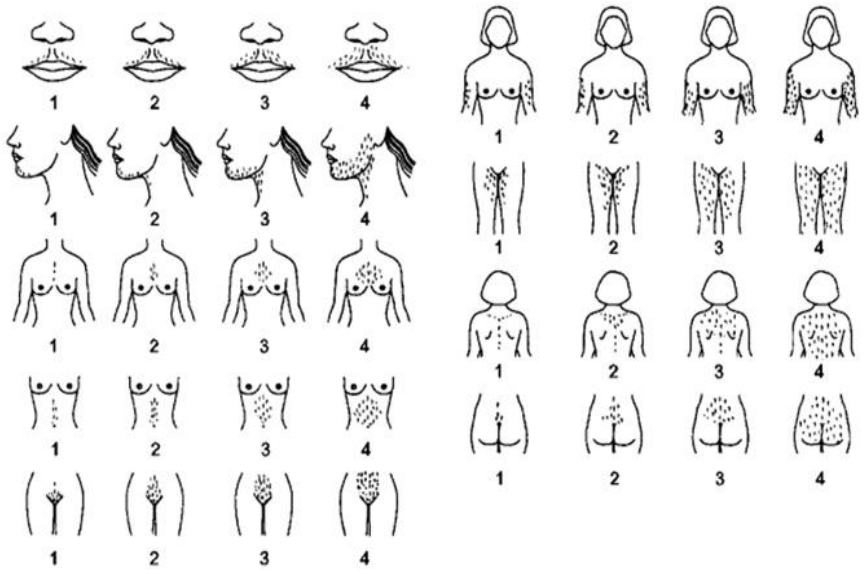
• Menstrüel düzensizlik: Adet düzensizliği karakteristik olarak peripubertede ilk adetin gecikmesi şeklinde olabilir. Düzensizlik ya bir senede dokuz kereden az adet olma-oligomenore ya da peş peşe üç ay veya daha fazla adet olmama-amenore olarak gözlemlenir. PKOS'lu kadınlarda çoğunlukla ileri yaşlarda düzenli siklüsler görülür (16).

• Hiperandrojenizm: Hiperandrojenizm veya androjen fazlalığı reproduktif (üreme) çağdaki kadınların %5-%10'unu etkileyen bir endokrin bozukluk olup %80-85 oranında PKOS kaynaklıdır (17). Klinikte akne, hirsutizm (tüylenmede artış, erkek tipi-sert ve kalın kıllanma), erkek tipi saç dökülmesi, ses kalınlaşması, kliteromegali gibi semptomlarla androjen seviyeleriyle orantılı olarak görülebilir. Bilhassa hirsutizm çene altı, dudak üstü, meme başı ve çevresi, bacak ara kısımları ve karın alt kesiminde ortaya çıkabilir (18,19). Hirsutizm değerlendirmesi Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama yöntemi ile yapılır. Bu metotta çene, üst dudak, boyun, sırtın üst kısmı, sırtın alt kısmı, göğüs, karnın üst kısmı, karnın alt kısmı, kol ve bacakların üst kısmı olmak üzere toplam

dokuz vücut bölgesinde kıl yayılımına göre 1-4 arası puanlanır, hiç yoksa 0 puan verilir, bütünde ≥8 olduğunda hirsutizm olarak ifade edilir. Maksimum skor 36 dır. 8'in altı hirsutizm yok, 8-15 hafif hirsutizm, 16-25 orta derece hirsutizm, >25 şiddetli hirsutizmdir (Tablo 2.1 ve Şekil 2.1)(20–22).

Tablo 2.1: Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skorlama sistemi (22)

Bölge	Çene altı	Üst dudak	Ön kol ve bacaklar	Sırtın üstü	Sırtın altı	Kol ve bacakların üst kısmı	Göğüs	Karın üstü	Karın Altı
Skor 1	Birkaç dağınık kıl	Dış kenarda birkaç kıl	-	Birkaç dağınık kıl	Sacral bir tutam kıl	1/4'ünden az,seyrek kıllar	Areola çevresinde kıllar	Orta hatta birkaç kıl	Orta hatta birkaç kıl
Skor 2	Küçük yoğunluklu seyrek kıllar	Dış kenarda küçük bir bıyık	-	Birkaç dağınık kıldan fazla	Sacral bir tutam kıl laterale uzanıyor	1/4'den fazla	Orta hat ve areola çevresinde kıllar	Orta hatta, daha fazla	Orta hatta çizgi şeklinde kıllar
Skor 3	Tümünü kaplamış, hafif	Dış kenar boşluğunun yarısına kadar uzanan bıyık	-	Tümünü kaplamış, hafif	3/4'ünü kaplamış	Tümünü kaplamış, hafif	Areola çevresi ve orta hattın ¾ ünü kaplayan kıllar	1/2'sini kaplamış	Orta hatta band şeklinde kıllar
Skor 4	Tümünü kaplamış, yoğun	Orta hatta uzanan bıyık	Tümünü kaplamış, yoğun	Tümünü kaplamış, yoğun	Tamamen kaplı	Tümünü kaplamış, yoğun	Tamamen kaplayan kıllar	Tamamen kaplı	Ters V şekilli büyüme



Şekil 2.1: Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skorlama sistemi: Dokuz vücut bölgesinin her biri sıfırdan (terminal kılların yokluğu) dörde (yaygın tümünü kaplayan kıl) kadar derecelendirilir ve her kısımdaki sayılar toplanır (21).

2.1.2.Ultrasonografi

Polikistik over sendromunda ultrasonografi (USG) ilk defa J. Adams tarafından stromada kalınlaşma ve yumurtalık çevresinde eşit olarak dağılmış polikistik patern veya daha az olarak görünen 2-18 mm çapındaki >10 çoklu küçük kistlerin varlığı ile 1985 yılında tarif edilirken overlerin boyutu normalden büyük olarak ifade edilmiştir (23). PKOS tanı kriterleri 1990 yılındaki Amerika Birleşik Devletleri (ABD)Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerine 2003 yılında USG görüntüleri ilave edilmesiyle Rotterdam kriterleri şeklinde açıklanmıştır. PKOS tanısı sadece USG görüntüsüyle değil, Rotterdam kriterleri olarak bilinen oligo-anovulasyon, biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm bulguları ve USG'de polikistik over görüntüsü kriterlerinden ikisini karşılaması ile konulmaktadır. Overlerde polikistik görüntüsü veren PKOS harici hastalıklarda göz ardı edilmemeli, ayırıcı tanıda dikkatli değerlendirilmelidir.

Polikistik over sendromunda ultrason bulgularına göre her overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül varlığı ve/veya over hacminde artış (10 mililitre ve/veya üzerinde) tanı kriteri olarak ifade edilmekte ve PKOS overin polikistik yapıda olması ve hacminde artma ile nitelendirilmektedir (24).

2.1.3.Biyokimyasal Bulgular

• **Hiperandrojenemi:** Polikistik over sendromunda biyokimyasal bozukluk birinci olarak Folikül uyarıcı hormon (FSH)'nın azalması Lüteinize edici hormon (LH)'ın artması şeklinde görülür (16). Kan dolaşımındaki androjen düzeylerinin yükselmesi androjen fazlalığının ölçüsü olarak düşünülmektedir. Androjen fazlalığının değerlendirilmesinde toplam testosteron ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) miktarlarına bakılır, bu değerlerde bir miktar yükselme görülebilir. Ancak 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazili hastalarda PKOS'lu hastalara göre biraz daha yüksek olabilir. Bu da bize ayırıcı tanıda destek olmaktadır (24).

• **Metabolik Sendrom:** Metabolik sendrom; hipertansiyon, insulin direnci, kan glukoz seviyelerinde yükseklik, diyabet, serum lipitlerinde bozukluk, ateroskleroz, obezite ve abdominal yağ birikimi gibi birçok kardiyovasküler risk unsurlarının bir arada bulunduğu metabolik bir hastalıktır. Patogenezinde insülin direnci ve hipergliseminin ana rol oynadığı metabolik sendromda hipofiz yoluyla overler direk veya dolaylı yoldan etkilenerek androjen salgılanması uyarılır. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde düşme ve trigliseritlerde artış gibi serum lipitlerinde değişiklik görülebilir. PKOS'ta henüz ilk tanı koyarken dahi bu bulgulardan birkaç tanesi bir arada olabilir. PKOS'lu kadınların %46'sında metabolik sendrom mevcuttur (25–27).

Polikistik over sendrom'lu hastaların ortalama %70'inde anormal serum lipit miktarları görülmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit düzeylerinde yükselme, HDL kolesterol düzeyinde ise azalma tespit edilir. Genel nüfusla karşılaştırıldığında PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

2.1.4.Polikistik Over Morfolojisi

Anti-Müllerian hormon (AMH) yumurtalık foliküllerinin granüloza hücreleri (GC) tarafından üretilir. PKOS'ta AMH serum seviyelerinde artış, bilhassa yumurtalık folikülünde bolluk ile ilişkili en bariz bir endokrin anormalliktir. PKOS hastalarının yumurtalıklarında pre-antral ve küçük antral foliküller ve granuloza hücreleri çok sayıda AMH ürettiği için serum AMH konsantrasyonları artmış gibi görünmektedir. USG'de yumurtalık başına folikül sayısı ve over volümü birbirleriyle ilgilidir. Yumurtalık başına folikül sayısı için yumurtalık başına ≥25 folikül ve over volümü ≥10 mL seviyesinde olması tavsiye edilmektedir. Ancak bu seviyelerin daha çok ispatlanması ve folikül sayma

tekniklerinin belli bir standardizasyonda olması gerekmektedir. Ayrıca önemli olan bir noktada, etnik köken, yaş ve ırk açısından çeşitli nüfus gruplarında bu seviyelerin uygun olması gerektiğidir (15).

Polikistik over morfolojisi, merkezi tekal-stromal hacimde büyüme ve yumurtalık korteksini çevreleyen çok sayıda preovulatuar folikül varlığı ile nitelenmiştir (28).

2.1.5.Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanısı koymak için, tüm dünyada bu konu üzerine çalışan PKOS grupları tarafından, hiperandrojenizm, kistik yapıdaki overler ve metabolik bozukluklar ile bazı dışlanma kriterleri değerlendirilerek, farklı tanı kriterleri tavsiye edilmiştir. Bu kriterler ilk olarak 1990 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health- NIH) / ABD Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development- NICHD) ve 2006 yılında Androjen Fazlalığı Derneği (Androgen Excess-AES) tarafından tanımlanan PKOS kriterleri ve ayrıca 2003 yılında Rotterdam'da Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE)/ Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine-ASRM) tarafından açıklanan Rotterdam kriterleri de klinisyenler tarafından PKOS tanısı koymak için kullanılmaktadır (29).

Tablo 2.2: PKOS tanı kriterleri (29)

NIH/NICHD kriterleri (1990)
1. Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm (Klinikte hirsutizm olarak karşımıza çıkmaktadır).
2. Oligo veya kronik anovulasyon
*Hasta her iki kriteri de sağlamaktadır.
ESHRE/ ASRM Rotterdam Kriterleri (2003)
3 Oligo veya kronik anovulasyon
4 Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm
5 Polikistik Overler (USG'de)
*Hasta üç kriterden ikisini sağlamaktadır.
AES Kriterleri (2006)
1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Oligo-anovulasyon ve/veya Polikistik Overler
*Hasta her iki kriteri de sağlamaktadır

Son olarak uluslararası PKOS araştırma grubu 2012 yılında hekimler ve hastalar nezdinde karmaşaya meydan vermemek için Rotterdam kriterlerinin uygulanmasını kabul etmiştir. Ayrıca, PKOS tanısı oligo/anovulasyona ve/veya androjen yüksekliğine yol açan tiroid hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi, prolaktin yüksekliği ve fazla androjen salgılanması gibi hastalıkların saf dışı bırakılmasıyla konulabilir (16).

2.1.6.Epidemiyoloji

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. PKOS'un prevelansı tanı kriterlerine göre değişkenlik gösterir. NIH kriterlerine göre % 6, Rotterdam kriterleri %10 ve AE-PCOS Derneği kriterlerine göre % 10 tespit edilmiştir. Genel prevalans oranları Rotterdam ve AE-PCOS Derneği kriterlerine göre benzer, NIH kriterlerine göre iki kez daha yüksek bulunmuştur. Bölgesel farklılıklar da tanı ve tedavinin geliştirilmesinde önem verilmesi gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da oligo-anovulasyonun, Asya'da ise hirsutizm ve hiperandrojeneminin ender olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre, başka coğrafi bölgelerde farklı tanı kriterleri ve tedavi seçimleri kabullenilebilir (14).

2.1.7.Etiyoloji

Genetik, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve beslenmenin hastalık oluşumu üzerinde etkisi olmakla birlikte etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın nasıl oluştuğunu anlayabilmek için insan ve deney hayvanları ile yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Hipotalamik hipofizer over (HPO) eksenindeki birincil kusurlar klasik PKOS'a ve HPO ekseni dışındaki etmenler ikincil PKOS'a yol açabileceği düşünüldüğünden PKOS birincil (primer) ve ikincil (sekonder) olarak sınıflandırılmıştır. Primer PKOS'ta HPO ekseni fonksiyonunun bozulmasıyla fonksiyonel yumurtalık hiperandrojenizmi görülür. HPO ekseni fonksiyonunun bozulması dışındaki güzel tanımlanmış sebeplere bağlı olarak görülen PKOS sekonder PKOS olarak adlandırılır. Hipofiz kaynaklı prolaktinoma, hiperprolaktinemi, Adrenokortikotropik Hormon salgılayan tümör, akromegali, cushing sendromu, 21-hidroksilaz eksikliği; tiroid kaynaklı hipotiroidi, otoimmün tiroidit; metabolik kaynaklı obezite ve lipodistrofi sendromları; adrenal (Böbrek üstü bezi) kaynaklı androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu; yumurtalık kaynaklı androjen salgılayan tümörler; antiepileptikler, anti-androjenler ve valproik asit gibi ilaçların

kullanımı sekonder PKOS'a örnek verilebilir (30).

Polikistik over sendromu, aynı zamanda, etiyolojik olarak açıklığa kavuşturulmuş başka androjen fazlalığı veya yumurtlama bozukluklarının ayırıcı tanısında kullanılan bir dışlama teşhisidir (31).

2.1.8.Patogenez

Polikistik over sendromu ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen altta yatan kesin patofizyolojik mekanizma hala tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte fizyolojik gelişimin açıklanması patofizyolojik mekanizmayı anlamamıza yardımcı olabilir.

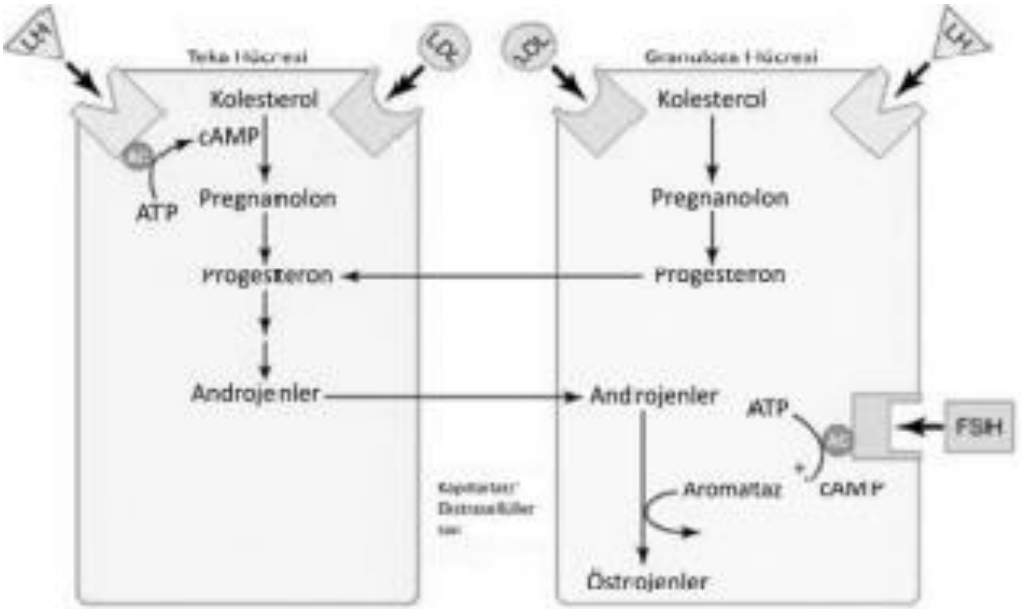
Kadın hormonal sistemi üç bölümden oluşur:

1. Hipotalamus: Buradan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanır.

2. Ön hipofiz: GnRH ön hipofize gelerek GnRH 'a cevap olarak hipofiz ön lobundan FSH ve LH salgılanır.

3. Ovaryum: Ön hipofizden salınan FSH ve LH'a cevap olarak ovaryumdan östrojen ve progesteron salgılanır.

Kadınlarda aylık adet döngüleri sırasında FSH ve LH şekil 2.3'te gösterildiği gibi artar ve azalır ve bunlara bağlı olarak yumurtalık hücresi gelişerek primordial folikülden (tek katlı granuloza hücreleri ile çevrili ovum) sekonder folikül, tersiyer folikül ve Graafian foliküle doğru gelişir. Olgunlaşan folikülde teka hücrelerinin gelişmesi sonucunda LH teka hücrelerini uyarır ve androjen (androstenedion) yapımı meydana gelir. FSH'ın granüloza hücrelerini uyarmasıyla androstenedion, aromataz enziminin aktive olmasıyla, östrojene çevrilir (Şekil 2.2) (32)



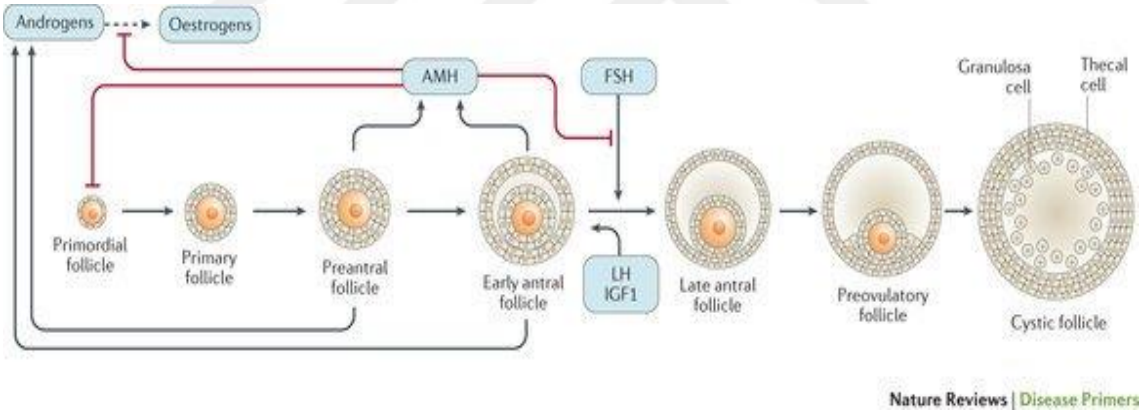
Şekil 2.2: Folikül teka ve granulosa hücrelerinin östrojen üretimindeki etkileşimi. cAMP: siklik AMP, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ATP: Adenozin trifosfat (32)

Doğumda yumurtalıklarda 2 000 000 folikül bulunmaktadır. Bebeklik, çocukluk ve ergenlik boyunca devam eden süre zarfında bu primordial foliküller giderek azalır, primordial havuzdan dışarı çıkar ve folikülogenez başlar. Her bir primordial folikülün olgunlaşma, östrojen salgılama ve yumurtlama potansiyeli vardır. Ancak, ergenliğe kadar, FSH ve LH serum konsantrasyonları, yumurtlamanın öncesinde foliküler gelişimi uyaramayacak kadar düşük seviyededir. Yetişkin bir kadının üreme çağında her ay gelişen 400-500 primordial folikülden adet döngüsünde bir adet yumurta olgunlaşırken geri kalanlar atreziye uğrar. Adet döngülerinin başlamasıyla hipofizden FSH salgılanması artar ve folikülleri atreziden kurtarıp olgunlaşmaya doğru devam eden bir sürece götürür. Her adet döneminde böyle bir folikül baskın (dominant) hale gelip östrojen salgılayıp yumurtalama gerçekleşirken diğer foliküller atrezik durumda olur. Dominant folikülün tercihi ovaryum granuloza ve teka hücrelerindeki FSH ve LH'a verilen cevaba bağlı olarak meydana gelir (32,33).

Üreme çağında vasküler endoteliyal growth faktör (VEGF) yumurtalık foliküllerinin ve korpus luteumun büyümesinde ve gelişmesinde, fallop tüplerinin lümen epitelinde vasküler geçirgenliğini artırarak ve sekresyonları düzenleyerek, dikkate değer şekilde görev alır. Yeni kılcal damarların çoğalması sayesinde foliküler büyüme ve

korpus luteumun gelişimi meydana gelir. Ayrıca VEGF üreme sistemindeki aylık adet döngüsündeki kan damarlarının büyümesinde de rol oynar. Dominant folikülün seçimi, bu vasküler kaynağın farklı oluşumuna bağlı olabilir. Foliküler VEGF ile foliküler progesteron ve LH seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardır (34).

Ovulasyondan sonra, yırtılmış folikülden arta kalan hücreler korpus luteumu oluşturur. Korpus luteum, progesteron üretiminin ana kaynağıdır ve gebeliğin başarılı bir şekilde devamında hayati fonksiyona sahiptir. Progesteron korpus luteumun kanlanmasını geliştirir. Luteal fonksiyonlar yetersizse luteal vaskülarizasyon da yetersiz olabilir. Korpus luteumdan salgılanan östrojen, progesteron ve inhibin hormonu geri bildirim etkisiyle FSH ve LH'ın düşük dozda salgılanmasına sebep olur. Bu da korpus luteumun bozulmasını meydana getirir. Luteolizden sonra korpus luteum tamamen kaybolarak geriye hyalin skar gibi corpus albicans dediğimiz yapı kalır. Onikinci günün nihayetinde mensturasyonun başlaması korpus luteumun kaybolması östrojen ve progesteronun azalmasıyla meydana gelir (32,34)



Şekil 2.3: PKOS' ta yumurtalık foliküler olgunlaşmasının sonlanması (28)

Polikistik over sendromlu kadınlarda anovülasyon, erken antral evrede folikül büyümesinin sona ermesiyle nitelendirilir (28).

Polikistik over sendromlu hastalarda sendromun oluşmasında hangi mekanizma hangi noktadan etkiliyor bununla ilgili net bir ifade bulunmamakla birlikte, beslenme ve hayat tarzının aralarında yer aldığı faktörlerin etkisiyle, androgen sentez aşamalarında disfonksiyon patogenezden sorumlu görülmektedir. Bununla ilgili bazı teoriler kabul edilmiştir:

- İnsülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açan insülin salgı bozukluğu

- LH fonksiyonunda artış
- Hiperandrojenemiye sebep olan androjen sentezinde bozukluk
- Hiperandrojenemi nedeni olan adrenal kortizol disfonksiyonu (35)

• **İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:** İnsan vücudunda bulunan hücrelerin insüline doğru tepki verememesi ve kandaki glukozu kullanamaması sonucunda glukoza cevabın azalması insülin direncidir. İnsülin direnci neticesinde kanda glukoz düzeyi artmaktadır. Karaciğerde glukoz üretimi artarken kas ve yağ dokusuna glukozun geçememesi neticesinde kanda glukoz artar. Bu artışı düzenleyebilmek amacıyla pankreas insülin salınımını artırarak hiperinsülinemi oluşturur ve insülin direnci gelişmesiyle akantozis nigrikans ve ovaryan hiperandrojenizm gibi klinik bulgular görülebilir. Ayrıca hiperinsülinemi seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) karaciğerdeki sentezini azaltarak hiperandrojenizm oluşturur. Östrojen SHBG seviyesini yükseltirken; androjen, insülin direnciyle birlikte olan hiperinsülinemi ve hipotiroidizm ise baskılamaktadır (18). PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak insülin direnci yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi etkisiyle, yumurtalık reseptörleri uyarılıp LH aktivitesi ve dolaylı yoldan LH genliği artırılarak, PKOS'ta androjen üretimi artırılmaktadır (35,36).

• **Hipotalamik hipofizer over ekseninde bozukluk sonucu LH'ın artışı:** Hipotalamus bezinden vuruşlu salgınan GnRH, ön hipofizden pulsatil olarak FSH ve LH salınımını meydana getirir. GnRH'nın vuruşlu olarak salgılanmasında etkili olanın GnRH'nın sıklığı ve genliği olduğu düşünülmektedir. Yumurtlama döngüsündeki, foliküler faz sırasında GnRH atımlarında artış, LH pik yapmadan önce LH sentezini oluştururken, ovulasyonun akabinde FSH sentezini kuvvetlendirmek için luteal steroidler GnRH atımlarını yavaşlatır. Ve böylece HPO ekseninde negatif feed back etkiyle FSH ve LH salınımı düzenlenerek folikül olgunlaşmaya doğru gider (35,36).

Polikistik over sendromunda FSH ve LH arasında regülasyon bozukluğu bulunmaktadır. LH'ın artmasıyla androjen üretimi bilhassa androstenedion miktarı artmakta ve bunun neticesinde perifer dokularda testosterona dönüşüm artmaktadır. FSH'ın görevi granüloza hücrelerini uyararak androstenedionu estrona dönüştürmektir (37). PKOS'lu hastalarda normal adet siklüsündeki gibi FSH ve LH sekresyonu yoktur. Düşük FSH sekresyonu ve orantısız yüksek LH sekresyonu mevcuttur. Bunlar bize gonadotropin sekresyonunun hipotalamik fonksiyonel bir bozukluğun kronik anovulasyon ve steroidogenezdeki anormallik ile alakalı nedenleri olabileceğini

göstermektedir (38).

• **Androjen sentezinde bozukluk:** Androjen sentez bozukluğunun PKOS'ta hiperandrojenemiye yol açmasının gonadotropin kaynaklı ya da overyan kaynaklı olduğu kesinlik kazanmamıştır. LH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF1) aşırı salgılanması, hiperandrojenizm meydana getirerek foliküler olgunlaşmanın sonlanmasına sebep olur. Aromataz enzim eksikliği ya da çeşitli nedenlerle inhibe olması sonucunda meydana gelen enzim yetersizliği de granuloza hücrelerinde androjenin östrojene dönüşümünü etkileyerek androjen artışına yol açar. Bunlardan başka, PKOS'taki yüksek AMH düzeyleri, FSH etkisini bloke ederek, hiperandrojenizm oluşturur ve daha çok primordial folikül alımını engeller (28).

• **Adrenal kortizol disfonksiyonu:** Polikistik over sendromunda patofizyolojik açıdan steroid sentez bozukluğunun esas olarak mekanizması henüz açıklığa kavuşmamakla birlikte, yumurtalık androjen üretimindeki yükselme, temelde, foliküler teka hücreleri tarafından androjen sentezinin arttırılması nedeniyledir. PKOS'lu hastalardaki teka hücrelerinin sağlıklı kişilerin teka hücrelerinden LH ve insüline daha hassas olduğu tespit edilmiştir. Bu da overlerde androjen salgılanmasını uyarır. Ayrıca hiperinsülinemi SHBG'nin karaciğerdeki sentezinin azalmasına ve SHBG'nin bağladığı serbest testosteronun artmasına sebep olarak hiperandrojenizm oluşturur. Hiperandrojenizmin esas kaynağı overler olmasına karşın %20-%30 oranında adrenokortikal fonksiyon bozukluğu sebepli androjen fazlalığı görülebilir. Hiperandrojenizm (öncelikle testosterone ve dihidrotestosteronda artma) sonuç olarak hirsutizme yol açabilir (28).

2.1.9.Tedavi

Sendromun tüm semptomları bilinmesine rağmen kesin etyolojisi tam olarak anlaşılamadığından dolayı tedavide patoloji ortadan kaldırılamayıp, yalnızca semptomların azaltılması veya yok edilmesine gidilmektedir (30). Bu amaçla:

• **Yaşam tarzı düzenlenmesi:** Polikistik over sendromu hastalarının yüksek bir obezite prevalansına sahip olduğu bilinmektedir. Obezite KVH için tek başına bir risk unsuru olduğundan PKOS'ta göz ardı edilmemelidir. PKOS'lu obez hastalarda diyet, kilo kaybı, fiziksel aktivite önerilmektedir. Yaşam tarzı düzenlenmesi (diyet, fiziksel aktivite ve kilo kaybı) insülin direnci ve hiperandrojenizmi tedavide daha efektif bulunmuştur. Kilo kaybı ve doğru beslenme PKOS'lu hastalarda oldukça sık görülen KVH riski

açısından çok önemlidir. Bu yüzden yaşam tarzı düzenlenmesi tedavide ilk aşama olarak görülmelidir (18,39,40).

• **Kombine oral kontraseptif:** Polikistik over sendromu hastalarında hirsutizm, akne, mensturasyon düzensizliklerini düzeltmek amacıyla kombine oral kontraseptif (KOK) kullanılır. KOK hipofizden gonadotropin salgılanmasını inhibe ederek overlerde androjen üretilmesini azaltır ve SHBG'i uyararak da dolaşımdaki serbest testosteron miktarını azaltır. Akne ve hirsutizm gibi dermatolojik bulgular için de KOK çok etkili bulunmuştur (25). Bu sebeple hirsutizmin farmakolojik tedavisi için, oral kombine östrojen-progestin kontraseptifler tavsiye edilir, yanıt yetersiz ise 6 ay sonra bir anti-androjen eklenebilir. Hirsutizm tedavisinde yeterli miktar kontraseptif kullanılmadan önce anti-androjen monoterapisi önerilmez, insülin düşürücü ilaçların kullanılması tavsiye edilmez. Ayrıca Hirsutizmde bütün farmakolojik tedaviler için ilaçta veya dozunda değişiklik olmadan veya yeni bir ilaç eklemeden önce hastanın cevabını değerlendirebilmek açısından en az 6 aylık kontraseptif kullanımı önerilmektedir (18).

• **İnsülin duyarlılığının artırılması:** İnsülin direnci ve obezitesi olan PKOS'lu hastalarda insülin direncini ve androjen üretimini azalttığı için ilk olarak diyet, fiziksel aktivite ve kilo kaybı ile beraber yaşam tarzı düzenlenmesi yapılmalıdır (20). Artmış insülin seviyelerini düşürme ve insülin ile uyarılmış olan over androjen sentezinin ve teka hücrelerinin çoğalmasının önüne geçilmesi için metformin kullanımı önerilmektedir (25).

Yaşam tarzı değişikliği; diyet ve fiziksel aktivite yapmasına karşın kilo veremeyen, morbid obez yani vücut kitle indeksi 40 üzerinde olan vakalarda bariatrik cerrahi tavsiye edilmektedir (41).

Günümüzde PKOS tedavi protokollerinde kullanılan ilaçların yan etkileri olduğundan dolayı, laparoskopik over cerrahisi, akupunktur, naturopati ve bitkisel ilaç gibi farklı tedavi arayışları önem kazanmaktadır (8,42). PKOS hastalığının tedavisinde bitkisel ilaç olarak tıbbi bitkiler kullanılmaktadır. Yaptığımız literatür araştırmasında PKOS üzerinde tıbbi bitkiler ile ilgili birçok çalışma yapıldığı görülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda Black cohosh-karayılan otu (*Cimicifuga racemosa*), fındık tohumu (*Corylus avellana* L.), Kore kırmızı ginsengi (*Panax ginseng*i), Coconut tree flower (*Cocus nucifera* flower), Chamomile-papatya alkol ekstraktının PKOS tedavisinde kullanılabilecek bitkiler olduğu rapor edilmiştir (43,44).

Polikistik over sendromunun, insülin direnci, obezite ve lipid metabolizması bozuklukları ve infertilite ile ilişkisinden dolayı insülin direncinin tedavi edilmesi

kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir. Literatürde *Trigonella foenum-graceum* L (çemen otu) özünün kan şekerini düşürmede kullanıldığı rapor edilmesinden dolayı, PKOS tedavisi için 2013 yılında yapılan bir çalışmada PKOS'lu oligo-anovulatuar 58 kadın rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup1 çemen otunun hidroalkol ekstresi-metformin artı çemen tohumu özü (n=30) ve Grup 2 plasebo artı metformin (n=28) karşılaştırılmıştır. Grup 1'de çemen otu ekstresi günde 2 × 500 mg dozunda ve ayrıca grup 2'de plasebo kapsülleri (525 mg) laktoz tozu ile doldurulmuş olarak uygulanmıştır. Gruplar PKOS'lu oligo-anovulatuar kadınlara rastgele olarak oluşturulmuştur. 8 haftalık bir tedavi süresi içinde tedaviden önce ve 4 haftalık ara ile değerlendirilmiş, menstrüel bozukluk ve metabolik parametreler (insülin direnci belirteçleri ve hormonal parametreler) ölçülmüştür. İnsülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) neticesinde, insülin direnci, iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenememiştir. Grup 1'de USG'de polikistik görünen yumurtalıklarda kistlerde önemli azalma ve adet döngüsünde iyileşme tespit edilmiştir (45). Yine 2015 yılında Swaroop ve arkadaşları (46), PKOS teşhisi konan 50 premenopozal kadında, *Trigonella foenum-graecum* tohum ekstresi (Furocyst) her biri 500 mg'lık 2 kapsül, 3 ardışık ay boyunca kullanılarak yaptıkları çalışmanın sonucunda, çemen otu özütünün hem yumurtalık hacminde hem de yumurtalık kist sayısında önemli azalmaya neden olduğunu saptamışlardır.

Tarçın *(Cinnamonum zeylanicum)* ekstresinin in vivo olarak yapılan bir çalışmada insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada PKOS'lu onbeş kadına 8 hafta boyunca günlük oral tarçın (günde üç kez 333 mg tarçın özü içeren bir kapsül) ve plasebo (günde 3 kez 1 kapsül) randomize edilerek verilmiştir. Tedavi bitiminde 12 saat açlık sonrasında oral glukoz tolerans testleri (OGTT) kullanılarak kan glukozu ve serum insülini için venöz kan örnekleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda alınmıştır. Başlangıçtaki temel insülin duyarlılığı indeksleri ile karşılaştırılmış, tarçın grubunda insülin direncinde anlamlı düşüşler gözlemlenirken plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gözlemlenmemiştir (47).

Polikistik over sendromu hastası yirmi beş kadına hormonal dengenin sağlanması ve menstrüel disfonksiyonu düzenlemek amacıyla 1 ay boyunca günde iki kez *Origanum majorana* (mercanköşk) çayı (n=14) ve plasebo çayının (n=11) infüzyon şeklinde, günde 250 ml hacimli iki bardak, şekersiz olarak, aç karnına içmelerinin söylendiği bir çalışmada sonuçlar karşılaştırılmıştır. Mercanköşk çayı her birinde 1,3-1,5 gram (g) bitki

ve plasebo (*Origanum syriacum* L.) 0,2 g olacak şekilde çay poşetleri hazırlanmıştır. Başlangıçta ve çalışmanın sonucunda analizler yapılmıştır. Mercanköşk çayı verilenlerde dihidro epiandrosterone-sulphate (DHEA-S) seviyesi anlamlı bir şekilde düşme gösterirken, açlık insülinini önemli ölçüde azalttığı fakat plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (48).

"Thuja occidentalis L. ve aktif bileşiği α-thujone: Osteoporoza neden olmadan polikistik over sendromunun tedavisinde umut verici etkiler" başlıklı Akkol ve arkadaşlarının (7), letrozol ile oluşturulan PKOS'lu sıçanlara 21 gün boyunca *Thuja occidentalis* uçucu yağı ve α-thujone uyguladıkları bir çalışmada; *Thuja occidentalis* uçucu yağı (500 mg/kg/gün), α-thujone (5 mg/kg/gün) oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. 21 günün sonunda, sıçanlar sakrifiye edilmiş, serum gonadotropin, steroid, serum lipit, leptin ve glukoz düzeyleri ve antioksidan aktiviteleri analiz edilmiştir. Sonuçta; *Thuja occidentalis* ve α-thujone uygulanan gruplarda estradiol ve progesteron düzeylerinin önemli ölçüde arttığı, LH ve testosteron düzeylerininse azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada plazma LDL, leptin ve glukoz konsantrasyonları da *Thuja occidentalis* ve α-thujone gruplarında kontrol grubuna kıyasla kayda değer şekilde azaldığı görülmüştür. *Thuja occidentalis* uçucu yağı ve aktif bileşeni α-thujonenin, osteoporozu indüklemeden PKOS tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Grant'ın "Nane Bitki Çayı Polikistik Over Sendromunda Önemli Anti-androjen Etkilerine Sahiptir. Rasgele Kontrollü Bir Deneme" başlıklı, 2010 yılında yaptığı araştırmasında kırk iki gönüllü PKOS'lu kadına, 1 ay boyunca, günde iki kez nane çayı (*Mentha spicata*) verilerek 21 kişilik iki gruba randomize edilmiştir. Gruplardan standart içerikli kuru çay yaprağı ihtiva eden bitki çay poşetlerinden günde iki fincan çay içmeleri istenerek bitki çayı alan grup plasebo grup ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 0. 15. ve 30. günlerde serum androjen ve gonadotropin hormon seviyeleri analiz edilmiş ayrıca kıllanma derecesi de Ferriman-Galwey skoru ile klinik olarak derecelendirilmiştir. 42 hastadan 41'inin tamamladığı bu çalışmada nane çayı grubunda 30 günlük süre zarfında serbest ve toplam testosteron düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, LH ve FSH seviyelerinin arttığı; kişinin bildirdiği hirsutizm derecesinin azaldığı, ancak nesnel olarak derecelendirilen puanla ilgili olmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan *Mentha spicata* nane türünün anti-androjen özelliklere sahip olduğu ortaya konulmuştur (9).

"Dişi albino sıçanda Mentha piperita'nın (nane) Letrozole bağlı polikistik over sendromu üzerindeki potansiyel etkileri" konulu 2015 yılında Abou-El-Naga ve

arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada, dişi sıçanlarda oluşturulan PKOS tedavisi için, başka bir nane türü olan *Mentha piperita* çayı kullanılmıştır. Nane bitki çayları, yaklaşık 10 g (40 g/l) kurutulmuş yaprak üzerine 250 ml (1 su bardağı) kaynar su dökülerek ve 5-10 dakika demlendirilerek, günlük olarak hazırlanmıştır. Çalışmada serum hormon düzeyleri ve yumurtalık ve uterusta histolojik değişiklikler incelenmiştir. Bu çalışma sonunda, sıçanlar sakrifiye edilmiş, uterus ve yumurtalıklar alınarak tartılmıştır. PKOS'lu dişilerin serum testosteronu, östrojen, LH ve FSH aktivitesinde belirgin değişiklikler gösterdiği ortaya konulmuştur. PKOS grubunda, azalmış granüloza tabakası, atretik foliküller ve az sayıda korpora lutesi olan over kistleri saptanmış, *Mentha piperita* nane türünün PKOS tedavisinde iyi bir potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir. Fitoterapide *Mentha Piperita'*nın sentetik ilaçlardan daha düşük toksisite ve yan etkilere sahip olduğunun düşünülmesinden dolayı sıklıkla çeşitli tıbbi tedavilerde kullanılmaktadır. Bu nedenle, nane türleri (*Mentha sp*) infertilite ve PKOS gibi kadın hastalıklarında tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir. Sonuç olarak, antioksidan aktiviteye sahip olan nanenin, PKOS tedavisinde geleneksel tamamlayıcı tıp tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (10).

2.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN BİTKİLERLE İLGİLİ BOTANİK BİLGİLER

Dünya genel olarak bitki yelpazesi bakımından değerlendirildiğinde 37 bitki coğrafya bölgesine (flora) ayrılmıştır. Türkiye, pek çok benzersiz niteliklerden dolayı zengin floraya haizdir. Bu flora Asya, Avrupa ve Afrika kıtaları arasında, Avrupa-Sibirya, Akdeniz ve İran-Turan flora bölgelerinde aynı sınırlar içerisinde birleşmektedir (49). Her bir floranın kendine ait zenginliği ve farklılığı üç bölgenin kesiştiği noktalarda artış göstermektedir. Üç farklı iklime sahip olmak, ülkemizin tüm bölgelerinde yükseklikler ve bununla ilgili gelişen yeryüzü şekilleri ve çevre şartları, ayrı anakayaya ait bitkiler oluşan zenginlik ve çeşitlilik birçok bitkinin gen merkezi olması floranın zenginleşmesine imkan sağlamıştır (50,51).

Türkiye Florası; 167 familya, 1321 cins, 10036 tür, 11707 damarlı bitki taksonunu (alttür, varyete, hibrid) kapsamaktadır. Bu taksonların 3649'u (%31,82) endemiktir (51).

2.2.1.Lamiaceae Ailesi

Lamiaceae (Labiatae) ailesi insanlık tarihinde ilk çağlardan günümüze kadar tıbbi amaçlarla kullanılan en önemli bitki ailelerinden biridir. Lamiaceae ailesinin Anadolu'da ilaç yerine kullanımına ilişkin en eski yazılı belgeler, Dioscorides'in De Materia Medica'da adlı çalışmasında 107 Lamiaceae üyesinin tıbbi yararlanılmasından bahsedilmiştir (52). Birçok kıymetli tıbbi bitki içeren Lamiaceae ailesinde 236 cins ve 6900-7200 tür mevcuttur (53).

Lamiaceae (Ballıbabagiller) ailesi Türkiye'de 45 cins, 546 tür ve diğer alt birimlerle birlikte toplam 730 takson ile bu familyanın mühim bir gen merkezi konumundadır. Lamiaceae ailesinde en büyük cins *Salvia* L. (945 tür), *Scutellaria* L. (360 tür), *Stachys* L. (300 tür), *Plectranthus* L'Hér'dir. (300 tür), *Hyptis* Jacq. (280 tür), *Teucrium* (250 tür), *Vitex* L. (250 tür), *Thymus* L. (220 tür) ve *Nepeta* L. (200 tür) dir (52). Türkiye'nin, dünyadaki tüm Lamiaceae üyelerinin yaklaşık %10'una sahip olduğu onaylanmaktadır. Endemizm oranı olan %44.2 ile, Türkiye'nin takson sayısına göre en zengin üçüncü familyasıdır (53,54).

En kapsamlı etnomedikal çalışmalarından olan "Türkiye'de Bitkilerle Tedavi" adlı çalışmasında Baytop, Lamiaceae familyasına ait 74 taksonun tıbbi kullanımına değinmiş, en sık Salvia, Sideritis ve Origanum cinslerinin kullanıldığını ifade etmiştir (56). Lamiaceae ailesinde toplam 52 takson; EMA (2012); PDR (2014) gibi çeşitli farmakopelerde tıbbi ilaç olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır (52).

•Geleneksel kullanımı: Lamiaceae bitkilerinden nane (Mentha), biberiye (*Rosmarinus officinalis*), adaçayı (*Salvia officinalis*), lavanta (*Lavandula angustifolia*), kekik (*Thymus vulgaris*), mercanköşk/kekik (*Origanum hirtum*), oğulotu (*Melissa officinalis*) kokulu ve aromatik bitkilerin başlıcalarındandır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geleneksel ve tıbbi amaçlı bu bitkilerin hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde (proflaxi) kullanımı daha fazla dikkate değer görülmekte ve tavsiye edilmektedir (55). Ayrıca geleneksel kullanımda Kuzey Afrika'da Lamiaceae Apiaceae ve Asteraceae gibi bitki aileleri yaygın olarak ön plana çıkmaktadır (57).

Lamiaceae ailesindeki bitkiler otsu bitki özelliğinden dolayı en çok herba dediğimiz toprak üstü kısımları (sap, yaprak ve çiçek kısımları) taze veya kurutulmuş olarak mutfak ve gıda sanayinde kullanılabileceği gibi, özel dozajlardaki şekillerde de kullanılabilir. Geleneksel olarak, tıbbi amaçlı kullanım şekilleri: İnfüzyon (bitkinin üzerine kaynar su dökülerek 10 dakika kadar ağzı kapatılarak bekletilir. İçilmeden önce

süzülerek, çay olarak tüketilir), şurup, gargara, tentür (bitkisel materyalin alkol ile tüketilmesi sonucu elde edilen sıvı preparatlar), damla ve diğerleri. Bu formlar içme, gargara, cilde sürme ve inhalasyon (koklama) şeklinde kullanılabilirler (58).

Lamiaceae ailesinden birçok tür, herbasında bulunan (bilhassa yaprak ve çiçeklerde yüksek kaliteli uçucu yağlar nedeniyle kozmetik ve parfümerinin yanı sıra antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antiviral ve hatta antikanser özellikleri ile tıbbi amaçlı kullanılabilir (59)**.**

Lamiaceae familyasına ait taksonların geleneksel tıbbi kullanımları incelendiğinde Türkiye'de halk arasında *Salvia, Sideritis, Origanum, Thymus, Mentha, Lavandula, Satureja* ve *Stachys* cinslerinin diğer cinslere göre sık kullanıldığı saptanmıştır. Farklı geleneksel tıbbi kullanıma bakıldığında soğuk algınlığı ve grip, karın ağrısı ve antimikrobiyal semptomlar en barizdir (52).

Bazı Lamiaceae türleri halk hekimliğinde genital tümörler, iltihabi hastalıklar, öksürük ve ülser, ateş, ishal, ağız ve boğaz ağrısı, iç kanama ve karaciğer ve kalp zayıflıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Fitoterapide herbasından yapılan çay, yatıştırıcı, antispazmotik (spazm giderici), diüretik (idrar söktürücü) ve emmenagog (adet akışını uyaran veya artıran) aktivitesi için kullanılır. Mide rahatsızlıklarında oral (ağızdan) olarak ve cilt rahatsızlıklarında tedavi amacıyla, dekoksiyon (kaynatma) veya infüzyonları tonik olarak uygulanılır (60).

Yukarıda örnek verdiğimiz bitki gruplarından biri de *Mentha* cinsidir ve sık olarak gıda bileşenleri ve tatlandırıcıların bileşiminde ve tıbbi nitelikleri nedeniyle antispazmodik, anti-emetik, irritabl barsak sendromu (İBS) tedavisi ve analjezik amaçlı-lokal olarak kullanılmaktadır (61)**.**

•Kimyasal bileşimi: Lamiaceae familyasında fitokimyasal olarak terpenoidler, fenoller, iridoid glikozitler, tanenler ve yağ asitleri tespit edilmektedir. Uçucu yağlarda bulunan başlıca kimyasal terpenoid monoterpenlerdir. Monoterpenler arasında ana bileşikler α-pinen, β-pinen, 1,8-sineol, mentol, limonen ve gama-terpinendir. Lamiaceae ailesinde en dikkat çeken iki bileşen timol, karvakrol ve diğer önemli bileşen, *Mentha'da* da bulunan pulegondur. Terpenler ve sekonder metabolitlerin en büyük gruplarından olan fenoller, antimikrobiyal, antifungal ve antiviral aktiviteler gösterir (52).

Mentha cinsi, dünya çapında *Mentha spicata, Mentha piperita, Mentha gracilis, Mentha pulegium, Mentha longifolia, Mentha rotundifolia ve Mentha suaveolens* dahil olmak üzere 20 türü içerir (62). Çalışmamızda Türkiye'de yetişen *Calamintha nepeta,*

Mentha aquatica, Mentha longifolia ve *Mentha suaveolens* kullanılmıştır.

2.2.2.Nane

Nanenin Latince adı olan *Mentha*, Yunan efsanesinde bir perinin ismi olan Mintha'dan gelir. Nane Lamiaceae familyasından olup ülkemizde evlerin bahçelerinde ve tarlalarda yetiştirilmekte, taze ve yaş olarak kullanılmaktadır. Dünyanın hem doğusunda hem de batısında geleneksel olarak kullanılan, en eski şifalı bitkilerden biridir. Antik Yunan, Roma ve Mısır kültürlerinde, tıpta ve yemek pişirme de kullanılmıştır (63). İngiliz botanikçi John Ray'in (1628-1705) *Mentha piperita*'yı 1696 yılında keşfetmesiyle nane resmi olarak tanımlanmasına rağmen, Mısır piramitlerinde kurutulmuş nane yapraklarının bulunması, insanlığın nane kullanımının en az M.Ö.1000 yılına kadar uzandığını gösterir. Geleneksel Çin tıbbında nane 'bo he' olarak isimlendirilir. Nane Londra Farmakopesi'ne girdiği 1721'den beri Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da uçucu yağ elde etmek amacıyla yetiştirilmektedir (64).

Nane karakteristik olarak kokulu epidermal bezlere sahip olan, sürünen rizomlu, genellikle yoğun çok çiçekli brakteli, brakteoller küçük, kaliks aktinomorfik veya yarı bilabiat, tübüler veya çan şeklinde, 10-13 damarlı, nemli yerlerde yaşayan çok yıllık (nadiren tek yıllık) bitkidir (65).

Mentha aquatica L., *Calamintha nepeta* L ve *Mentha longifolia* L. PDR monograflarında, *Mentha piperita* EMA, ESCOP, PDR, WHO monograflarında ve EU, BHP ve TURK farmakopelerinde yer almaktadır. *Mentha suaveolens* ise monograf ve farmakopelerde bulunmamaktadır (52).

• Geleneksel kullanımı: *Mentha* cinsi Lamiaceae familyasında 30 tür içeren, çok yıllıklı çiçekli bir bitkidir. ABD, Kanada, Avrupa, Asya, Avustralya ve Güney Amerika gibi dünyanın ılıman bölgelerinde yetiştirilmektedir. Bugünlerde ekonomik bakımdan ABD'de üretilen kayda değer tıbbi ve aromatik ürünlerdendir. Dünya nane yağı üretimi yaklaşık 8000 ton/yıl'dır. Uçucu yağlar içerisinde en sık kullanılandır. *Mentha* taksonları Türkiye'de geleneksel olarak mide rahatsızlıkları ve mide bulantısı ile solunum yolu hastalıkları ve hemoroitlere karşı antispazmodik olarak kullanılmaktadır Geleneksel bitkisel ilaç olarak farklı hastalıklarda kullanılan *Mentha* spp. Aromatik bitkilerdendir ve tıp, kozmetik ve gıda endüstrilerinde yararlanılmaktadır. Nanenin gıda, içecek alanlarında sakız, tatlı, içecek, şekerlemelerde aroma verici olmasının yanında uçucu yağları ile ilaç ve kozmetik endüstrisinde diş macunu, nefes tazeleyici ve aseptik gargara olarak

kullanımı da önemlidir. Nane antimikrobiyal, antiviral, anti-inflamatuar, hafif anestezik, antispazmodik, antiülser, sitoprotektif ve hepatoprotektif gibi birçok özelliğe sahiptir. Geleneksel olarak yapraklardan yapılan çay ateş, baş ağrısı ve sindirim bozuklukları-gaz, hazımsızlık ve mide bulantısının, ağız mukozası ve boğaz iltihabının tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Geleneksel olarak bebeklerde kolik, gaz, ishal, hazımsızlık, mide bulantısı ve kusma, sabah bulantısı ve iştahsızlık gibi sindirim rahatsızlıkları ve gaz ve krampları azaltma amacıyla spazmolitik olarak faydalanılmaktadır. Nane yağı şimdilerde İBS, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, karaciğer ve safra kesesi ve safra yolu rahatsızlıkları ve adet kramplarını rahatlatmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca nane yağının nevralji, miyalji, baş ağrısı, migren ve su çiçeğinde haricen kullanımı bulunmaktadır. *Mentha* türleri ile ilgili çok sayıda antimikrobiyal, antifungal, antioksidan aktivite çalışması mevcuttur Biyolojik aktivite çalışmaları, *Mentha* taksonlarının üst solunum yolu hastalıkları, öksürük ve mide rahatsızlıklarına karşı geleneksel olarak sık kullanımını destekleyen veriler sunmaktadır. Ancak; halk arasında antispazmodik olarak yaygın kullanımı için, sadece *Mentha piperita* L.'den elde edilen uçucu yağların sıçanlar üzerinde antispazmodik etkiye sahip olduğunu gösteren tek bir çalışma saptanmıştır (60, 63, 66).

2.2.3.Calamintha nepeta

Calamintha nepeta (Güzel nane, Dağ nanesi): Lamiaceae (Labiateae) ailesi içinde bir cins olarak yer almakta ve Türkiye florasının bir parçası olarak tanınmaktadır (65).

Dağ nanesi, 20-50 cm boyunda, yukarı doğru dik, renkli, basit sık beyaz tüylü, glandüler, yaprakları saplı, eliptik ila yumurtamsı veya dairesel (nadiren üçgen), 8-35(-43) x 6-20(-25) mm, tırtıllı ila tırtıklı veya tam, düz, pinnat damarlı, kuvvetli nane kokulu, az veya çok çiçekli, çiçekleri leylak renkli, brakteoller dar, kısa 1,5-4 mm yarıçaplı, kaliks iki dudaklı, tüp düz, salgılı ve tüylü, taç menekşe ila pembe, çok yıllık otsu bir bitkidir (65). Anadoluya ait bir tür olup Doğu Anadolu (Malatya, Sivas, Erzincan)'da kayalık sırtlarda yetişir (64). *Calamintha nepeta* ilk defa Carl Linneus aracılığıyla "*Melissa nepeta*" olarak adlandırılmıştır. Morfolojik olarak oval, karşılıklı gri-yeşil yapraklar, beyazdan pembeye boru biçiminde, iki dudaklı çiçeklerin olduğu, çok hoş kokan bir bitki olarak tarif edilmektedir (67).

- **Geleneksel kullanımı:** Dağ nanesi, Türkiye'de sekiz tür ve altı alt tür ile

tanımlanan Lamiaceae familyasından bir bitkidir. Bu türlerin bazıları halk hekimliğinde antiseptik, spazmolitik, uyarıcı, idrar söktürücü, tonik, gaz giderici ve hoş kokuları sebebiyle bazıları gıdalarda aromatik bileşen-baharat olarak kullanılmıştır (65,66). Günümüzde uçucu yağının antienflamatuar özelliğinden dolayı insanlarda böcek ısırıklarında ve kümes hayvanlarının barsak kurtlarına karşı, profilaktik olarak sarmısakla beraber kullanıldığı bildirilmiştir (70). Dağ nanesinin yaprak ve çiçeklerinin antiseptik, antispazmodik ve tonik olarak etkili olduğu tespit edilmiştir. Uçucu yağları mide, boğaz ağrısında ve böbrek rahatsızlıklarında faydalıdır. Dağ nanesinden bahçıvanlıkta da yararlanılır (71). Ayrıca yapraklarının balgam sökücü, tonik ve sindirim problemlerinde geleneksel kullanımı da mevcuttur (72). *Calamintha nepeta* (L.) bileşiminde bulunan monoterpen mentolün nosiseptifler üzerinden ağrı üzerine iyileştirme etkisi vardır. Geleneksel tıpta bu etkisinden dolayı romatizma hastalıklarında kullanılmış bilhassa Rönesans devrinde, Avrupa'da Ren Nehri'nin üst kısmında romatoid hastalıkları ve kronik ağrıları hafifletmek için uygulanmıştır. Bunu da *Calamintha* nepeta'nın bünyesinde en çok mevcut olan pulegon ve mentol ile birlikte anti-hiperaljezi etkisiyle gerçekleştirdiği gösterilmiştir (67).

•**Kimyasal bileşimi:** *Calamintha nepeta'*nın hidrodistilasyon yoluyla elde edilen yağının 2002 yılında Kitic ve arkadaşları (74) tarafından GC ve GC-MS ile analizi sonucunda 36 adet bileşik tanımlanmıştır. Ana bileşen olarak pulegon (%37,5), menton (%17,6), piperitenon (%15,0) piperiton (%10,2) ve limonene (%6) tespit edilmiştir. Ayrıca 2011 yılında Demirci ve arkadaşları (74) tarafından, GC ve GC-MS yoluyla *C. nepeta'*nın ana bileşenleri monoterpen pulegon (%54±2,6) ve menton (%16 ± %0,8) olan 35 bileşen tanımlanmıştır.

2.2.4.*Mentha aquatica*

Mentha aquatica L. (Su nanesi): Çiçekli gövdesi 20-90 cm boyunda, çoğunlukla kırmızımtırak renkte, az ya da çok tüylü, yaprak sapları 9-14 mm ve keskin kokulu; yaprakları (15-)30-90 x (l0-)15-40 mm, yumurtamsı ila yumurtamsı-mızraksı, tepe noktası genellikle sivri, taban kama şeklinde, kaliks (2,5-)3-4 mm, borumsu, belirgin şekilde nervürlü ve subulat (çok ince, uzun) dişli; çiçek sapları tüylü, çiçekleri leylak renginde dalların ucunda küremsi toplar halinde toplanmış, çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Nehir ve göl kenarlarında, nemli kıyılarda yetişen bir tür olup Anadolu'da sık görülür (56, 65).

• **Geleneksel kullanımı:** *Mentha aquatica* L. yabani sebze ve mutfak bitkisi olarak kullanılan çok yıllık bir bitkidir. İsminden de anlaşıldığı gibi, dere, nehir, bataklık, kanal, ıslak çayır vb. sığ kenarlarda yetişir (75). Tonik ve yatıştırıcı olarak, karaciğer rahatsızlıklarında, bağırsak parazitleri, kabızlık, ishal, mide ve safra kesesi rahatsızlıkları, iktidarsızlık, düşük veya yüksek tansiyonda kullanılır (76).

Güney Afrika'daki Venda halkı tarafından *Mentha aquatica*'nın kurutulmuş yaprakları *Tagetes minuta* L. ile birlikte yakılarak ruhsal hastalıkları tedavi etme maksadıyla dumanı solunur. Ayrıca ağrılı ve kaşıntılı gözleri tedavi etmek için de kullanılır (77). Aynı zamanda Güney Afrika geleneksel tıbbında soğuk algınlığı, solunum problemlerini tedavi ve 'lanet' ve 'kötü ruhlara' karşı koruma ve bunları ortadan kaldırma amaçlı kullanılmaktadır. Bununla birlikte emetic (kusturucu), astringent (büzücü), uyarıcı ve zor menstrüasyon için kullanıldığı bildirilmiştir (78).

•**Kimyasal bileşimi**: *Mentha aquatica* uçucu yağının çiçeklenme öncesi, çiçeklenme ve çiçeklenme sonrası dönemlerinin tamamı süresince ana bileşenin mentofuran (%19-24,5), devamında 1,8-sineol (%11,8-20,2), E-caryo-phyllene (%6,7-16,6) ve viridiflorol (%7,6-9,0) olduğu GC-MS analizi ile gösterilmiştir. Uçucu yağ içeriği en fazla olarak çiçeklenme dönemi öncesinde saptanmıştır (79).

2.2.5.*Mentha longifolia* L.

Mentha longifolia (L) Huds (Tüylü nane): Çiçekli gövdesi 40-120 cm boyunda, yaprakları (25-)30-90 x 10-32(-40) mm sapsız veya kısa saplı, çoğunlukla dikdörtgen eliptik, Lamina pürüzsüz veya çok zayıf buruşuk, üstte yeşilden griye kadar tüylü, altta yeşilden beyaza kadar tüylü, bazen her iki yüzeyde çok az tüylü. gövdesi beyaz veya gri, çiçekleri erguvan ya da beyaz renkli, bazen seyrek tüylü, küflü veya keskin kokulu, kaliks 1-3 mm, taç leylak veya beyaz çok yıllık bir bitkidir. Yapraklarının boyutu ve şekli, yükseklik, tüyleri ve çiçeklenmesi açısından değişkenlik gösterir. Özellikle Kuzey ve Kuzeydoğu Anadoluda sık görülür (63,65,73,80).

• **Geleneksel kullanımı:** *Mentha longifolia*, bilhassa antiseptik özellikleri iyi bilindiğinden ve şişkinliğe iyi gelmesi nedeniyle, halk arasında kullanımı sık görülen bitkisel bir ilaçtır (80). *Mentha Longifolia*'dan ilaç, tütün ve gıda endüstrilerinde ve bilhassa kozmetikte yararlanılmaktadır. Ayrıca gövde, yapraklar, çiçek, kabuk ve tohumları da geleneksel halk hekimliğinde antimikrobiyal, uyarıcı, gaz ve spazm giderme amacıyla ve baş ağrısı ve sindirim bozuklukları, bulaşıcı hastalıklar, adet düzensizlikleri

gibi farklı rahatsızlıkların tedavi edilmesinde sık kullanıldığı görülmektedir (81). *Mentha longifolia* Türkiye'de Bilecik ili Bozüyük ilçesinde halk arasında en sık infüzyon şeklinde, idrar söktürücü özelliğinden dolayı % 88 oranında kullanılmaktadır (82). Günümüzde antiparazitik, antimikrobiyal, antimutajenik, antinosiseptif, antienflamatuar, antioksidan, keratoprotektif (yumuşatma etkisi), hepatoprotektif, anti-ishal ve spazmolitik tesirler gibi değişik farmakolojik aktiviteler tanımlanmıştır. İBS, amenore ve oligomenore ve oksidatif streste de olumlu sonuçlara varılmıştır (83).

•Kimyasal bileşimi: *Mentha longifolia'*nın sahip olduğu farmakolojik aktivitelerin çoğundan sorumlu olan bitkinin ana bileşeni pulegone'dur. Sonrasında menton, izomenton, mentol, 1,8-sineole, borneol ve piperitenon gelmektedir. Gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GC-MS) analizinde, *Mentha longifolia'nın* uçucu yağındaki ana bileşiklerin mentol (%19,4-32,5), menton (%20,7-28,8), pulegone (%7,8-17,8), 1,8-sineol (%5,6-10,8) olduğu görülmektedir (79). Başka bir çalışmada uçucu yağında piperiton oksit (%13,90-50,50), 1,8-sineol (%8,18-17,80), karvon (%0,5-21,5), beta caryo-phyllene (%2,0-22,0) ve mentol (%0,0-32,50) saptanmıştır (80).

2.2.6.*Mentha suaveolens*

Mentha suaveolens (Elma nane, Yünlü nane): 40-100 cm boyunda, hoş kokulu, sık ve tüylü çok yıllık otsu bir bitkidir. Gövde dikdörtgen ve seyrek tüylüdür. Yapraklar üst yüz buruşuk, oval-dikdörtgen seyrek tüylü, sapsız veya çok kısa saplı açık yeşil renkli, 3-4,5 cm uzunluk ve 2-4 cm genişlikte karşılıklı, alt yüzeyindeki tüyler dallı, kalın cidarlı ve geniş çaplı, beyaz veya gri renkli yünümsü tüylüdür. Geniş, sivri uçlu veya bazen birden biten, tabana yakın en geniş ve tırtıklı, 10-20 dişlidir. Çoğunlukla akarsular, bataklıklar ve nemli yerlerde bulunur. Sebze bahçelerinde de yetiştirilen *Mentha suaveolens* Batı Anadolu'da sık görülmektedir (73,83).

• Geleneksel kullanımı: *Mentha suaveolens* geleneksel ilaç olarak Akdeniz bölgelerinde sık kullanılır. Analjezik, antiinflamatuar, sitotoksik, hepatoprotektif ve antifungal aktiviteleri vardır. Hipotansif, uyarıcı, mide, gaz giderici, choleretic, antispazmodik, yatıştırıcı, tonik, anti-konvülsif, böcek öldürücü özellikleri yanında; romatizma, cilt hastalıkları, öksürük, mide bulantısı, iştahsızlık, sindirim sorunları ve grip, solunum ve bronşit rahatsızlıklarında faydalıdır. Ayrıca Fas'ta yaprakları infüzyon formunda deri bozuklukları, solunum ve sindirim rahatsızlıklarında antienflamatuar, analjezik ve antioksidan etkileriyle antiemetik, antidiyare,

antihemoroidal, böcek öldürücü ve antifungal olarak sıklıkla öncelikli harici şekilde kullanılmaktadır (57, 84, 85). Fas'ta yapılan etnobotanik araştırmaların karşılaştırılması neticesinde diyabet için kullanılan 22 tür bitki arasında Mentha türlerinden *Mentha pulegium* L. ve *Mentha suaveolens* Ehr.'in de bulunduğu tespit edilmiştir. Mentha türleri genellikle tip II diyabette kullanılmıştır (86).

•**Kimyasal bileşimi:** *Mentha suaveolens*'in ana bileşenleri, farklı miktarlarda bulunan pulegon, piperitenon oksit ve piperiton oksitin yanı sıra karvon, limonen ve mentondur. Miktarları alttürlerle ilişkili olarak değişir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Türkiye'de Yetişen Bazı Nane Türlerinin Polikistik Over Sendromu (PKOS) Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesine yönelik bir araştırmadır. Öncelikle çalışmada kullanılacak olan bitki materyalleri temin edildikten sonra ekstrelerin hazırlanmasına geçilmiştir. Ekstreler elde edildikten sonra deney hayvanlarında PKOS modeli oluşturularak deney hayvanları çalışmasına devam edilmiş, kontrol ve sham grupları haricindeki diğer gruplara ekstreler verilmiştir. Çalışmanın tamamlanmasından sonra deney hayvanlarından alınan kan örnekleri analizleri Biyokimya laboratuvarında ve doku örneklerinin histolojik incelenmesi de Patoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal ve histolojik analizlerin tamamlanması neticesinde istatistiksel analizler yapılmıştır.

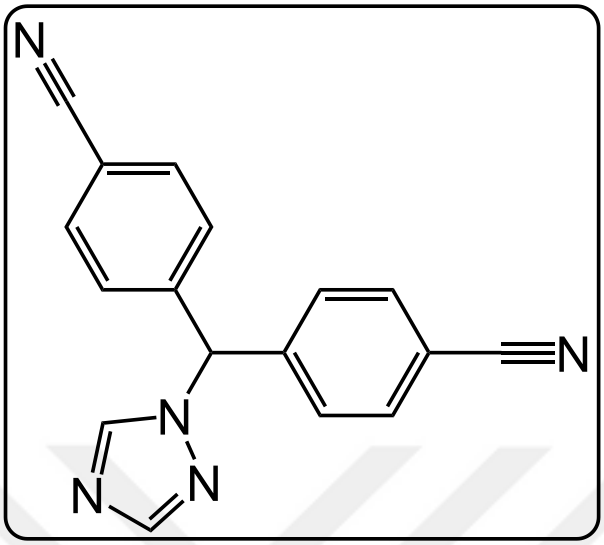
Bu çalışmanın Etik Kurul raporu 07/10/2020 tarih ve 54 sayı ile Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır. Çalışmada kullanılan malzemeler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021/056 nolu proje ile desteklenmiştir.

3.1.ÇALIŞMADA KULLANILAN BİTKİ MATERYALİ

Çalışmada kullanılan *Mentha* türlerine ait yerli orijinli örnekleri oluşturan bitki materyali Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi deneme alanlarında yetiştirilen örneklerden temin edilmiştir. Bu konuda Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü öğretim üyesi olan Prof. Dr. İsa Telci ile görüşülmüş ve bu bitkilerin tescilli çeşitlerinden kontrollü bir şekilde yetiştiriciliğini yaptığını beyan etmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan *Calamintha nepeta*, *Mentha longifolia*, *Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* türlerinin kuru herbaları Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümünden temin edilmiştir.

3.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Letrozol (Femara, Novartis, İstanbul, Türkiye):



Şekil 3.1: Letrozolün kimyasal yapısı (88)

Letrozol %1 karboksimetil selüloz (CMC) içinde süspanse edilmiştir.

Xylazine-HCL (Rompun, 20 mg/mL, Bayer, Almanya)

Ketamin-HCL (Ketasol, Pfizer, 100 mg ketamin hidroklorür, 0,1 mg benzetonyum klorür/1 mL, Richterpharma, Avusturya)

Etanol (Isolab, Türkiye)

Hematoksilen (Sitogen™, Bright slide C.I. 75290, İstanbul, Türkiye)

Eozin Y (Sitogen™, Bright slide, İstanbul, Türkiye)

Ksilen (Tekkim kimya, TK.090270.05003, Türkiye)

Entellan (Moslab, BKEN00003, Almanya)

Formik Asit (Merck, Almanya)

Asetonitril (Merck, Almanya)

3.3.EKSTRELERİN ELDE EDİLMESİ

Ekstrelerin hazırlanması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Fitoterapi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Temin edilen numunelerin kuru herbalarının su ekstreleri hazırlanmış ve bu ekstreler deney hayvanlarında kullanılmıştır. Her bir nane türünden 200 gram alınarak 1,5 litre saf su

ilave edilerek 1 saat kaynatılmıştır (89). Soğuduktan sonra filtre kağıdından geçirilerek süzülmüş olan sulu kısım -40ºC de dondurulmuştur. Dondurulmuş örnekler liyofilizatörde su uzaklaştırılarak liyofilize halde elde edilmiştir. Bu liyofilize edilmiş toz haldeki ekstrelerle deney hayvanlarına verilecek dozlara göre farklı konsantrasyonlarda sulu çözeltiler hazırlanmıştır. Ekstrelerin sulu çözeltilerinin hazırlanması için istenilen konsantrasyon miktarları hesaplanarak cam tüplere konularak deiyonize su ilave edildikten sonra tüpler vortekslenmiş ve 15 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir (90). Bu çözeltiler deney hayvanlarına günlük taze hazırlanarak verilmiştir.

3.4.POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada, deney hayvanları ve uygulamaları Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SÜDETAM) yapılmıştır. SÜDETAM'dan temin edilen toplam 60 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanılmıştır. Çalışmanın bütün kademelerinin etik kurallara uygun olduğu, Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 07/10/2020 tarih ve 54 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Deneyde Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123), Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik prensiplerine uygun davranılmıştır. Hayvanların ortama adapte olabilmesi için deneye başlamadan önce laboratuvar şartlarında en az üç gün bekletilmişlerdir. Bu bekleme süresince hayvanlar standart pellet yem ve su ile beslenmiş, kontrollü bir aydınlık-karanlık döngüsü (ışıklar 06:00-20:00 arasında) yapılan laboratuvarda oda sıcaklığında (21±1 ºC), %55±5 nem oranında barındırılmışlardır. Deneylerde her grupta altı hayvan kullanılmış ve rastgele gruplara ayrılmıştır. Sıçanar letrozolle indüklenip Polikistik over sendromu oluşturulmuştur (7,87). Çalışmada deney hayvanları, yaklaşık 8 haftalık yetişkin ve 220-260 gram ağırlığına sahip Wistar türü dişi sıçanlar kullanılmıştır (91). Çalışma 10 gurup şeklinde oluşturulmuş her grupta 6 adet olmak üzere toplam 60 adet dişi sıçan kullanılmıştır.

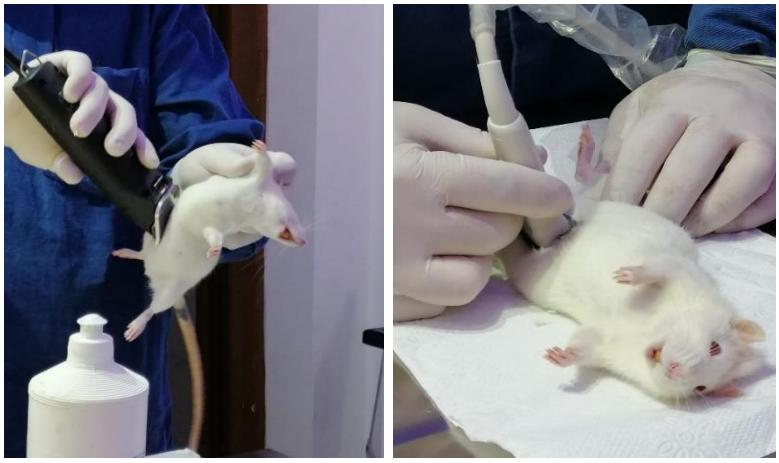


Resim 3.1: Çalışmada kullanılan deney hayvanlarından bazıları

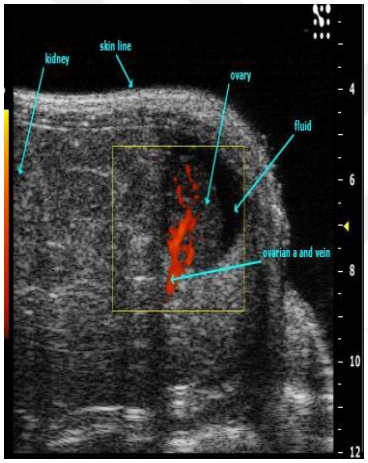
Gruplar aşağıdaki şekilde planlanmıştır:

Kontrol grubu hariç tüm hayvanlara Letrozol (Femara, Novartis, Istanbul, Türkiye) 1 mg/kg (vücut ağırlığı) oral gavaj yoluyla günde bir kez, 21 gün %1 karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi içinde çözündürülerek verilmiştir. Letrozol, bir aromataz enzim inhibitörü olup, dişi sıçanlarda testosterondan östrojen sentezini bloke ederek PKOS'a neden olur. Yumurtalık foliküllerinde kist oluşturan letrozol miktarı daha önce yapılmış olan çalışmalar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (92–94). 21 gün sonunda sıçanlar dopler USG (Chison2, Çin) ile muayene edilerek PKOS oluşumu değerlendirilmiştir.

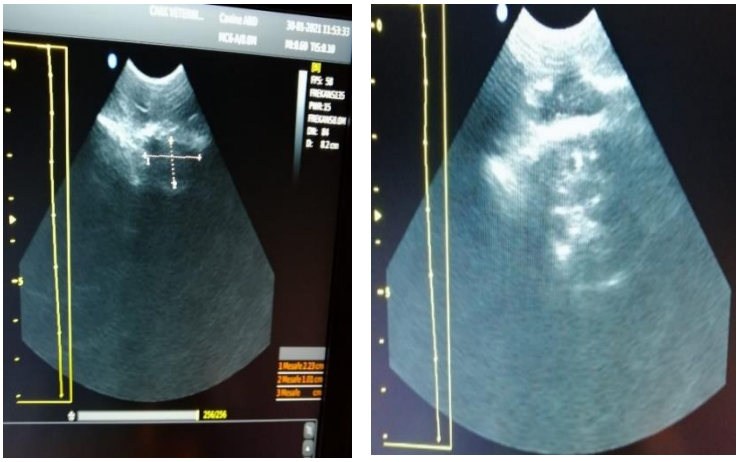
Polikistik over sendromu modeli için: 21 gün süreyle kontrol grubuna %0.9 NaCl yani serum fizyolojik (SF) verilmiştir. 21 gün sonra kontrol grubu SF almaya devam ederken diğer gruplar ise aşağıda belirtildiği dozda bitki ekstreleri almaya başlamışlardır. İkinci 21 gün bittiğinde uygulama bitirilmiş ve hayvanlar sakrifiye edilmişlerdir.



Resim 3.2: USG görüntüleme işlemi



Resim 3.3: Normal over USG görüntüsü



Resim 3.4: Polikistik over USG görüntüsü

PKOS oluşumu teyit edildikten sonra günlük taze olarak hazırlanan nane ekstreleri çözeltileri (2 mL/sıçan/gün) oral gavaj yoluyla 21 gün verilmiştir (7). Bütün gruplardaki sıçanların deney sırasında herhangi bir rahatsızlık oluşmadan, serbest olarak beslenme, su ve aktiviteleri sağlanmıştır. Deney sırasında ölen sıçan olmamıştır.



Resim 3.5: Sıçanların oral gavaj yoluyla beslenerek PKOS oluşturulması

3.4.1.Deneysel Gruplar

Oluşturulan gruplar ve uygulamalar aşağıda belirtilmiştir:

Grup 1 (Kontrol): Günlük %0.9 NaCl alan, hiçbir müdahale yapılmayan oral olarak serum fizyolojik verilen grup.

Grup 2 (Sham Grubu): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, sonrasında 21 gün ise serum fizyolojik verilen grup.

Grup 3 (*Calamintha nepeta* 200): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 200 mg/kg *Calamintha nepeta* sulu ekstraktının verildiği grup.

Grup 4 (*Calamintha nepeta* 400): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 400 mg/kg *Calamintha nepeta* sulu ekstraktının verildiği grup.

Grup 5 (*Mentha longifolia* 200): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 200 mg/kg *Mentha longifolia* sulu ekstraktın verildiği grup.

Grup 6 (*Mentha longifolia* 400): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 400 mg/kg *Mentha longifolia* sulu ekstraktın verildiği grup.

Grup 7 (*Mentha suaveolens* 200): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün

verilip, günlük 200 mg/kg *Mentha suaveolens* sulu ekstraktın verildiği grup.

Grup 8 (*Mentha suaveolens* 400): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 400 mg/kg *Mentha suaveolens* sulu ekstraktın verildiği grup.

Grup 9. (*Mentha aquatica* 200): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 200 mg/kg *Mentha aquatica* sulu ekstraktın verildiği grup.

Grup 10 (*Mentha aquatica* 400): Oral gavaj ile günlük 1 mg/kg Letrozol 21 gün verilip, günlük 400 mg/kg *Mentha aquatica* sulu ekstraktın verildiği grup.

3.4.2.Hayvan Deney Çalışmasının Sonlandırılması

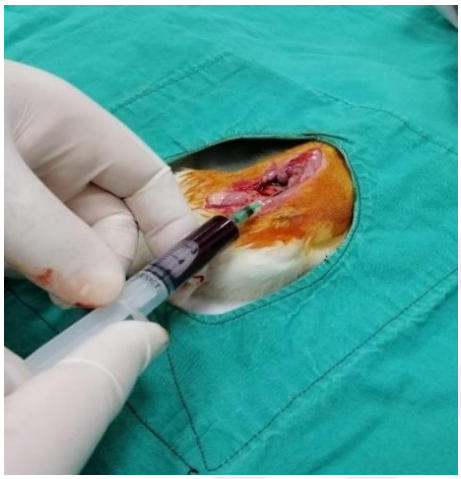
Kontrol ve deneysel gruplarındaki tüm sıçanlar 42 gün sonunda son tedavi dozundan 24 saat sonra ve 18 saatlik açlık süresinden sonra, 50 mg/kg ketamin +10mg/kg xylazin kombinasyonu ile anestezi altına alındıktan sonra dekapitasyon ile kurban edilmiş ve hem kontrol hem de deneysel grupların yumurtalıkları tedaviden hemen sonra eksize edilerek, yağlardan temizlenmiş ve histolojik çalışmalar için kullanılmıştır. Uygulama sonunda kan örnekleri alınarak serum elde edilmiştir. Serumdan da hormonlar ve biyokimyasal analizler yapılmıştır.



Resim 3.6: Eksize edilen over dokusu

3.5.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen sıçanlardan bir tüp venöz kan örneği vakumlu, antikoagülansız, 10 mL'lik kuru tüpe (Becton Dickinson: BD) tek kullanımlık enjektör iğne uçları vasıtasıyla alınmıştır. Alınan venöz kan numunesinin 20-30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek pıhtılaşması sağlanmıştır.



Resim 3.7: Sıçanlardan kan örneklerinin alınışı

Pıhtılaşma tamamlandıktan sonra kan numuneleri 2500 devirde 20 dk 4°C'de Nuve marka (NF 1200R, Türkiye) santrifüj cihazı (Resim 3.8) ile santrifüj edilerek serumları elde edilmiştir. Seçilen örneklerin hemolizli ve lipemik olmamasına dikkat edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine alınarak -80°C'de çalışma süresine kadar saklanmıştır. Biyokimyasal analiz için çalışmadan önce bütün örneklerin oda sıcaklığına (23 ± 2°C) gelmeleri beklenerek dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırılmış ve homojenize olması sağlanmıştır. Bütün serumlar günler/çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün incelenmiştir. Serum FSH, LH, Estradiol, Total Testosterone, Progesterone ve DHEA-S seviyeleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Sunlong (Sunlong Biotech Co., Ltd) marka ticari kit kullanılarak ölçülmüştür. Glukoz, Total Kolesterol ve Trigliserit seviyeleri spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Bu analizler sıçanlar için üretilen ticari (Sunlong Biotech Co., Ltd) kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.8: Santrifüj cihazı

Üretici firma tarafından yapılmış presizyon çalışmasında kitlerin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV'si<%10 olarak belirtilmiştir.

3.6.SERUMLARIN ANALİZİ

Uygulama sonunda alınan serum örneklerinde Estradiol, LH, Progesteron, FSH, DHEA-S ve Testosteron seviyeleri analizleri sıçanlara spesifik ticari kit ile yapılmıştır. ELISA yöntemi ile (Sunlong Biotech Co., Ltd) marka ticari kit kullanılarak, bu kitin çalışma protokolüne uygun olarak ölçülmüştür. Glukoz, Total Kolesterol ve Trigliserit seviyeleri spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Bu analizler sıçanlar için üretilen ticari (Sunlong Biotech Co., Ltd) kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Her bir parametre için numune hazırlama işlemi aynı şekilde aşağıdaki gibi gerçekleşmiştir:

1. Standartların Hazırlanması: Kit insertinde belirtilen şekilde kalibrasyon eğrisinin belirlenmesi için standartlar seri dilüsyonla hazırlanmıştır. Standartlar 50 µL olarak kuyucuklara pipetlenmiştir.
2. Strip plakasında bir kuyu kör kuyusu olarak boş bırakılmıştır.
3. Numune kuyularında 40 µL numune seyreltme tamponu ve 10 µL numune eklenerek 37 ºC'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 350 µL wash buffer ile 5 defa 30 sn yıkama yapılmıştır.
4. Kör kontrol kuyusu dışındaki her kuyucuğa 50 µL HRP-Konjugat reaktifi eklenerek tekrar 37ºC'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 350 µL wash buffer ile 5 defa 30 sn yıkama yapılmıştır.

5. Kuyucuklara 50’ şer µL Chromogen A ve B solüsyonlarından eklenerek karanlık ortamda 37°C de 15 dk inkübe edilmiştir.
6. Sonlandırma: Reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiş, kuyudaki rengin maviden sarıya dönüşü sağlanmıştır.
7. Okuma. İnsertte belirtilen 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Ölçümler için Bio Tek marka (USA) ELx800 Microplate Okuyucu kullanılmıştır (Bio Tek Instruments, Inc Winooski, USA) (Resim 3.9). Her kit için verilen standart konsantrasyonlarından için kalibrasyon grafiği çizilmiş ve molekül düzeyleri hesaplanmıştır.



Resim 3.9: Biotek ELISA okuyucu

3.7.OVARYUM DOKULARINA YAPILAN HİSTOLOJİK ÇALIŞMALAR

3.7.1.Dokuların Alınması ve Parafin Doku Takibi

Doku örneklemesi için tüm sıçanlar dekapitasyon ile kurban edilmiştir. Kurban edilen sıçanların overleri disseke edilmiş ve %10’luk formolde 6 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Işık mikroskobik inceleme için fikse dokular etanol (Isolab, Türkiye) ile dehidrate edilmiştir. Ksilen (Adekimkimya, Türkiye) ile saydamlaştırma işlemi yapılmış ve saydamlaştırma işlemi sonrası parafine gömülmüştür. 4 mikron kalınlıkta seri kesitler alınmıştır. Bu kesitlere Hemotoksilen-Eozin (H-E) boyası (Histomed beslab, Türkiye) uygulanıp, konvansiyonel ışık mikroskopu Nikon-Eclipse 80i ile X400 0.238 mm kare

büyütmede incelenmiştir (95).

3.7.2.Mikroskobik Kesitlerin Elde Edilmesi ve Histokimyasal Analiz

Mikroskopik değerlendirme için parafin doku bloklarından Leica RM2245 (Leica Biosystems, Germany) markalı mikrotom kullanılarak, H-E boyama için rodajlı normal lamlara 4-5 mikrometre kalınlığında seri kesitler alındı.

Tüm örneklerden rodajlı normal lamlara alınan doku kesitleri H-E ile boyandı ve bir patolog tarafından incelenerek değerlendirildi.

3.7.3.Hematoksilen Eozin (H-E) İle Boyama işIemi

Hematoksilen Eosin ile boyama işlemine geçmeden önce lamlar deparafinizasyon için Memmert UN55 etüvde (Memmert™, GmbH+Co. KG, Schwabach, Almanya) (Resim 3.10) 70°C'de 1 saat bekletildi.



Resim 3.10: Etüv cihazı



Resim 3.11: Leica marka Lam Boyama/Lam Kapama Cihazı (Leica™ AutoStainer XL, ST5010)

Hematoksilen Eozin ile boyama işlemi, Leica marka Lam Boyama/Lam Kapama Cihazında (Leica™ AutoStainer XL, ST5010, Buffalo Grove, IL, Amerika Birleşik Devletleri) otomatik olarak yapıldı (Resim 3.11).

Hematoksilen Eozin boyama prosedürü cihaz tarafından otomatik olarak sırasıyla; kesitlerde kalan parafinin uzaklaştırılması için ksilenden geçirme, rehidratasyon için yüksekten düşüğe doğru dereceli etil alkol serilerinden geçirme, Harris'in hematoksileni (Sitogen™, Bright slide C.I. 75290, İstanbul, Türkiye) ve Eozin Y (Sitogen™, Bright slide, Eosin Y Water Solution, İstanbul, Türkiye) ile boyama, takiben dehidratasyon için düşükten yükseğe dogru dereceli (%60'lık, %70'lik, %80'lik alkollerde (Isolab, Türkiye) 30 dakika, %100 alkolde bir saat tutularak) etil alkol serilerinden geçirme ve ksilolde şeffaflaştırma basamakları şeklinde gerçekleştirildi. Boyanan kesitler entellan (Merck™, Darmstadt, Almanya) ile kapatıldıktan sonra, Nikon ECLIPSE 80i (Nikon, Tokyo, Japonya) marka ışık mikroskobunda incelendi ve fotoğraflan çekildi (Resim 3.12). Overlerin mikroskobik çapları ölçüldü.



Resim 3.12: Nikon ECLIPSE 80i Mikroskop

3.7.4.Histokimyasal Analiz

Her bir overde bulunan primer folikül, sekonder ve tersiyer folikül (gelişmekte olan foliküller), Graafian folikül, atrezi bulguları gösteren folikül, taze korpus luteumlar ışık mikroskobu ile gözden geçirilerek sayıldı. Subkapsüler kist oluşumu değerlendirildi. Sekonder ve tersiyer foliküller gelişmekte olan foliküller olarak kabul edilerek birlikte aynı kategoride yorumlanarak sayıldı. Atrezi bulguları gösteren foliküller; granüloza hücre tabakasında incelme gösterenler ve granüloza tabakasının kaybolduğu foliküller olmak üzere iki alt grupta ayrı ayrı sınıflandırıldı. Her grup için overlerde taze korpus luteum sayıları not edildi. Subkapsüler kist oluşumu; yok, hafif ve belirgin olmak üzere 3 ayrı gruba kategorize edildi. PKOS grubunda granüloza hücre tabakası kalınlığında incelme, taze korpus luteum sayısında azalma ve subkapsüler foliküler kistler saptandı. Kistik foliküller, granüloza hücre tabakasında azalma veya kaybolma meydana gelmiş olan sıvı dolu büyük yapılar şeklinde tespit edildi.

3.8.FENOLİK BİLEŞİK İÇERİK ANALİZİ

Elde edilen ekstreler fenolik bileşik tayini için, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı (Resim 3.13) ile ters faz fenilhegzil HPLC kolonu (Reversed phase phenyl hexyl 4,6 x 150 mm, 3 µm) ile analiz edilmiştir. Kolon sıcaklığı 30ºC ve akış hızı dakikada 1 mL olarak ayarlandı. Hareketli faz olarak Mobil Faz A Su (0.1%

formic acit) ve Mobil Faz B Acetonitril kullanılmıştır. Gradiyent olarak kullanılan pompa programı Tablo 3.1'de verilmiştir (96).

Tablo 3.1: Fenolik bileşik analizi için kullanılan pompa programı

Zaman (dakika)	Hareketli Faz B(%)	Hareketli Faz A(%)
0,01	5	95
7	9,5	90,5
20	17	83
35	40	60
40	0	100
40,01	Stop	

Tablo 3.1'de verilen metot uygulanarak 15 adet fenolik bileşik (Gallik asit, 4-hidroksibenzoik asit, Klorojenik asit, Vanilik asit, Kafeik asit, Epikateşin, p-kumarik asit, Ferulik asit, Salisilik asit, Rutin, Kikorik asit, Apigenin-7-O-glukozit, Sinamik asit, Kersetin, Naringenin) taranmıştır. Her bir fenolik bileşiğin farklı konsantrasyonlar ile kalibrasyon grafikleri çizilmiştir. Daha sonra her bir bitki (*Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica)* ekstresi 2 mg/mL konsantrasyonda hazırlanarak cihaza verilmiş ve kalibrasyon grafiği denklemi ile miktarlar hesaplanmıştır.



Resim 3.13: Shimadzu marka HPLC cihazı

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı, yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, median (min – max) değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategoriler arasında sayısal verilerin normal dağılmadığı belirlenmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin ikili grup arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla grupta sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında one way ANOVA testi kullanılmış, istatistiksel anlamlılığın kaynaklandığı grubun belirlenmesinde post-HOC testlerden Duncan testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak *p* değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Sürekli sayısal değişkenler arasında ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

- **Çalışmanın sınırlılıkları**

Çalıştığımız nane türlerinden *Mentha pulegium* pandemi nedeniyle bölgenin karantinada olmasından dolayı giriş çıkış yapılamadığından Isparta'da yetiştirildiği bölgeye ulaşılamamıştır. Bu durum nedeniyle bu tür elde edilememiş ve yerine *Calamintha* cinsi kullanılması çalışmamızı kısıtlamıştır.

4. BULGULAR

Çalışma 60 sıçan üzerinden yürütülmüştür. Bu sıçanların 12 tanesinin 6'sı kontrol ve diğer 6'sı Letrozol verilerek PKOS oluşturulmuş negatif (-) kontrol grubudur. Letrozol verilerek PKOS oluşturulup daha sonra *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens, Mentha aquatica* bitkilerinin su ekstrelerinin kg başına günlük dozları olan 200 ve 400 mg olarak düzenlenmiş 8 grup (48 sıçan) olarak tasarlanmıştır. Çalışmada PKOS modelinin oluştuğunun anlaşılması için öncelikle kontrol grubu ile sham grubu arasında tüm parametreler karşılaştırılmıştır. Daha sonra bitki ekstrelerinin verildiği gruplardan elde edilen sonuçların tüm parametreleri sham grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

4.1.BİYOKİMYASAL HORMON PARAMETRELERİ

Çalışmanın sonucunda elde edilen hormon düzeyleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmadaki Grup1-Grup5 serum hormon düzeyleri

	GRUP 1	**GRUP 2 (Sham)**	**GRUP 3**	**GRUP 4**	**GRUP 5**
FSH (ng/mL)	21,78 ±2,04*	16,86± 2,74	12,90± 2,33*	13,48± 3,57*	13,42 ± 1,29*
LH (ng/mL)	7,19 ± 2,29 *	12,7 ± 1,15	4,89 ±0,56*	5,12 ±0,57 *	6,35 ± 1,07*
LH/FSH (ng/mL)	0,31±0,12*	0,71±0,51	0,3±0,22*	0,47±0,31 *	0,57±0,26 *
Progesteron (ng/mL)	19,78 ±2,00 *	26,34 ± 5,69	22,40 ± 1,51 *	16,02 ±0,95*	18,38 ± 1,13 *
Estradiol (pg/ml)	137,68 ±25,93 *	208,38 ±40,55	140,04 ±71,69 *	173,44±51,43	152,34 ±39,74
Testosteron (ng/mL)	2,77 ± ,57 *	4,87 ± 1,49	2,53 ± 0,56 *	3,25 ± 0,32*	1,76 ± 0,34 *
DHEA-S (pg/ml)	188,88 ±11,85 *	221,81 ±16,94	205,06 ±16,52	209,15±12,15	202,18±11,26

Tablodaki her bir grup Sham (Grup 2) grubu ile karşılaştırılmıştır. "*" ile gösterilen değerler Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.2: Çalışmadaki Grup6-Grup10 serum hormon düzeyleri

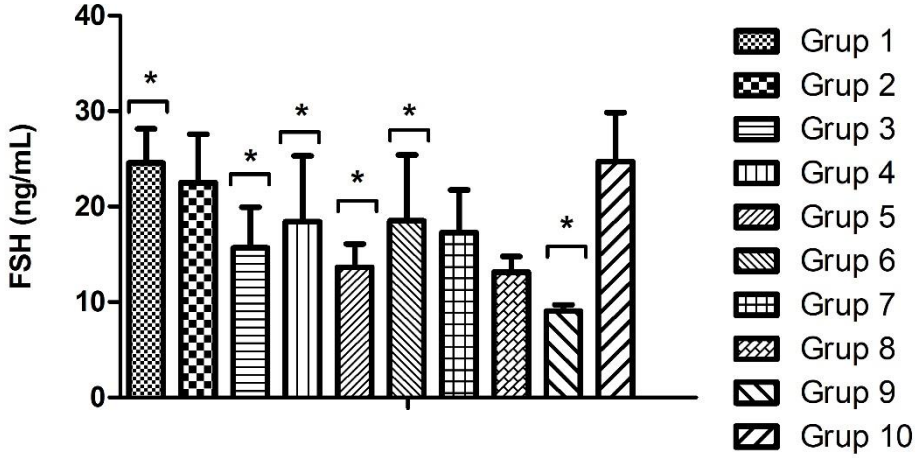
	GRUP 2 (Sham)	GRUP 6	GRUP 7	GRUP 8	GRUP 9	GRUP 10
FSH (ng/mL)	16,86± 2,74	12,71 ±1,32 *	18,18 ± 4,48	14,60 ±1,97	8,97 ± 1,68 *	18,84 ±2,50
LH (ng/mL)	12,7 ± 1,15	5,30 ±0,62 *	7,03 ±1,15 *	7,34 ±0,55 *	5,86 ± 0,75*	5,62 ± 0,62 *
LH/FSH (ng/mL)	0,71±0,51	0,5±0,36 *	0,68±0,56	0,58±0,27	0,58±0,39	0,28±0,14 *
Progesteron (ng/mL)	26,34 ± 5,69	21,16 ±1,63 *	20,68 ±1,97 *	17,67± 2,65*	16,84 ± 1,27 *	19,62±4,62*
Estradiol (pg/ml)	208,38 ±40,55	181,48 ±30,53	202,28 ±43,31	274,68 ±65,30 *	180,14±37,34	242,36 ±52,98*
Testosteron (ng/mL)	4,87 ± 1,49	1,81 ± 0,21*	1,48 ± 0,39 *	1,61 ± 0,24*	1,95 ± 0,46*	2,10 ± 0,40*
DHEA-S (pg/ml)	221,81 ±16,94	198,16±24,50	180,41 ±34,99*	199,75±18,66	208,48±13,70	215,78±19,81

Tablodaki her bir grup Sham (Grup 2) grubu ile karşılaştırılmıştır. "*" ile gösterilen değerler Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0,05$)

4.1.1.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Folikül Stimüle Edici Hormon Seviyesine Etkisi

Grup 2 serum FSH seviyeleri, kontrol grubu (Grup 1) serum FSH seviyeleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).

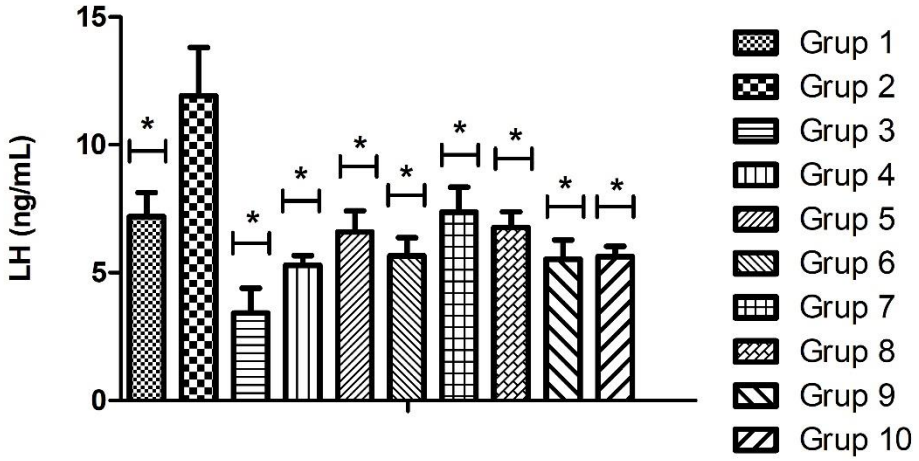
Sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalamaları, Grup 7, 8, 10 serum FSH seviyesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca, sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalaması, Grup 3, 4, 5, 6, 9 serum FSH seviyesinden anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Serum FSH seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

4.1.2.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Luteinize Edici Hormon Seviyesine Etkisi

Kontrol grubunun (Grup 1) Luteinizan Hormon (LH) seviyesi sham grubundan (Grup 2) düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).

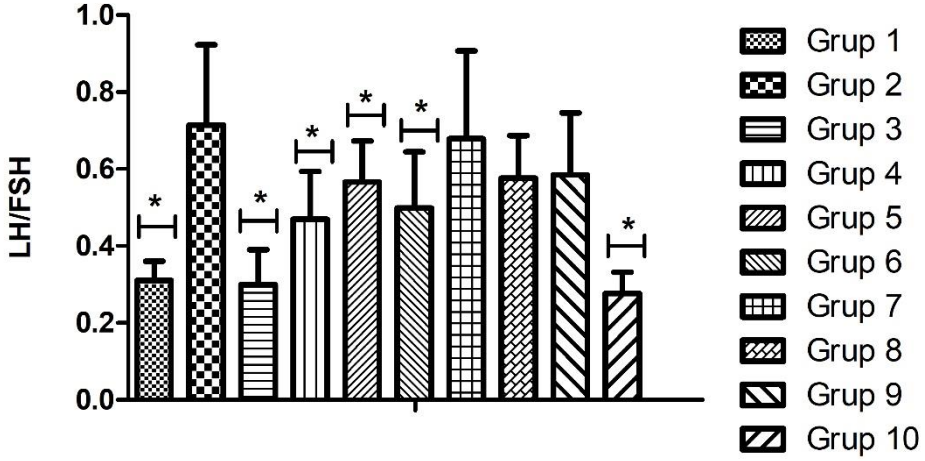


Şekil 4.2: Serum LH seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Sham grubu (Grup 2) LH seviyesi tüm gruplardan daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.2)

4.1.3. Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda LH/FSH Seviyesine Etkisi:

Grup 1 kontrol grubu LH/FSH seviyesi ile, Grup 2 sham grubu LH/FSH seviyesi arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) derecede düşük olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.3).

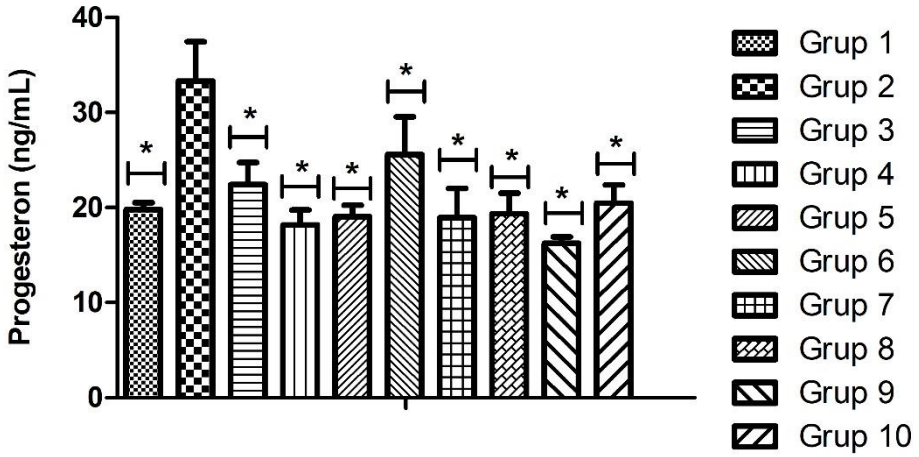


Şekil 4.3: Serum LH/FSH seviyeleri (*$p<0,05$ Sham grubu ile karşılaştırma)

Grup 2 Sham grubu LH/FSH seviyesi ortalamaları ile, Grup 1, 3, 4, 5, 6, 10 LH/FSH seviyesi ortalamaları arasındaki fark anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grup 2 Sham grubu LH/FSH seviyesi ortalaması ile, Grup7, Grup 8 ve Grup 9 LH/FSH seviyesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) ilişki saptanmadı (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.3).

4.1.4.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Progesteron Seviyesine Etkisi

Kontrol grubu (Grup 1) serum progesteron seviyesi, Sham grubu (Grup 2) serum progesteron seviyesinden düşük olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.4).



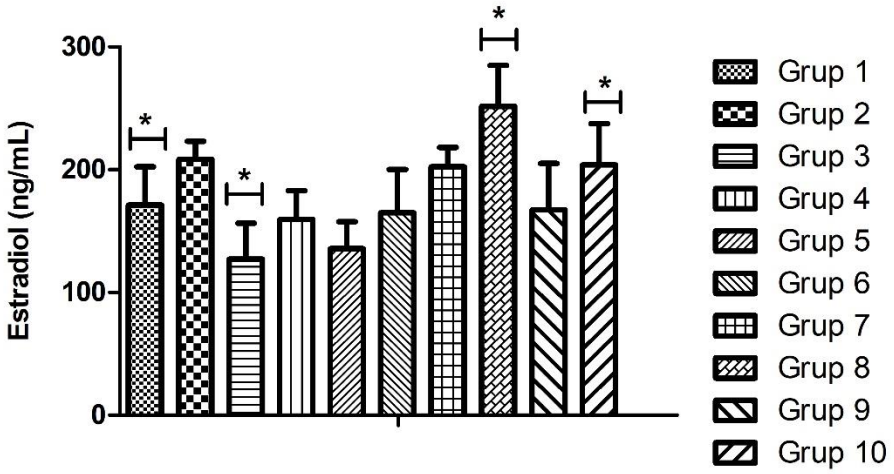
Şekil 4.4: Serum progesteron seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Sham grubu (Grup 2) serum progesteron seviyesi Grup 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 no.lu gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Sham grubu (Grup 2) serum progesteron seviyesi ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.4).

.

4.1.5.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Estradiol Seviyesine Etkisi:

Sham grubu (Grup 2) serum estradiol seviyeleri, kontrol grubu (Grup1) serum estradiol seviyesinden yüksek olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.5).

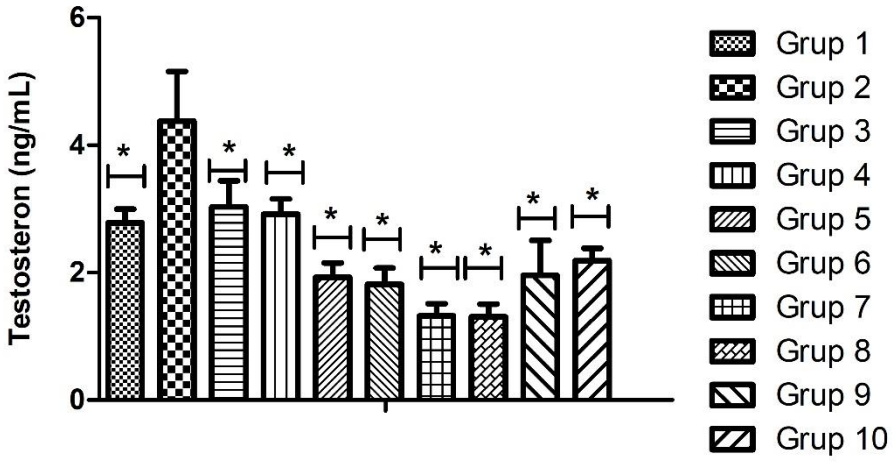


Şekil 4.5: Serum estradiol seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Grup 2 Sham grubu estradiol serum konsantrasyonu 4., 5., 6., 7., 9. grupların estradiol serum konsantrasyonundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Grup 2 Sham grubu estradiol serum konsantrasyonu Grup 1 ve 3'ten yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca, Grup 2 Sham grubu estradiol serum konsantrasyonu Grup 8 ve 10'dan düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.5).

4.1.6.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Testosteron Seviyesine Etkisi:

Kontrol grubu (Grup 1) serum testosteron konsantrasyonu sham grubu (Grup 2) serum testosteron konsantrasyonundan düşük olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.6).



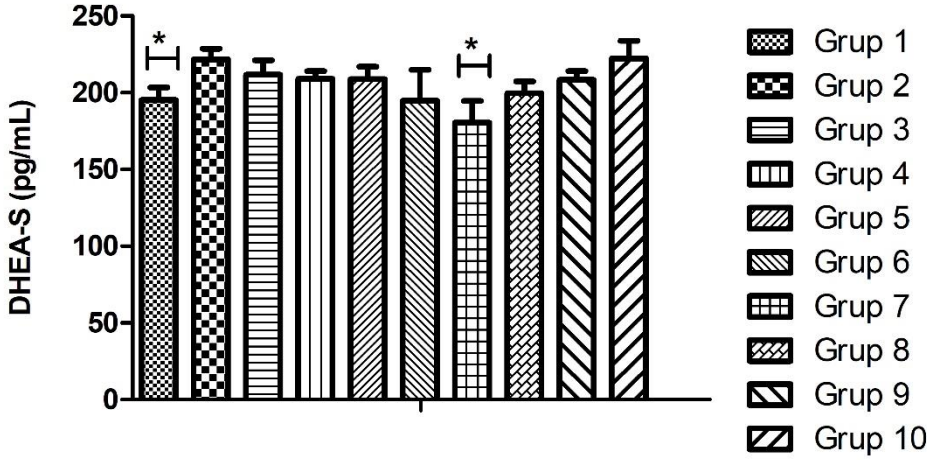
Şekil 4.6: Serum testosteron seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Sham grubu (Grup 2) serum testosteron konsantrasyonu Grup 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 serum testosteron konsantrasyonundan daha yüksek olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.6).

4.1.7.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda DHEA-S Seviyesine Etkisi:

Kontrol grubu (Grup 1) serum DHEA-S konsantrasyonu sham grubu (Grup 2) serum DHEA-S konsantrasyonundan daha düşük olarak tespit edilmiş ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Serum DHEA-S seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Sham grubu (Grup 2) serum DHEA-S konsantrasyonu 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 grupların serum DHEA-S konsantrasyonundan yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sham grubu (Grup 2) serum DHEA-S konsantrasyonu kontrol grubu (Grup 1) ve Grup 7 serum DHEA-S konsantrasyonundan daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.7).

4.2.BİYOKİMYASAL METABOLİK PARAMETRE DÜZEYLERİ

Polikistik over sendrom'lu hastaların hipertansiyon, insulin direnci, kan glukoz seviyelerinde yükseklik, serum lipit bozuklukları, ateroskleroz, obezite ve abdominal yağ birikimi gibi birçok kardiyovasküler risk unsurlarının bir arada bulundurduğu belirtilmiştir (25–27). Polikistik over sendrom'lu hastaların metabolik sendrom olarak bazı biyokimyasal parametrelerin ilişkisi olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle; uygulama esnasında PKOS ile direk ilişkisi bulunan bazı biyokimyasal parametreler analiz

edilmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilen biyokimyasal metabolik parametre düzeyleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

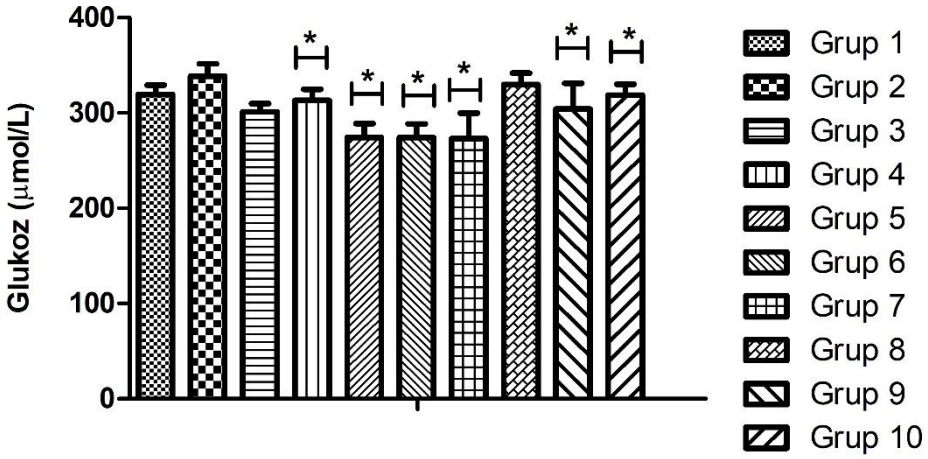
Tablo 4.3: Çalışmada metabolik parametrelerden glukoz ve lipit profil seviyeleri

	Glukoz (µmol/L)	**Total kolesterol (nmol/L)**	**Trigliserit (ng/mL)**
Grup 1	319,43 ±24,06	1,79 ± ,35	2904,67 ± 424,07
Grup 2	338,48 ± 32,28	2,05 ± ,56	3466,33 ± 635,81
GRUP 3	301,23± 20,89	3,14 ± ,71	2569,33 ± 303,81
GRUP 4	294,36 ±7,59*	3,67 ± 1,38 *	2671,67 ± 268,55
GRUP 5	263,22 ± 26,57 *	6,25 ± 1,07 *	2609,17 ± 958,47
GRUP 6	254,83 ± 18,05 *	4,77 ± 1,59 *	2701,00±1549,88
GRUP 7	256,82 ± 56,74 *	6,64 ± 1,78*	3317,35±1535,96
GRUP 8	316,26 ± 6,45	5,81 ± ,40 *	2613,00 ± 602,77
GRUP 9	268,14 ± 40,00*	5,48 ± 1,96 *	2060,78 ± 984,49 *
GRUP 10	295,62 ± 13,00 *	5,85 ± 1,12 *	2756,83 ± 1215,00

Tablodaki her bir grup Sham (Grup 2) grubu ile karşılaştırılmıştır. "*" ile gösterilen değerler Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

4.2.1.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Glukoz Üzerine Etkisi

Kontrol grubu (Grup 1) serum glukoz konsantrasyonu, Sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonundan düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.3 ve Şekil 4.8).



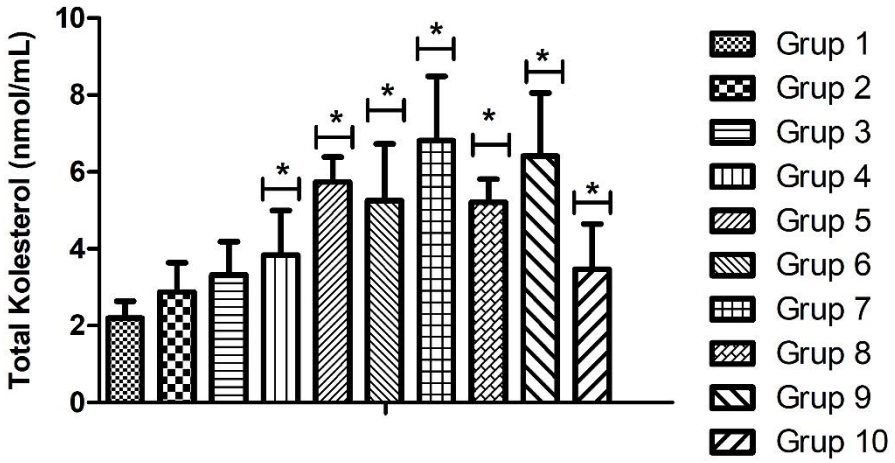
Şekil 4.8: Serum glukoz seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonu 3. ve 8. grupların serum glukoz konsantrasyonundan daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonu 4., 5., 6., 7., 9. ve 10. grupların serum glukoz konsantrasyonundan daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.3 ve Şekil 4.8).

4.2.2.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Total Kolesterol Üzerine Etkisi:

Kontrol grubu (Grup 1) serum total kolesterol konsantrasyonu Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) bulunmamıştır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.9).

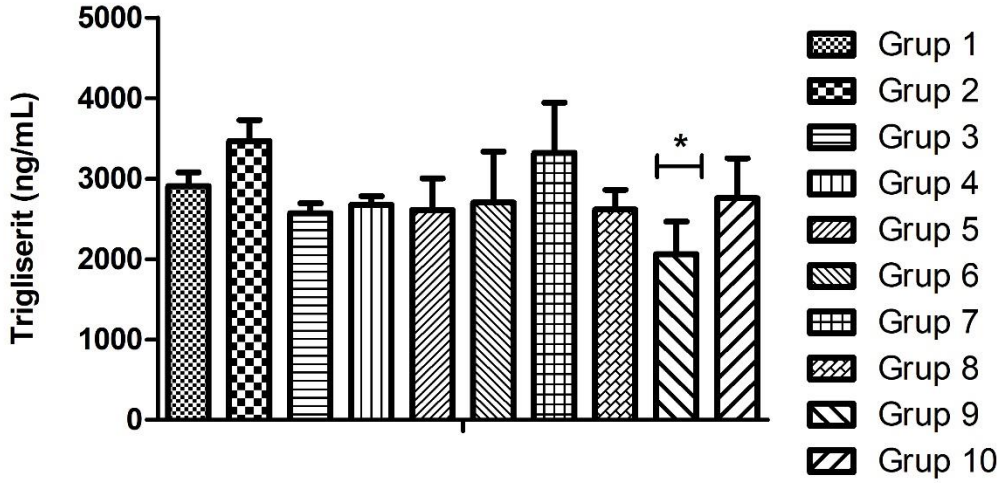
Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonu 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. grupların serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo 4.3 ve Şekil 4.9). Grup 2 sham grubu serum total kolesterol konsantrasyonu ile, Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Serum total kolesterol seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

4.2.3.Nane Ekstrelerinin PKOS'lu Sıçanlarda Serum Trigliserit Üzerine Etkisi:

Kontrol grubu (Grup 1) serum trigliserit konsantrasyonu Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonundan düşük bulunmuş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) bulunmamıştır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Serum trigliserit seviyeleri (*p<0,05 Sham grubu ile karşılaştırma)

Grup 2 Sham grubu serum trigliserit konsantrasyonuna göre, Grup 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 serum trigliserit konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 Sham grubu serum trigliserit konsantrasyonuna göre, *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün (Grup 9) serum trigliserit konsantrasyonundan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün sham grubuna göre serum trigliserit seviyelerini düşürmüştür (Tablo 4.3 ve Şekil 4.10).

4.3.NANE EKSTRELERİNİN FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİ

Dört nane türüne (*Calamintha nepeta*, *Mentha longifolia, Mentha suaveolens*, *Mentha aquatica*) ait hazırlanan su ekstrelerinin fenolik bileşik içerikleri HPLC-PDA cihazı ile analiz edilmiştir. Ekstrelerin her biri Vanilik asit, Kafeik asit, Epikatesin, p-kumarik asit, Salisilik asit, Sinamik asit, Rosmarinik asit, Kersetin, Klorogenik asit, Apigenin-7-O-glukozit, Rutin, Naringenin, 4-hidroksibenzoik asit, Gallik asit ve Ferulik asit fenolik bileşikleri referans alınarak taranmıştır. Ekstrelerde fenolik bileşik olarak Rosmarinik asit, Kersetin, Klorogenik asit, Apigenin-7-O-glukozit, Rutin, Naringenin, 4-hidroksibenzoik asit, Gallik asit ve Ferulik asit bileşikleri kantitatif olarak belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Nane ekstrelerinin fenolik bileşik içerikleri

Bitki İsimleri / **Fenolik Bileşik mg/g ekstre**	***Calamintha nepeta***	***Mentha longifolia***	***Mentha suaveolens***	***Mentha aquatica***
Rosmarinik asit	455,03	11211,78	13675,15	11391,55
Kersetin		493,99		
Klorogenik asit	165,84	317,27	261,74	267,41
Apigenin-7-O-glukozit	50,17		140,69	240,06
Rutin	158,15			
Naringenin	15,03	26,02		86,33
4-hidroksi benzoik asit	9,85	33,64	28,56	15,55
Gallik asit	6,03		7,59	7,77
Ferulik asit			5,82	

Fenolik bileşiklerden mevcut en yüksek miktarlar sırasıyla Rosmarinik asit

Kersetin, Klorogenik asit, Apigenin-7-O-glukozit, Rutin, Naringenin ve daha az miktarda 4-hidroksibenzoik asit, Gallik asit ve Ferulik asit olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Çalışılan dört nane türünde miktar tayinleri yapılan 9 adet fenolik bileşik her bir türde farklı oranlarda bulunmuştur. En düşük fenolik içerik *Calamintha nepeta*' da tespit edilmiştir. Rosmarinik asit en fazla miktarda bulunan fenolik içeriktir. Rosmarinik asit, klorojenik asit ve 4-hidroksi benzoik asit dört nane türünde de bulunurken kersetin sadece *Mentha longifolia* da ve ferulik asit ise yalnızca *Mentha suaveolens* türünde saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Fenolik bileşenlerle hormonal parametreler arasında korelasyon ilişkisi

Hormon Parametreleri **Fenolik Bileşik mg/g ekstre**		**FSH (ng/mL)**	**LH (ng/mL)**	**LH/FSH (ng/mL)**	**Progeesteron (ng/mL)**	**Estradiol (pg/ml)**	**Testoteron (ng/mL)**	**DHEAS (pg/ml)**
Rosmarinik asit	***r***	-0,143	-0,142	0,057	-0,164	0,231	-0,574	-0,094
	p	0,277	0,280	0,663	0,219	0,084	**<0,001**	0,473
Kersetin	***r***	-0,119	-0,066	0,107	0,041	-0,229	-0,211	-0,007
	p	0,365	0,615	0,416	0,760	0,087	0,108	0,956
Klorogenik asit	***r***	-0,147	-0,284	<0,001	-0,143	0,081	-0,347	0,028
	p	0,261	**0,028**	0,998	0,285	0,551	**0,007**	0,829
Apigenin-7-O-glukozit	***r***	-0,074	-0,188	-0,050	-0,220	0,269	-0,282	-0,008
	p	0,576	0,150	0,705	0,097	**0,043**	**0,030**	0,953
Rutin	***r***	-0,147	-0,396	-0,126	-0,057	-0,178	0,337	0,096
	p	0,262	**0,002**	0,336	0,672	0,186	**0,009**	0,467
Naringenin	***r***	-0,099	-0,414	-0,098	-0,129	-0,228	-0,013	0,219
	p	0,452	**0,001**	0,457	0,335	0,089	0,919	0,093
4-hidroksi benzoik asit	***r***	-0,197	-0,154	0,109	-0,135	0,103	-0,535	-0,095
	p	0,131	0,240	0,408	0,311	0,447	**<0,001**	0,468
Gallik asit	***r***	-0,076	-0,239	-0,076	-0,233	0,261	-0,178	0,027
	p	0,565	0,066	0,563	0,079	**0,049**	0,176	0,838
Ferulik asit	***r***	-0,118	0,181	0,168	-0,117	0,389	-0,517	-0,305
	p	0,367	0,166	0,201	0,380	**0,003**	**<0,001**	**0,018**

Tablo 4.6: Fenolik bileşenlerle glukoz ve lipit profil seviyeleri arasında korelasyon ilişkisi

Metabolik parametre **Fenolik Bileşik mg/g ekstre**		**Total kolesterol (µmol/L)**	**Trigliserit (ng/mL)**	**Glukoz (µmol/L)**
Rosmarinik asit	***r***	0,262	-0,253	-0,195
	p	**0,043**	0,051	0,136
Kersetin	***r***	0,144	-0,268	-0,360
	p	0,272	**0,038**	**0,005**
Klorogenik asit	***r***	0,149	-0,353	-0,190
	p	0,255	**0,006**	0,146
Apigenin-7-O-glukozit	***r***	0,112	-0,090	0,078
	p	0,396	0,493	0,552
Rutin	***r***	-0,165	-0,036	0,066
	p	0,208	0,788	0,616
Naringenin	***r***	0,004	-0,357	-0,093
	p	0,974	**0,005**	0,481
4-hidroksi benzoik asit	***r***	0,275	-0,313	-0,322
	p	**0,033**	**0,015**	**0,012**
Gallik asit	***r***	0,057	-0,098	0,121
	p	0,667	0,456	0,357
Ferulik asit	***r***	0,266	0,087	-0,077
	p	**0,040**	0,507	0,561

Sıçanlara günlük olarak verilen bitki ekstrelerindeki tespit edilen rosmarinik asit miktarı total kolesterol düzeyi ile pozitif yönde ve düşük düzeyde korelasyon tespit edilirken ($r = 0,262$, $p = 0,043$), testosteron düzeyi ile negatif yönde anlamlı bir korelasyon ($r = -0,574$, $p<0,001$) bulunmuştur (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Kersetin düzeyi trigliserit ($r = -0,268$, $p = 0,038$) ve glukoz ($r = -0,360$, $p = 0,005$) ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.6).

Klorogenik asit düzeyi LH ($r = -0,284$, $p = 0,028$), testosteron ($r = -0,347$, $p = 0,007$) ve trigliserit ($r = -0,353$, $p = 0,006$) düzeyi ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Apigenin-7-O-glukozit düzeyi estradiol ile pozitif yönde (r = 0,269, p = 0,043), testosteron ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (r = -0,282, p = 0,030) (Tablo 4.5).

Rutin düzeyi LH düzeyi ile negatif yönde (r = -0,396, p = 0,002), testosteron düzeyi ile ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (r = 0,337, p = 0,009) (Tablo 4.5).

Naringenin düzeyi LH (r = -0,414, p = 0,001) ve trigliserit düzeyi ile (r = -0,357, p = 0,005) negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

4-hidroksi benzoik asit düzeyi total kolesterol ile pozitif yönde (r = 0,275, p = 0,033), trigliserit (r = -0,313, p = 0,015), glukoz (r = -0,322, p = 0,012) ve testosteron düzeyi ile ise negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (r = -0,535, p<0,001) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Gallik asit düzeyi estradiol ile pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (r = 0,261, p = 0,049) (Tablo 4.5).

Ferulik asit düzeyi total kolesterol (r = 0,266, p = 0,040) ve estradiol (r = 0,389, p = 0,003) düzeyi ile pozitif, DHEAS (r = -0,305, p = 0,018) ve testosteron (r = -0,517, p<0,001) düzeyi ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

4.4.OVARYUMLARIN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLME BULGULARI

Yapılan mikroskopik incelemede over yüzeylerinin tek katlı peritoneal hücreler ile örtülü olduğu görüldü. Over korteks ve medullasına ait iğsi, dar sitoplazmalı stromal hücreler girdapsi patern oluşturmakta olduğu gözlemlendi.

Stroma içinde farklı çaplarda vasküler yapıların yanı sıra primer oosit içeren tek katlı yassılaşma gösteren granüloza hücreleri ile oositi çevreleyen primordial foliküller, foliküler maturasyonun devam etmesi ile oositin büyümesi ve çevreleyen granüloza hücrelerinin kuboidal ve kolumnar şekil alması ile oluşan primer foliküller, granüloza hücre sıralanmasının artması ve antrumun belirginleşmesi ile meydana gelen sekonder ve tersiyer foliküller ve oositin büyümesine ek olarak folikülün bir tarafında ekzantrik yerleşim göstermesi ve bu alanda granüloza hücrelerinin çoğalarak kümülüs ooforusu oluşturup antrum içine doğru protrude olması ile karakterize Graafian foliküller izlendi.

Bu görülen histolojik yapının ışık mikroskobu görünümleri, oluşturulan grupların açıklamaları ile birlikte aşağıda gösterilmiştir.

Kontrol grubu (Grup 1); Sham grubu (Grup 2) ve nane ekstrelerinin verildiği diğer PKOS'lu gruplar (Grup 3-Grup10) histolojik yapının ışık mikroskobu görüntüleri ölçülmüştür. Ölçek çubuğu = 400 mikrometre (X400 0,238 mm kare) büyütmede.

4.4.1. Kontrol ve Sham Gruplarının Bulguları

Grup 1 kontrol grubu farklı aşamalarda folikül yapısı sergileyerek (primer ve sekonder folikül, Graaf folikül, atretik folikül ve korpus luteum) normal over histolojisi göstermiştir.

Grup 2 Sham grubunda çok sayıda granüloza tabakasında incelme ve/veya yok olmuş olan çok sayıda subkapsüler büyük kistler görüldü. Folikül atrezisi saptandı.

Tablo 4.7: Kontrol ve sham gruplarında histolojik bulgular

Değişkenler	Kontrol (n = 6)		Sham (n = 6)		*p*
	Ort ± SS	Median (min-max)	Ort ± SS	Median (min-max	
Over 1					
Primer folikül sayısı	1,67 ± 1,03	2 (0-3)	2 ± 1,41	2 (0-4)	0,699
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 1,37	4,5 (3-7)	3,17 ± 2,32	3 (0-7)	0,132
Graafian folikül sayısı	1,17 ± 0,98	1,5 (0-2)	0,17 ± 0,41	0 (0-1)	0,093
Atrezi bulguları varlığında sayısı	2,67 ± 1,75	2 (1-6)	5,67 ± 6,15	2 (1-15)	0,818
Taze korpus luteum sayısı	3 ± 1,1	3 (1-4)	0,33 ± 0,52	0 (0-1)	**0,004**$^{-}$
Over 2					
Primer folikül sayısı	2,5 ± 1,38	3 (0-4)	3,67 ± 2,25	2,5 (2-7)	0,818
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 3,27	5 (0-9)	4,17 ± 2,64	3 (2-8)	0,818
Graafian folikül sayısı	1,33 ± 1,21	1,5 (0-3)	0,83 ± 1,6	0 (0-4)	0,394
Atrezi bulguları varlığında sayısı	1,83 ± 1,47	1,5 (0-4)	9,67 ± 6,12	8,5 (3-20)	**0,004**$^{+}$
Taze korpus luteum sayısı	2,33 ± 1,51	2 (0-4)	1 ± 0,63	1 (0-2)	0,093

Sham grubunun (Grup 2), Kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırılmasına göre taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük (p=0,004) ve atrezi bulguları varlığında (atretik folikül) sayısı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004) düzeyde yüksek bulunmuştur. Sham grubunda kistik folikül sayısında artma, taze korpus luteum

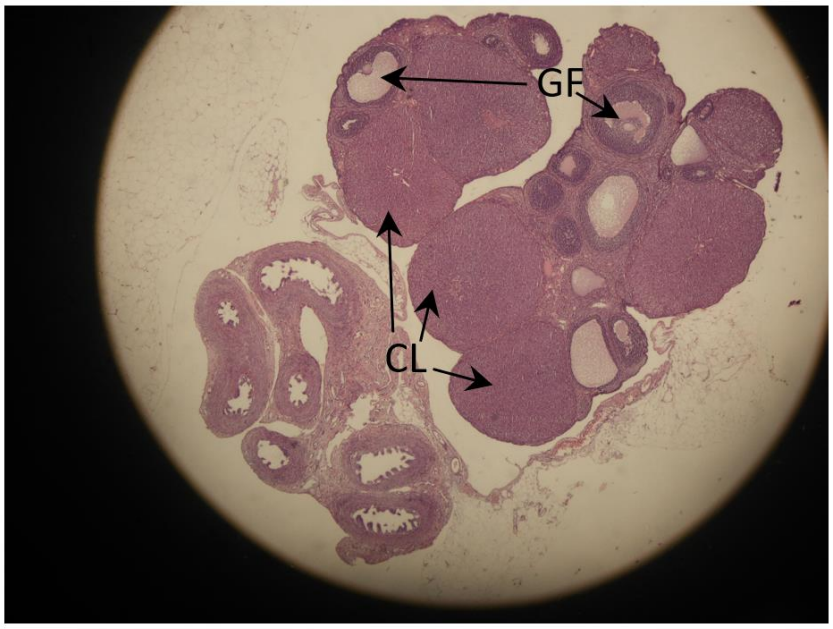
sayısında azalma tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Sham grubunun (Grup 2), kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırılmasında, subkapsüler kist oluşumu sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p = 0,002).

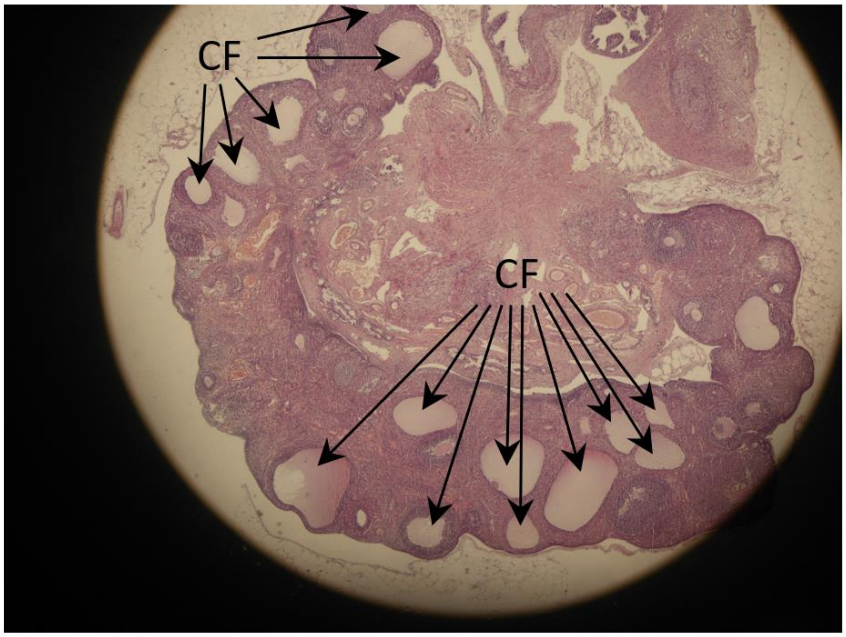
Tablo 4.8: Kontrol ve sham gruplarında atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları

Değişkenler	**Kontrol (n = 6)**	**Sham (n = 6)**	
	Sayı	**Sayı**	***p***
Over 1			
Atrezi bulguları			
Var	6	6	N/A
Yok	0	0	
Atrezi bulguları varlığında tipi			
A	2	2	0,565
A+B	4	3	
B	0	1	
Yok	0	0	
Subkapsüler kist oluşumu			
Var	0	3	0,182*
Yok	6	3	
Subkapsüler kist oluşumu tipi			
Belirgin	0	2	0,135
Hafif	0	1	
Yok	6	3	
Over 2			
Atrezi bulguları			
Var	5	6	1,0*
Yok	1	0	
Atrezi bulguları varlığında tipi			
A	3	1	0,193
A+B	2	5	
B	0	0	
Yok	1	0	
Subkapsüler kist oluşumu			
Var	0	6	**0,002*⁺**
Yok	6	0	
Subkapsüler kist oluşumu tipi			
Hafif	0	5	**0,002**
Orta	0	1	
Yok	6	0	

*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.



Resim 4.1: Grup 1 Kontrol grubu: Sekonder folikül, GF: Graafian folikül, CL: Korpus luteum görünümü



Resim 4.2: Grup 2 Sham Grubu (PKOS): Granülosa hücrelerinde incelme ve/veya yok olma, teka hücrelerinin hiperplazisi olan subkapsüler kistlerin görünümü, CF: Kistik folikül.

4.4.2.*Calamintha nepeta* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 3 ve Grup 4) Over Histolojik Bulgular

Calamintha nepeta 200 mg/kg gün (Grup 3), sham grubu ile karşılaştırıldığında, taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p = 0,018), atrezi bulgu sayısı ise anlamlı (p = 0,008) derecede düşük bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: *Calamintha nepeta* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular

Değişkenler	**Kontrol**	**Sham**	***Calamintha nepeta*** 200mg/kg gün			***Calamintha nepeta*** 400 mg/kg gün		
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**
Over 1								
Primer folikül sayısı	1,67 ± 1,03	2 ± 1,41	1,83 ± 1,72	0,801	0,699	2,5±2,17	0,617	0,806
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 1,37	3,17 ± 2,32	2,83 ± 2,14	0,189	0,936	2,33±2,07	0,061	0,625
Graafian folikül sayısı	1,17 ± 0,98	0,17 ± 0,41	0,83 ± 0,75	0,498	0,083	0,17 ±0,41	0,058	1,0
Atrezi bulguları varlığında sayısı	2,67 ± 1,75	5,67 ± 6,15	2,83 ± 1,83	1,0	0,681	2,33 ±2,94	0,329	0,143
Taze korpus luteum sayısı	3 ± 1,1	0,33 ± 0,52	1,83 ± 0,98	0,056	**0,018**$^{+}$	1,5 ± 1,05	**0,039**$^{-}$	**0,042**$^{+}$
Over 2								
Primer folikül sayısı	2,5 ± 1,38	3,67 ± 2,25	1,5 ± 1,52	0,219	0,067	1,17 ± 0,75	0,059	**0,012**$^{-}$
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 3,27	4,17 ± 2,64	2,33 ± 1,97	0,121	0,415	2,17 ± 1,47	0,147	0,250
Graafian folikül sayısı	1,33 ± 1,21	0,83 ± 1,6	0 ± 0	**0,022**$^{+}$	0,140	0,67 ± 0,82	0,312	0,719
Atrezi bulguları varlığında sayısı	1,83 ± 1,47	9,67 ± 6,12	1,5 ± 1,87	0,565	**0,008**$^{-}$	2 ± 2,1	1,0	**0,013**$^{-}$
Taze korpus luteum sayısı	2,33 ± 1,51	1 ± 0,63	1,17 ± 0,98	0,142	0,670	1,17 ± 1,17	0,161	0,931

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma,

$^{+}$: Anlamlılığın daha yüksek sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

$^{-}$: Anlamlılığın daha düşük sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

Calamintha nepeta 400 mg/kg gün (Grup 4) sham grubu (G2) ile karşılaştırıldığında taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p = 0,042) yüksek bulunmuştur (Tablo 4.9).

Calamintha nepeta 400 mg/kg gün (Grup 4) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında primer folikül sayısı ve atrezi bulgu sayısı istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) düzeyde düşük olarak gözlemlendi (Tablo 4.9).

Calamintha nepeta 200 mg/kg gün (Grup 3) sham grubu ile karşılaştırıldığında subkapsüler kist oluşumu istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,015$) düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.10).

Calamintha nepeta 400 mg/kg gün (Grup 4) kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulgularında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: *Calamintha nepeta* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları

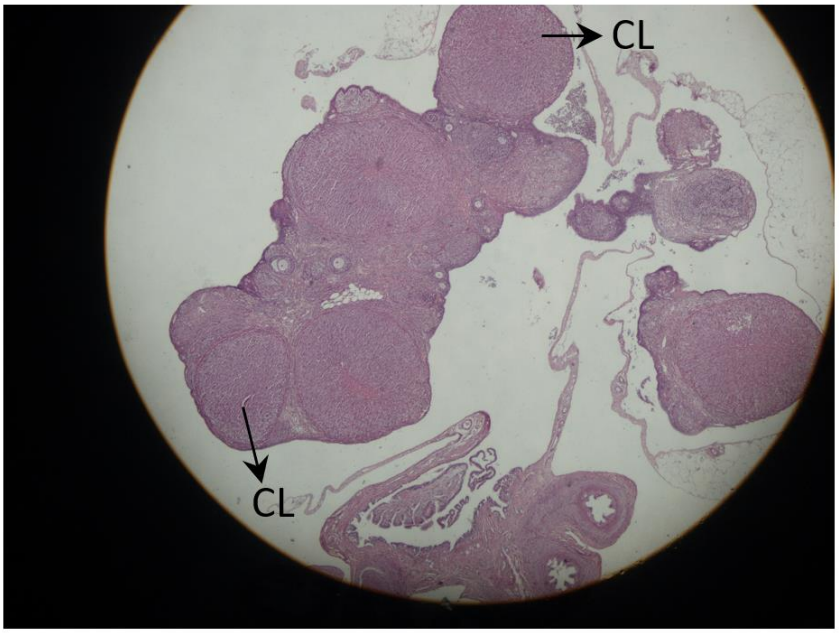
	Calamintha nepeta	200 mg/kg	gün	*Calamintha nepeta*	400mg/kg	gün
Değişkenler	**Sayı**	***p*1**	***p*2**	**Sayı**	***p*1**	***p*2**
Over 1						
Atrezi bulguları						
Var	6	N/A	N/A	4	0,455*	0,455*
Yok	0			2		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	2	0,565	1,0	1	0,261	0,469
A+B	3			2		
B	1			1		
Yok	0			2		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	2	0,455*	1,0*	3	0,182*	1,0*
Yok	4			3		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Belirgin	0	0,455*	0,290	2	0,135	1,0
Hafif	2			1		
Yok	4			3		
Over 2						
Atrezi bulguları						
Var	4	1,0*	0,455*	4	1,0*	0,455*
Yok	2			2		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	2	0,601	0,112	1	0,506	0,232
A+B	1			2		
B	1			1		
Yok	2			2		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	1	1,0*	**0,015**	3	0,182*	0,182*
Yok	5			3		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Hafif	1	1,0*	**0,013**	3	0,182*	0,105
Orta	0			0		
Yok	5			3		

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma

*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.



Resim 4.3: Grup 3 *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün, GF: Graafian foliküller ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküller görünümü



Resim 4.4: Grup 4 *Calamintha nepeta* 400mg/kg gün, taze CL: Korpus luteuma sahip foliküllerin görünümü

4.4.3. *Mentha longifolia* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 5 ve Grup 6) Over Histolojik Bulgular

Mentha longifolia 200 mg/kg gün (Grup 5) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p = 0,007), primer folikül sayısı ve atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: *Mentha longifolia* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular

Değişkenler	**Kontrol**	**Sham**	*Mentha longifolia* 200 mg/kg gün			*Mentha longifolia* 400mg/kg gün		
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**
Over 1								
Primer folikül sayısı	1,67 ± 1,03	2 ± 1,41	2,17 ± 0,98	0,403	0,804	3,83 ± 1,47	**0,017**$^{+}$	0,061
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 1,37	3,17 ± 2,32	3,17 ± 1,72	0,104	1,0	3,83 ± 2,99	0,684	0,684
Graafian folikül sayısı	1,17 ± 0,98	0,17 ± 0,41	0,5 ± 0,55	0,201	0,241	0,5 ± 0,55	0,201	0,241
Atrezi bulguları varlığında sayısı	2,67 ± 1,75	5,67 ± 6,15	2,33 ± 3,83	0,162	0,084	3 ± 2	0,869	0,681
Taze korpus luteum sayısı	3 ± 1,1	0,33 ± 0,52	2,17 ± 1,47	0,190	**0,007**$^{+}$	1,33 ± 1,51	0,071	0,163
Over 2								
Primer folikül sayısı	2,5 ± 1,38	3,67 ± 2,25	1,6 ± 0,55	0,108	**0,036**$^{-}$	3,5 ± 2,07	0,515	0,677
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 3,27	4,17 ± 2,64	2,2 ± 1,79	0,140	0,267	4,5 ± 2,59	0,935	0,935
Graafian folikül sayısı	1,33 ± 1,21	0,83 ± 1,6	0,2 ± 0,45	0,089	0,560	0,67 ± 0,82	0,312	0,719
Atrezi bulguları varlığında sayısı	1,83 ± 1,47	9,67 ± 6,12	2,6 ± 2,07	0,516	**0,028**$^{-}$	1 ± 0,89	0,321	**0,004**$^{-}$
Taze korpus luteum sayısı	2,33 ± 1,51	1 ± 0,63	1,4 ± 1,14	0,259	0,548	1,33 ± 1,21	0,241	0,613

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma,

$^{+}$: Anlamlılığın daha yüksek sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

$^{-}$: Anlamlılığın daha düşük sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

Mentha longifolia 400 mg/kg gün (Grup 6) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında atrezi bulgu sayısı düşük saptanmıştır (p = 0,004) (Tablo 4.11).

Mentha longifolia 200 mg/kg gün (Grup 5) sham grubu (Grup 2) ile

karşılaştırılmasına göre, atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: *Mentha longifolia* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları

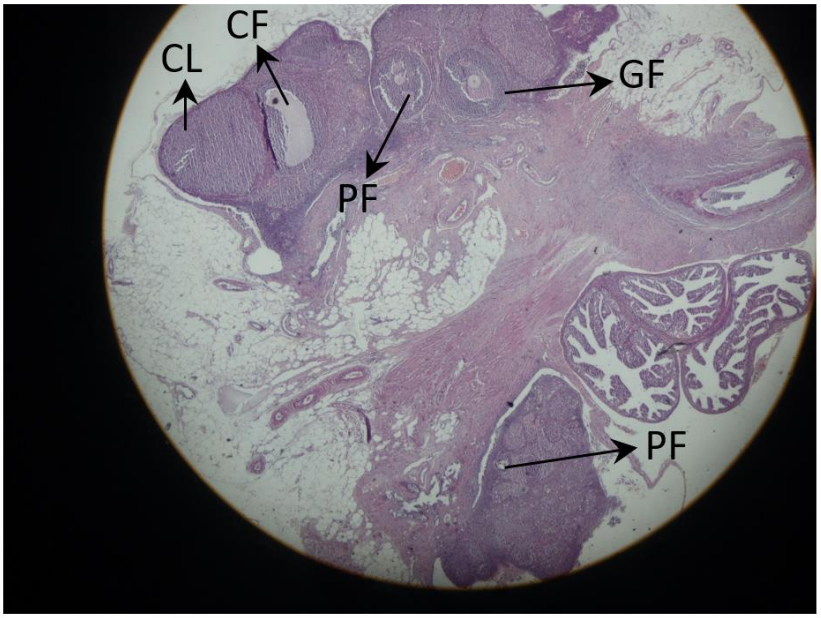
	Mentha longifolia 200 mg/kg gün			*Mentha longifolia* 400mg/kg gün		
Değişkenler	**Sayı**	***p*1**	***p*2**	**Sayı**	***p*1**	***p*2**
Over 1						
Atrezi bulguları						
Var	4	0,455*	0,455*	6	N/A	N/A
Yok	2			0		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	1	0,261	0,469	3	1,0	0,549
A+B	2			3		
B	1			0		
Yok	2			0		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	1	1,0*	0,545	0	N/A	0,182*
Yok	5			6		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Belirgin	1	1,0*	0,400	0	N/A	0,135
Hafif	0			0		
Yok	5			6		
Over 2						
Atrezi bulguları						
Var	4	1,0*	0,455*	4	1,0*	0,455*
Yok	1			2		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	1	0,572	0,491	2	0,601	0,112
A+B	3			1		
B	0			1		
Yok	1			2		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	2	0,182*	0,061*	1	1,0*	**0,015***
Yok	3			5		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Hafif	2	0,182*	0,073	1	1,0*	**0,013**
Orta	0			0		
Yok	3			5		

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma

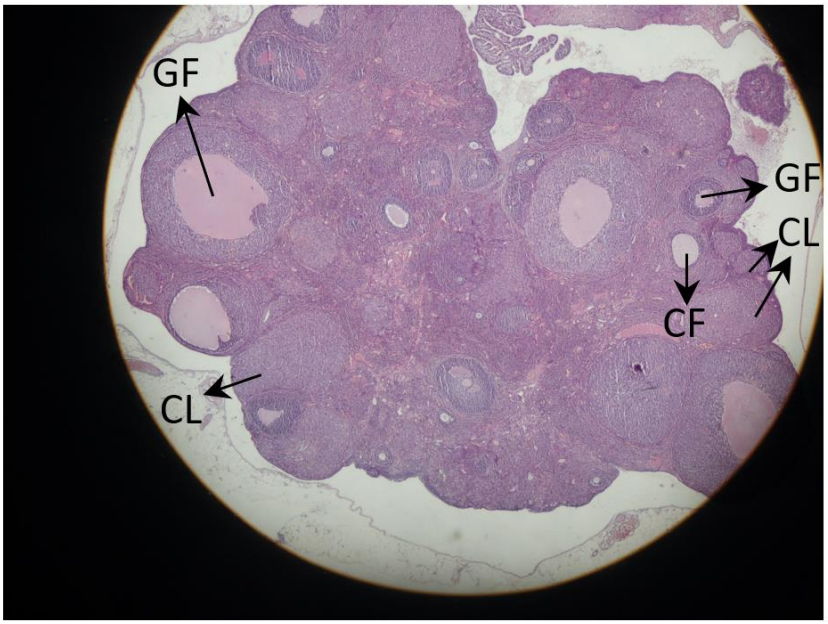
*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.

Mentha longifolia 400 mg/kg gün (Grup 6) sham grubu (Grup 2) ile

karşılaştırılmasına göre, subkapsüler kist bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p = 0,015) (Tablo 4.12).



Resim 4.5: Grup 5 *Mentha longifolia* 200mg/kg gün, PF: Primer folikül, CF: Kistik folikül, GF: Graafian ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküllerin görünümü



Resim 4.6: Grup 6 *Mentha longifolia* 400mg/kg gün, GF: Graafian ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü

4.4.4.*Mentha suaveolens* (Grup 7 ve Grup 8) Over Histolojik Bulgular:

Mentha suaveolens 200 mg/kg gün (Grup 7) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırılmasına göre taze korpus luteum sayısı anlamlı düzeyde düşük, atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: *Mentha suaveolens* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular

	Kontrol	**Sham**	***Mentha suaveolens*** 200mg/kg gün			***Mentha suaveolens*** 400mg/kg gün		
Değişkenler	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**p1**	**p2**	**Ort ± SS**	**p1**	**p2**
Over 1								
Primer folikül sayısı	1,67 ± 1,03	2 ± 1,41	2 ± 1,9	0,744	1,0	0,83 ± 1,6	0,154	0,133
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 1,37	3,17 ± 2,32	2,5 ± 1,52	**0,027**$^{+}$	0,682	3,17 ±1,72	0,104	1,0
Graafian folikül sayısı	1,17 ± 0,98	0,17 ± 0,41	0 ± 0	**0,021**$^{-}$	0,317	0 ± 0	**0,021**$^{-}$	0,317
Atrezi bulguları varlığında sayısı	2,67 ± 1,75	5,67 ± 6,15	2,5 ± 2,59	0,685	0,373	1,17 ±0,98	0,054	**0,045**$^{-}$
Taze korpus luteum sayısı	3 ± 1,1	0,33 ± 0,52	2,67 ± 2,94	0,413	**0,042**$^{-}$	1,5 ± 1,22	**0,039**$^{-}$	0,084
Over 2								
Primer folikül sayısı	2,5 ± 1,38	3,67 ± 2,25	2,17 ± 2,56	0,411	0,142	0,67 ±0,82	**0,032**$^{-}$	**0,007**$^{-}$
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 3,27	4,17 ± 2,64	2,67 ± 2,42	0,294	0,285	2,5 ± 2,51	0,258	0,219
Graafian folikül sayısı	1,33 ± 1,21	0,83 ± 1,6	0,17 ± 0,41	0,060	0,461	0,33 ±0,82	0,105	0,528
Atrezi bulguları varlığında sayısı	1,83 ± 1,47	9,67 ± 6,12	1,67 ± 1,63	0,721	**0,006**$^{-}$	1,33 ±1,51	0,510	**0,006**$^{-}$
Taze korpus luteum sayısı	2,33 ± 1,51	1 ± 0,63	1,67 ± 1,63	0,457	0,557	0,33 ±0,52	**0,019**$^{-}$	0,076

p1: Kontrol grubu ile karılaştırma; p2: Sham grubu ile karşılaştırma,

$^{+}$: Anlamlılığın daha yüksek sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

$^{-}$: Anlamlılığın daha düşük sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

Mentha suaveolens 400 mg/kg gün (Grup 8) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırılmasına göre atrezi bulguları varlığında sayısı ($p = 0,045$), primer folikül sayısı ($p = 0,007$) ve atrezi bulgu sayısı ($p = 0,006$) anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Tablo 4.13).

Mentha suaveolens 200 mg/kg gün (Grup 7) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

düşük tespit edilmiştir (p = 0,015) (Tablo 4.14).

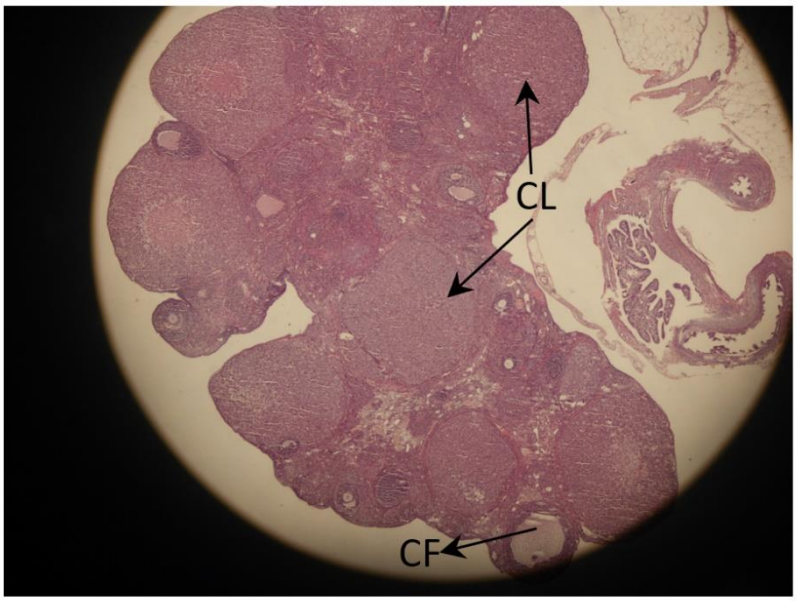
Mentha suaveolens 400 mg/kg gün (Grup 8) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p = 0,002) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: *Mentha suaveolens* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları

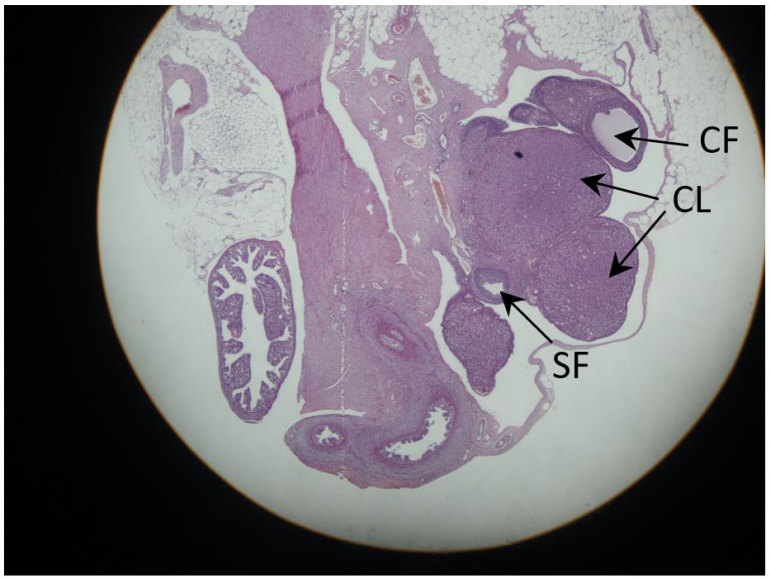
Değişkenler	***Mentha suaveolens*** 200mg/kg gün			***Mentha suaveolens*** 400mg/kg gün		
	Sayı	***p*1**	***p*2**	**Sayı**	***p*1**	***p*2**
Over 1						
Atrezi bulguları						
Var	4	0,455*	0,455*	5	1,0*	1,0*
Yok	2			1		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	0	0,083	0,209	3	0,261	0,532
A+B	2			1		
B	2			1		
Yok	2			1		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	0	N/A	0,182*	0	N/A	0,182*
Yok	6			6		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Belirgin	0	N/A	0,135	0	N/A	0,135
Hafif	0			0		
Yok	6			6		
Over 2						
Atrezi bulguları						
Var	6	1,0*	N/A	4	1,0*	0,455*
Yok	0			2		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	2	0,209	0,051	2	0,601	0,112
A+B	1			1		
B	3			1		
Yok	0			2		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	1	1,0*	**0,015***	0	N/A	**0,002***
Yok	5			6		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Hafif	1	1,0*	**0,013**	0	N/A	**0,002**
Orta	0			0		
Yok	5			6		

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma

*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.



Resim 4.7: Grup 7 *Mentha suaveolens* 200mg/kg gün, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü.



Resim 4.8: Grup 8 *Mentha suaveolens* 400mg/kg gün, SF: Sekonder folikül, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü.

4.4.5.*Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 9 ve Grup 10) Over Histolojik Bulgular:

Mentha aquatica 200 mg/kg gün (Grup 9) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p = 0,042), primer folikül sayısı (p = 0,041) ve atrezi bulgu sayısı (p = 0,006) anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: *Mentha aquatica* uygulanan sıçanlarda histolojik bulgular

	Kontrol	**Sham**	***Mentha aquatica*** 200mg/kg gün			***Mentha aquatica*** 400mg/kg gün		
Değişkenler	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**	**Ort ± SS**	***p*1**	***p*2**
Over 1								
Primer folikül sayısı	1,67 ± 1,03	2 ± 1,41	2,17 ± 1,94	0,869	1,0	2,67 ± 1,63	0,157	0,411
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 1,37	3,17 ±2,32	2,5 ± 1,05	**0,014**$^{-}$	0,565	4,67 ± 2,07	0,934	0,222
Graafian folikül sayısı	1,17 ± 0,98	0,17 ±0,41	0,17 ± 0,41	0,058	1,0	0,33 ± 0,52	0,118	0,523
Atrezi bulguları varlığında sayısı	2,67 ± 1,75	5,67 ±6,15	4,17 ± 3,92	0,871	0,416	2,17 ± 3,49	0,242	0,132
Taze korpus luteum sayısı	3 ± 1,1	0,33 ±0,52	1,67 ± 1,37	0,101	**0,042**$^{+}$	2,67 ± 1,63	0,679	**0,008**$^{+}$
Over 2								
Primer folikül sayısı	2,5 ± 1,38	3,67 ±2,25	1,4 ± 1,52	0,262	**0,041**$^{-}$	2 ± 1,41	0,458	0,212
Sekonder ve tersiyer folikül sayısı	4,67 ± 3,27	4,17 ±2,64	2 ± 1,41	0,140	0,136	2,33 ± 1,97	0,169	0,257
Graafian folikül sayısı	1,33 ± 1,21	0,83 ± 1,6	0,2 ± 0,45	0,089	0,560	0,17 ± 0,41	0,060	0,461
Atrezi bulguları varlığında sayısı	1,83 ± 1,47	9,67 ±6,12	1,2 ± 0,84	0,508	**0,006**$^{-}$	1 ± 1,1	0,318	**0,003**$^{-}$
Taze korpus luteum sayısı	2,33 ± 1,51	1 ± 0,63	1,2 ± 1,1	0,190	0,629	1,17 ± 1,47	0,138	0,719

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma,

$^{+}$: Anlamlılığın daha yüksek sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

$^{-}$: Anlamlılığın daha düşük sonuçtan kaynaklandığını göstermektedir.

Mentha aquatica 400 mg/kg gün (Grup 10) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

(p = 0,008), atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p = 0,003) (Tablo 4.15).

Mentha aquatica 200 mg/kg gün (Grup 9) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p = 0,002) (Tablo 4.16).

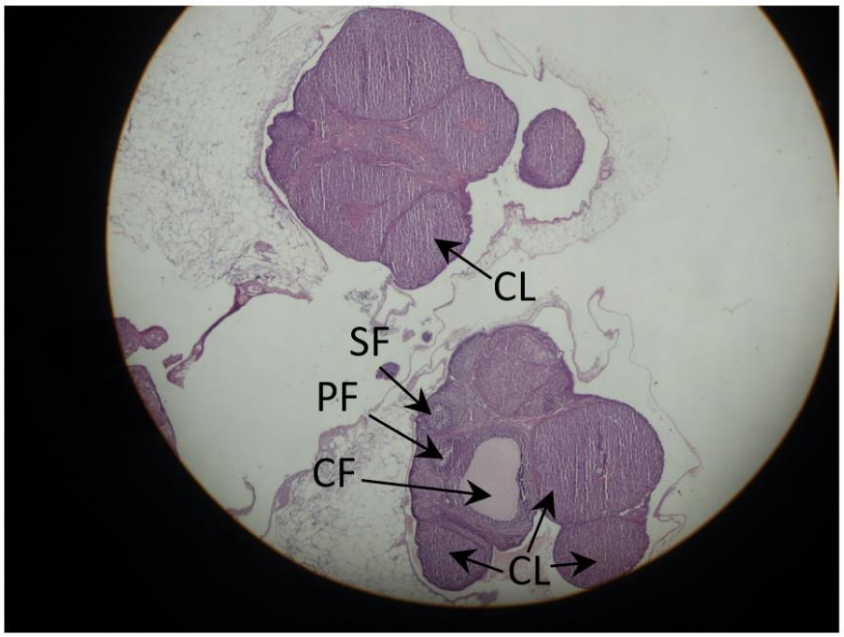
Mentha aquatica 400 mg/kg gün (Grup 10) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p = 0,002) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: *Mentha aquatica* uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları

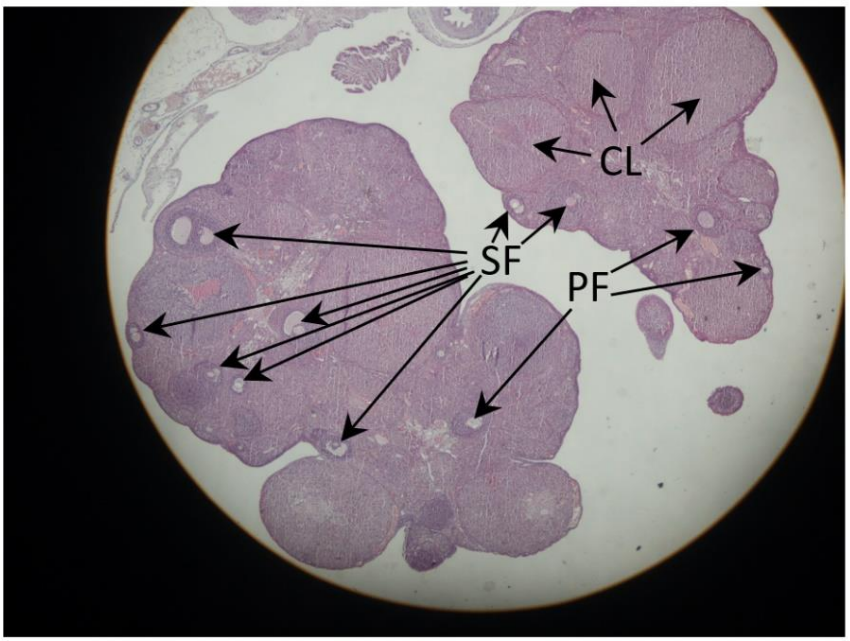
Değişkenler	***Mentha aquatica*** 200mg/kg		gün	***Mentha aquatica*** 400mg/kg		gün
	Sayı	***p*1**	***p*2**	**Sayı**	***p*1**	***p*2**
Over 1						
Atrezi bulguları						
Var	5	1,0*	1,0*	3	0,182*	0,182*
Yok	1			3		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	1	0,513	0,480	1	0,105	0,228
A+B	4			1		
B	0			1		
Yok	1			3		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	3	0,182*	1,0*	1	1,0*	0,545*
Yok	3			5		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Belirgin	0	0,182*	0,223	0	1,0*	0,287
Hafif	3			1		
Yok	3			5		
Over 2						
Atrezi bulguları						
Var	4	1,0*	0,455*	3	0,545*	0,182*
Yok	1			3		
Atrezi bulguları varlığında tipi						
A	3	0,885	0,100	2	0,465	0,051
A+B	1			1		
B	0			0		
Yok	1			3		
Subkapsüler kist oluşumu						
Var	0	N/A	**0,002***	0	N/A	**0,002***
Yok	5			6		
Subkapsüler kist oluşumu tipi						
Hafif	0	N/A	**0,004**	0	N/A	**0,002**
Orta	0			0		
Yok	5			6		

*p*1: Kontrol grubu ile karılaştırma*; p*2: Sham grubu ile karşılaştırma

*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.



Resim 4.9: Grup 9 *Mentha aquatica* 200mg/kg gün, PF: Primer folikül, SF: Sekonder folikül, GF: Graafian folikül, CF: Kistik folikül ve taze CL: Korpus luteuma sahip foliküller görünümü



Resim 4.10: Grup10 *Mentha aquatica* 400mg/kg gün, çok sayıda PF: Primer folikül, SF: Sekonder folikül ve taze CL: Korpus luteum'a sahip foliküller görünümü

4.5.SUBKAPSÜLER KİST VARLIĞI İLE TAZE KORPUS LUTEUM SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Overlerde subkapsüler kist varlığı ile taze korpus luteum sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Overlerde subkapsüler kist varlığına göre taze korpus luteum sayısı

Taze korpus luteum sayısı	Subkapsüler kist var		Subkapsüler kist yok		*p*
	Ort ± SS	Median (min-max)	Ort ± SS	Median (min-max)	
Over 1	1,31 ± 1,38	1 (0 – 5)	2,02 ± 1,61	2 (0 – 8)	0,105
Over 2	1,0 ± 0,68	1 (0 – 2)	1,36 ± 1,31	1 (0 – 4)	0,521

4.6.MAKROSKOBİK VE MİKROSKOBİK ÇAP ÖLÇÜMÜ

Kontrol grubu (G1) ile, sham grubu (G2) kıyaslamasına göre makroskobik ve mikroskobik çap ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Ayrıca makroskobik ve mikroskobik çap ölçümlerinde, Grup 3-Grup 10'un sham grubu (G2) ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu patogenezi henüz tam olarak açıklanamayan kronik bir hastalıktır. Hormonal, metabolik ve üreme sisteminde etkileri görülen karmaşık bir sistemdir. Çalışmamızda; Türkiye'de yetişen bazı nane türlerinin polikistik over sendromu (PKOS) üzerine etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada değerlendirmeler hem biyokimyasal hem de histolojik olarak değerlendirilmiştir. Biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik olarak meydana gelen değişiklikler, kan hormon seviyeleri ve overlerdeki fizyolojik ve histolojik farklılıklar incelenerek bu çalışmadan elde edilen bulgular tartışılmıştır. Etyopatogenezin tam olarak belirsiz olması ile beraber insülin direnci önemli miktarda etkilemektedir. Komorbid olarak dislipemi, metabolik disfonksiyon ve inflamasyon, hipertansiyon, endotel bozukluk karşımıza çıkabilir. İnsülin ve LH' un sinerjisi neticesinde ovaryen hiperandrojenemi görülmektedir (97).

Klinik olarak benzer etkiyi ortaya çıkarmak ve deney hayvanlarında PKOS modelini oluşturabilmek için östrojen üzerine etkili olan letrozol, dihidroepiandrosteron, dihidrostestosteron ve estradiol valerat gibi bileşiklerden faydalanılmaktadır. Çalışmamızda PKOS modeli meydana getirmek için dişi Wistar Albino türü sıçanlarda aromataz enzimini inhibe eden letrozol uygulanmıştır (93). Steroid olmayan bir aromataz inhibitörü olan letrozol, testosteronun östrojene dönüşümünü sınırlayarak endojen testosteron düzeylerini artırmaktadır. Bu şekilde testosterondaki artış PKOS oluşumuna neden olmaktadır. PKOS modeli Letrozol dışında testosteron, Dihidrotestosteron, estradiol gibi androjenlerle veya Dihidroepiandrosteron aromataz inhibitörleri de kullanılarak oluşturulabilmektedir (98–100). Çalışmalarda PKOS modelinin oluşum değerlendirilmesi kanda östrojen, progesteron, testosteron, DHEA-S gibi hormon düzeyleri, Glukoz tolerans testi, ovaryumların morfolojik olarak incelenmesi, sıçanların ağırlık ölçümü ile saptanmaktadır (98,101,102). PKOS oluşumu 21 gün sonunda USG yapılarak ve kan hormon düzeyleri, ovaryumun morfolojik incelenmesi ölçülerek değerlendirilmiştir. Histopatolojik analizde PKOS grubunda saptanan kistik foliküller deneyimizde hayvan modelinin başarılı bir şekilde meydana geldiğini sergilemektedir.

Nane tıbbi bir bitki olarak başta sindirim sistemi problemleri olmak üzere birçok hastalığın tedavisi için önerilmektedir; fakat bazı çalışmalarda, nanenin yararlı etkileri

olmasına karşın erkek sıçanların üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (102).

5.1. KONTROL VE SHAM GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmamızda sham grubunda (PKOS) serum FSH konsantrasyonu kontrol grubu (G1) serum FSH konsantrasyonundan düşük bulunmuştur. Grup 2 serum FSH konsantrasyonları tablo 4.1'de görüldüğü gibi, Grup 1 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sham grubunun (Grup 2) nane ekstrelerinin verildiği gruplarla karşılaştırılmasında, nane ekstresi verilen Grup 3, 4, 5, 6, 9 serum FSH düzeyinde bir azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı derecede olarak ifade edilmektedir ($p<0,05$).

Literatüre baktığımızda PKOS'lu hastalarda kan FSH seviyeleri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Çimen ve arkadaşlarının (103) 2003 yılında yaptıkları çalışmada PKOS'lu ($n=32$) hastalarda kontrol grubuna ($n=32$) oranla daha düşük FSH seviyeleri saptamışlardır. PKOS'lu grupta FSH düzeyinde bir azalma meydana geldiği görülmüş, fakat bu düşüklükte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. PKOS grubundaki FSH seviyesi için bazı araştırmacılar tarafından Çimen'in sonuçları ile uyumlu bulgular elde edilirken (100–102) bazılarında ise yükselme ya da değişmezlik şeklinde farklı sonuçlar elde edilmiştir (87,97,99).

Polikistik over sendromu oluşturmada kullanılan aromataz enzimi inhibitörü olan letrozol dişi sıçanlarda androjen substratlarının östrojenlere dönüşümünü bloke eder. Östrojendeki azalma hipofiz bezindeki geri bildirimi zayıflatarak LH'ın artmasına neden olur. Böylece teka hücrelerinden daha çok testosteron salınmasını uyarır. Testosteron ve LH seviyelerindeki artış PKOS'un başlıca özelliği olan hiperandrojenizmi gösterdiğinden PKOS grubunda hem testosteron hem de LH seviyeleri, normal sıçanlara göre önemli ölçüde artmıştır. Çalışmamızda sham grubunun (Grup 2) serum LH düzeyi Tablo 4.1'de görüldüğü gibi, bütün gruplar serum LH düzeyi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Bu sonuç literatürde yer alan daha önceki çalışmalar ile uyumludur (87,97,100,101).

Literatürde PKOS'lu hastaların veya deneklerin kan hormon seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda; tedavi alan grupların PKOS olan gruplara göre LH düzeylerinin

anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$). Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının (106) 2018 yılında yaptıkları çalışmada PKOS grubunda kontrol grubuna göre serum LH ve FSH düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$); tedavi alan gruplarda, LH ve FSH serum seviyeleri, PKOS grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük olarak görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızda sham grubunun (PKOS) serum LH düzeyi tüm gruplardan yüksek bulunmuş ve nane ekstreleri verilmesi sonrası, ekstre verilen tüm gruplarda (Grup 3-Grup10) serum LH düzeyleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlar Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (106).

Literatüre baktığımızda PKOS'lu hastalarda androjenlerin fazla miktarda artışı neticesinde adipoz dokuda estron estradiol oranında artışın oluşmasına; LH/FSH oranının yükselmesine ve ovulasyonda fonksiyon bozukluğu oluşturarak folikül gelişiminin etkilenmesine neden olduğu görülmektedir (104,105).

Çalışmamızda sham (Grup 2) grubu LH/FSH oranının ortalamaları ile Mentha aquatica 200 mg/kg gün (Grup 9) haricinde diğer tüm gruplarla aralarındaki fark anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir, yani sham grubunda LH/FSH oranı yükselmiştir. Bu literatür ile de uyumludur (104,105). .

Literatürde PKOS'ta serum progesteron seviyeleriyle ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının (100) 2017 yılında yaptıkları çalışmada PKOS grubunda progesteron, LH, estradiol, androstenedion ve testosteron seviyelerinde artma tespit edilmiş ($p<0,05$), FSH düzeyi azalmış, fakat tedavi bitiminde progesteron, LH, estradiol, androstenedion ve testosteron hormon düzeylerinde azalma, FSH düzeyinde artma saptanmıştır.

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) progesteron seviyesi kontrol grubu (Grup 1) progesteron seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu çalışmamızda elde edilen sonuçlar Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyum içindedir (100).

Literatüre baktığımızda PKOS'ta estradiol seviyeleriyle ilgili çeşitli araştırmalar görülmektedir. Abou-El-Naga ve arkadaşları'nın (10) yaptıkları bir çalışmada *Mentha piperita*'nın PKOS üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada dişi sıçanlarda letrozol ile PKOS oluşumu sonrasında serum LH, FSH ve testosteron düzeylerinde anlamlı artma ($p<0.01$) meydana gelmiş, östrojen seviyelerinde ise anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0.01$). Tedavi sonrası LH ve testosteron düzeylerinde anlamlı azalma ($p<0.01$, $p<0.001$), östrojen düzeyinde ise anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). FSH düzeyinde ise

anlamlı bir etki görülmemiştir.

Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının (106) 2018 yılında yaptıkları çalışmada; PKOS ve kontrol grupları arasında serum östrojen seviyelerinde önemli fark bulunmuş, kontrol grubu serum östrojen seviyelerine kıyasla, PKOS grubu serum östrojen seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edilmiştir ($P<0,05$). Tedavi sonrası, PKOS grubu ile tedavi edilen grupların serum östrojen düzeyi arasındaki fark artış göstermiş, istatistiksel olarak anlamlı yükseklik şeklinde ifade edilmiştir ($P<0,05$). Bahsedilen çalışmalardaki PKOS gruplarında östrojen seviyesinde bulunan düşüklük daha önceden yapılmış olan çalışmalarla uyuşmaktadır (104,105).

Literatürde farklı sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur. Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının (100) Polikistik over sendromunun fare modelinin granüloza hücrelerinde D3 vitamini ile steroidogenezin modülasyonu konulu araştırmalarında PKOS farelerinin androjenle indüklenmeleri neticesinde, PKOS'lu bireylerin hormonal değişiklikleriyle aynı estradiol, progesteron, LH, testosteron ve androstenedion düzeylerinde artma görülmüştür. D vitamini tedavisi alan farelerde progesteron ve estradiolde azalma meydana geldiği rapor edilmiştir (100). Yine Saiyed ve arkadaşlarının (113) çalışmasında PKOS grubunda LH, estradiol ve testosteron seviyeleri artmış, tedavi sonrasında ise hormon düzeylerinde düşme meydana geldiği bildirilmiştir. Holte ve arkadaşları (110) 10 obez ve 5 nonobez PKOS'lu, 7 obez ve 6 nonobez sağlıklı kişilerde kronik hiperinsülineminin gonadotropin hormon sekresyonu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada estradiol ve estron seviyeleri, her iki PKOS grubunda benzer ve her iki normal gruptakilerden anlamlı derecede yüksek ($P < 0,001$) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada LH, androstenedion seviyelerinin arttığı ve FSH düzeylerinde ise değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (110).

Çalışmamızda, sham grubu (Grup 2) serum estradiol konsantrasyonu kontrol grubu (Grup 1) serum estradiol konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Literatüre baktığımızda PKOS hastalarında testosteron seviyeleri yükselir (111, 112). Serum Testosteron ve LH seviyelerindeki artış PKOS tanısının başlıca kriteri olan hiperandrojenizmi göstermektedir.

Saiyed ve arkadaşları (109) 2016 yılında *Withania somnifera* ve *Tribulus terrestris* hidroalkolik ekstraktının kombinasyonunun sıçanda letrozole bağlı PKOS üzerindeki etkisi'ni araştırdıkları 24 sıçandan oluşan çalışmada PKOS grubunda LH,

estradiol ve testosteron seviyeleri artmasına karşın, tedavi sonrasında bu hormonların seviyelerinde düşme olduğu tespit edilmiştir. Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının (106) yaptıkları bir çalışmada serum testosteron düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) iken, tedavi alan gruplarda PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Merhan M. Ragy ve arkadaşlarının (2) 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada Hemin veya L-arginin kullanımının PKOS patofizyolojisine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada elli yetişkin dişi albino sıçan; kontrol grubu, letrozol ile indüklenen bir PKOS grubu; letrozol + hemin ve letrozol+L-arginin grubu olarak 4 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda serum testosteron seviyeleri önemli seviyede yükselirken, serum östrojeni belirgin azalmıştır.

Polikistik over sendromu hastalarında LH ve çeşitli androjenlerin (androstenedion, testosteron ve DHEA ortalama serum konsantrasyonları yüksek seyreder (110, 112). DHEA, PKOS'lu kadınlarda en yüksek seviyedeki androjenlerden biri olduğundan dolayı, deneysel çalışmalarda DHEA enjeksiyonu ile PKOS'lu kadınlarda bulunan başlıca özellikleri gösteren deney hayvanı (kemirgen) modeli tasarlanmıştır (113).

Literatürdeki çalışmalarda PKOS'lu farelerde androjenle indüklenme sonucunda, aynı şekilde PKOS'lu kadınlardaki gibi estradiol, progesteron, LH, testosteron ve androstenedion düzeylerinde artma görülmektedir (100,117).

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) serum DHEA-S düzeyleri kontrol grubu (Grup 1) ile kıyaslanmasına göre arasındaki fark istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda elde edilen bulgular yukarıda bahsedilen çalışmalar ile uyum içerisindedir.

Polikistik over sendromlu hastalarda metabolik sendrom kapsamında metabolik parametre açısından hem kan glukoz seviyelerinde yükseklik hem de insulin direnci saptanmaktadır. PKOS tanı kriterleri arasında bulunmamakla beraber insülin direnci PKOS hastalarının %50-70 arasında görülmektedir (114). PKOS ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki vardır. Garruti ve arkadaşlarının (114) 2009 yılında adipoz doku, metabolik sendrom ve PKOS'un patofizyoloji ve tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada; oluşturulan PKOS sıçan modelinde, hiperglisemi ve metabolik sendromuna neden olan insülin direncine destek sağlayan glukoz yüksekliğine yatkınlık tespit edilmiştir. Bundan dolayı, PKOS'da yüksek düzeylerdeki lipidlerin ve artan kilo ile meydana gelen

yağlanmadaki fazlalığın neticesinde insülin direnci oluşabilir (107).

Ayrıca oksidatif stres (OS) de PKOS patofizyolojisinde yer alabilir. OS özellikle obez olmayan hastalarda sık görülen insülin direncinde etkili olabilir (115). PKOS'ta hiperglisemi sonucunda, obeziteye bağlı olmadan, reaktif oksijen türleri (ROS) yükselebilir. Oksidatif stresin meydana gelmesi, insülin direncini ve hiperandrojenizmi uyararak proinflamatuar şartların oluşmasına zemin hazırlayabilir (116). PKOS'lu kadınlarda, nanenin antioksidan etkisiyle ROS regüle edilerek oksidatif stres engellenebilir.

Çalışmamızda serum kan glukoz seviyelerinde, sham grubunda (Grup 2), kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla artış meydana geldiği fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde Güney ve arkadaşlarının (4) 2006 yılında başka bir nane türü olan *Mentha spicata* çayı kullanarak yaptıkları bir çalışmada, sıçan uterus dokusu üzerindeki biyokimyasal ve histolojik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma için yirmi adet Wistar albino dişi sıçan kullanılmış, sıçanlar her biri on sıçandan oluşan iki gruba ayrılmış: 1. gruba bitki çayı verilmemiş (kontrol grubu) ve II. gruba 20 g/L *Mentha spicata* çayı verilmiştir. Bitki çayı günlük olarak hazırlanmış ve sıçanlara 30 gün boyunca daima içme suyu olarak verilmiştir. Plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüş ve uterus dokuları histopatolojik olarak incelenmiştir. MDA seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup II' de yüksek çıkmış, Grup II ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. *Mentha spicata* ile tedavi edilen grupta, hem endometriumda hem de endoservikste yüzey ve stromal glandüler epitelde apoptoz ve yaygın eozinofil lökosit infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler gözlenmiş, *Mentha Spicata*'nın lipid peroksidasyonu ve uterus hasarına yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Polikistik over sendromlu kadınların ortalama %70'inde anormal serum lipit seviyeleri (dislipidemi) mevcuttur ve %50'si aşırı kilolu olarak karşımıza çıkmaktadır. Desai ve arkadaşlarının (117) 2012 yılında *Aloe vera* jelinin (AVG) lipit düzeltici etkisini ölçmek amacıyla yaptıkları araştırmada; Charles Foster dişi sıçanlara letrozol (0,5 mg/kg vücut ağırlığı, 21 gün) oral olarak verilerek PKOS oluşumu sağlanmıştır. Sıçanlarda hiperglisemi ve trigliseritlerde, LDL kolesterol seviyelerinde yükseklik ve HDL kolesterol seviyelerinde düşme görülmüştür. AVG ile tedavi sonrası, HDL kolesterol seviyelerinde yükselme, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinde ise düşme tespit edilmiştir.

Holte ve arkadaşlarının (110) 1994 yılında 24 obezitesi olan ve 25 obezitesi olmayan PKOS'lu kadın ile 20 obez ve 20 obez olmayan kontrol kadın hastada, serum lipid profilini araştırdıkları çalışmalarında, serum lipoproteinlerinde PKOS'lu kadınlar ve kontroller arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda (Grup 2) sham grubu serum total kolesterol seviyesi ortalamaları, Grup 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 serum total kolesterol seviyesi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Deney gruplarında (*Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün haricinde), sham grupları serum total kolesterol seviyelerinden yüksek serum total kolesterol seviyeleri görülmüştür. Yani nane ekstreleri verilmesi sonrasında total kolesterol seviyelerinde nane gruplarında yükselme saptanmıştır.

Hiperandrojenizmi olan kadınlarda çoğunlukla insülin direnci ve obeziteye bağlı trigliserit yüksekliği görülmektedir (118).

Akdoğan ve arkadaşlarının (118) 2007 yılında Nane (*Mentha spicata*) çaylarının hirsutizmli kadınlardaki androjen düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada 12 PKOS'lu ve 9 idiyopatik hirsutizmli 21 kadın hasta menstrüel sikluslarının foliküler fazında günde iki kez 5 gün boyunca *Mentha spicata* ile demlenmiş bir fincan bitki çayı verilmiştir. *Mentha spicata* tedavi sonrasında kadınlarda trigliserit seviyelerinde düşme tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu ile, Grup1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 sham grubu ortalaması ile, Grup 9 serum trigliserit konsantrasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yani Grup 9 serum trigliserit konsantrasyonunu düşürmüştür. Bu daha önceki çalışmalar ile uyumludur (118).

Polikistik over sendromlu kadınların %40-70 kadarında aşırı kilo olmakla beraber, ortalama %70'inde hiperandrojenizm ile alakalı hirsutizm tespit edilmektedir (26,112,117).

Nanenin anti-androjenik ve hafif hirsutizmde etkisinin olduğu Akdoğan ve arkadaşları (118) ve Güney ve arkadaşları (4) tarafından yapılan çalışmalar ile gösterilmiş fakat hirsutizm üzerine etkisinin klinik bir iyileşme sağlayıp sağlamadığı ile ilgili çalışma yapılmamıştır (9). 2010 yılında Grand ve arkadaşları (9) 42 hastalık bir gönüllü grubu ile hirsutizm üzerine etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada 1 aylık bir süre boyunca günde iki kez nane çayı alan grup ile plasebo bitki çayı alan grup

karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 0, 15 ve 30. günlerinde serum androjen hormon seviyeleri ve gonadotropinler ölçülmüş, hirsutizm derecesi Ferriman-Galwey skoru kullanılarak klinik olarak derecelendirilmiştir. Sonuç olarak serum testosteron seviyelerinin azaldığı ve LH ve FSH seviyelerinin ise yükseldiği tespit edilmiştir. Nane, anti-androjen bir madde olarak serumdaki serbest testosteron konsantrasyonunu azaltığı için kadınlarda PKOS'ta hirsutizm tedavisi için önerilmektedir (9,123)

5.1.2.Histolojik Analiz Sonuçları

Over dokusu reprodüktif siklus boyunca yoğun bir yeniden yapılanmaya uğrar. Bu durum, corpora luteanın oluşumu ve regresyonu için önemli olduğu kadar, folikül büyümesi ve ovulasyonun gerçekleşmesi için de gereklidir. Doku yeniden yapılanması sırasında meydana gelen hücre bölünmesi, ayrışması, göçü ve adhezyonu ile ilgili faktörlerdeki değişikliklerin folikül kistlerinin oluşumuna etkisi hakkında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Kistlerin gelişim sürecinde overlerde gerçekleşen doku düzeyindeki değişiklikler ise daha önce yalnızca birkaç deneysel modelde çalışılmıştır (8). Nane ekstrelerinin, uterus dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (4). Polikistik over sendromlu hastalarda anti-androjen etkisi olduğu da kanıtlanmıştır (9). Ancak literatürde, polikistik over sendromunda, *Mentha piperita*'nın over histolojisi üzerindeki etkisini gösteren tek çalışma bulunduğu için, çalışmamızda *Mentha'nın* diğer türlerinin over dokularında gerçekleştirdiği değişiklikler histolojik olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda Grup 1 kontrol grubu farklı aşamalarda folikül yapısı sergileyerek (primer ve sekonder folikül, Graafian folikül, atretik folikül ve korpus luteum) normal over histolojisi özellikleri göstermiştir.

Sham grubunun (Grup 2) Kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırılmasında taze korpus luteum sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ve atrezi bulguları varlığında sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür ($p = 0,004$). Sıçanların Letrozol ile indüklenmesi sonucunda oluşturulan PKOS modelinde LH ve testosteron seviyesinde yükselme, taze korpus luteum sayısında azalma, kistik folikül sayısında artış tespit edilmesi, bu çalışmada PKOS modelinin başarıyla oluştuğu fikrini vermektedir.

Overlerde PKOS oluşumu ile aşırı androjen üretilip normal foliküler olgunlaşma süreci engellenir, LH'ın yükselmesi yumurtlama öncesi foliküllerin granüloza

hücrelerinin hücre döngüsünden çıkmasına neden olarak foliküler büyümeyi sonlandırır ve sekonder ve tersiyer foliküllerin sayısında azalma görülür.

Literatüre baktığımızda Jahan ve arkadaşları (120) 2018 yılında, Letrozol ile indüklenen PKOS sıçan modelinde kersetin'in etkileri araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada sekonder ($P<0,05$), tersiyer ($P<0,001$) ve Graafian folikül sayısı, PKOS sıçanlarında kontrol grubundan düşük bulunmuş ancak metformin ve kersetin tedavisi bu folikül sayısını büyük ölçüde artırmıştır ($P<0,01$). Benzer şekilde PKOS pozitif grupta kistik ve atretik foliküllerde belirgin artış ($P<0,001$), korpus luteumda azalma görülmüş ($P< 0,001$), metformin ve kersetin tedavisi ile bu durumun düzelmesi ve sendromun düzeldiği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla, PKOS oluşmuş sham grubunda (Grup 2) sekonder ve tersiyer foliküllerin ve Graafian foliküllerin sayısında azalma meydana gelmiş fakat bu azalma istatistiki olarak anlamlı değişiklik olarak görülmemiştir ($p>0,05$).

Rajan ve arkadaşları (121) 2017 yılında letrozole ile indüklenmiş PKOS sıçan modelinde soya izoflavonlarının etkisi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; PKOS sıçanlarında foliküler kist sayısında artma, granüloza hücre tabakasında zayıflama ve hiperplazi, nadir korpus luteum görülmüştür. Soya izoflavonları ile tedavi sonrası sekonder ve tersiyer foliküllerin sayısında artma, normal granüloza hücre tabakası, korpus luteumda artma meydana geldiği bildirmişler.

Korpus Luteum (CL) üreme döngüsünün düzenlenmesinde ve hamileliğin devamında temel görev alır. Korpus luteumun vazifesi progesteron üretmektir. Bu endokrin bezin (CL) bütün yapı ve fonksiyon özellikleri bu hedefe yönelik olarak memelilerde gebelik oluşması için, yeterli düzeylerde bulunduran, bir sistem üzerine kurulmuştur ve bez tarafından sentezlenen temel steroid olan progesteron bunu yerine getirir. Üremenin meydana gelmesi için CL'un oluşması, devam etmesi sonra gerileyerek steroid oluşması gereklidir. CL ömrü sona erdiğinde gerileme süreci başlayarak yumurtalıktan kaybolur ve yeni bir siklüs başlar (122).

2015 yılında Abou-El-Naga ve arkadaşları (10) *Mentha piperita*'nın PKOS üzerindeki etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada; 40 Wistar dişi sıçan 8'erli 5 gruba ayrılmıştır. G1: kontrol grubu, G2: sıçanlara 3 hafta boyunca günde bir kez karboksimetilselüloz (CMC) %1 sulu solüsyonu 2 mL/kg vücut ağırlığı oral dozları ve G3: sıçanlara 3 hafta boyunca günlük 1 mg/kg vücut ağırlık letrozol dozları verilmiştir.

G4: sıçanlara 3 hafta boyunca letrozol ve 3 hafta daha nane (40 g/L) verilmiştir. G5: 3 hafta boyunca günde bir kez 40 g/ L nane ile kombinasyon halinde 1 mg/kg letrozol verilen sıçanlar. Çalışmanın sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan serum hormon, overlerde ve uterusta meydana gelen histolojik değişiklikler incelenmiştir. PKOS'lu sıçanların serum testosteronu, östrojen, LH ve FSH aktivitesinde belirgin farklılıklar gösterdiği ortaya konulmuş ve PKOS grubunda azalmış granüloza tabakası, atretik foliküller ve az sayıda korpus luteum saptanmıştır.

Çalışmamız literatür ile uyumludur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda taze korpus luteum sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p = 0,004$) ve atretik foliküllerin sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlalık ($p = 0,004$) saptanmıştır.

Subkapsüler kist oluşumu sıklığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik ($p = 0,002$) tespit edilmiştir. Kist oluşumu PKOS teşhisi için önemli bir kriterdir.

5.2.*Calamintha nepeta* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.2.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalaması, Grup 3, 4, 5, 6, 9 serum FSH seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün (Grup 3) ve *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün (Grup 4) serum FSH konsantrasyonlarının, Çimen ve arkadaşlarının (103) sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün (Grup 3), *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün (Grup 4) ekstre verilmesi sonucunda serum FSH seviyeleri düşmüştür.

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) serum LH seviyesi tüm gruplardan yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olarak tespit edilmiş, nane ekstreleri verilmesi sonrası, ekstre verilen tüm gruplarda LH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,05$). *Calamintha nepeta* ekstresi verilen 3. ve 4.Grup serum LH seviyeleri ekstre verilmesi sonrası düşmüştür ($p<0,05$). Bu sonuçlar Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (106).

Yan Li ve arkadaşlarının (123) belirttiği bir çalışmada LH/FSH oranının

yükselmesinin PKOS'un tipik semptomlarından biri olduğunu beyan etmişlerdir. Grup 2 sham grubu serum LH/FSH seviyesi ortalamaları, Grup 3 ve 4 serum LH/FSH seviyesi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yani sham grubunda serum LH/FSH oranı yükselmiş, *Calamintha nepeta* ekstresi verilen 3. ve 4.Grupta serum LH/FSH oranı düşmüştür. Bu literatür ile de uyumludur (106,113).

Çalışmamızda *Calamintha nepeta* ekstreleri verdiğimiz Grup 3 ve 4 serum progesteron seviyesi, Grup 2 sham grubu serum progesteron seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 3 ve 4'e verilen *Calamintha nepeta* ekstreleri progesteron seviyelerinde anlamlı düşme meydana getirmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyum içindedir (100).

Grup 2 sham grubu estradiol serum konsantrasyonu *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün (Grup 4) estradiol serum konsantrasyonundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 2 sham grubu serum estradiol konsantrasyonu, Grup 3 serum estradiol konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmış, *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün ekstrenin verildiği Grup 3 estradiol seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç Bakhshalizadeh ve arkadaşları, Saiyed ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur (101,113).

Sham grubu (Grup 2) serum testosteron seviyesi *Calamintha nepeta* ekstresi verilen Grup 3 ve 4 serum testosteron seviyesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Calamintha nepeta* ekstresi verilen Grup 3 ve 4'ün testosteron seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Bu çalışmamız literatürdeki sonuçlar ile genel olarak uyumlu görünmektedir (9,101,106,111).

Calamintha nepeta ekstresi verilen Grup 3 ve 4 DHEA-S hormonu serum seviyelerinde Grup 2'e göre düşüklük meydana gelmiş ama bu istatistiksel olarak anlamlı olarak ifade edilmemiştir ($p>0,05$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmese de *Calamintha nepeta* ekstresi verilen Grup 3 ve 4 DHEA-S hormonu serum seviyelerini düşürmüştür.

Wang ve arkadaşlarının (47) tarçın ekstresi vererek yaptıkları çalışmada insülin direncinde ve açlık glukoz seviyelerinde düşme meydana gelmiştir. Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonu, *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün (Grup

3) serum glukoz konsantrasyonundan yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün ekstrenin verildiği Grup 4 serum glukoz konsantrasyonu, sham grubundan (Grup 2) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiş ($p<0,05$), *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün ekstresi serum glukoz konsantrasyonunu düşürmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur (47). Yani *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün uygulanma şekli insanlara adapte edilerek PKOS hastalarında glukoz seviyelerini düşürmek için kullanılabilir.

Çalışmamızda Grup 2 sham grubu serum total kolesterol konsantrasyonuna göre, *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün (Grup 3) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonu, *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün ekstresi serum total kolesterol konsantrasyonunu yükseltmiştir.

Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu ile, *Calamintha nepeta* 200 mg/kg gün ve *Calamintha nepeta* 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 3 ve 4 serum trigliserit konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.2.2.Histolojik Analiz Sonuçları

Literatüre baktığımızda PKOS oluşumu sonrası histolojik incelemede atretik folikül sayısında artma, taze korpus luteumda azalma görülmektedir (106,121,122).

Vani ve arkadaşları (126), 2018 yılında sıçanlarda nonsteroidal aromataz inhibitörü letrozol ve fruktoz kullanılarak insanlarda görülen PKOS'un tüm patolojik durumlarını yansıtacak yeni bir model oluşturmak için yaptıkları çalışmada 12 adet wistar albino dişi sıçan rastgele iki gruba ayrılmıştır. İlk grup (kontrol grubu) sıçanlarına 28 gün boyunca günde bir kez gavaj yoluyla %1 sulu karboksmetilselüloz (CMC) çözeltisi verilmiş ve PKOS grubuna ise 28 gün boyunca günde bir kez %1 CMC içinde çözülmüş günlük 1 mg/kg konsantrasyonda letrozol uygulanmıştır. Fruktoz çözeltisi (%10) ise günlük erişimi serbest bırakılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PKOS grubundaki overler, eksik luteinizasyon ve korpus luteum sayısında azalma ile over kisti insidansında artış olduğu rapor edilmiştir.

Maharjan ve arkadaşları (107), 2010 yılında PKOS sıçan modelinde *Aloe vera* jel formülasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri beş aylık Charles Foster dişi sıçanlar ile

yaptıkları çalışmada, PKOS'u letrozol ile indüklemişlerdir. Sıçanlar daha sonra *Aloe vera* jel (AVG) formülasyonu ile 45 gün oral yoldan tedavi edilmiştir. Yapılan histolojik analizde, PKOS sıçanlarının AVG tedavisinden sonra over atretik kistlerinde bir azalma oluştuğu görülmüştür.

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) ile günlük 200 mg/kg *Calamintha nepeta* ekstresi verilen sıçanların kıyaslamasında, Grup 3'te taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p = 0,018$), atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük olarak görülmüştür ($p = 0,008$). Günlük 200 mg/kg *Calamintha nepeta* ekstresi verilen grupta (Grup 3) taze korpus luteumu artırarak ve atretik folikül sayısını azaltarak histolojide iyileşme meydana getirdiğini göstermektedir.

Ayrıca, Grup 3, sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, subkapsüler kist oluşumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p = 0,015$) olarak görülmüştür. Bu grupta kapsül altı kist oluşumu azalmış ve Grup 3 PKOS'un önemli karakteristik özelliği olan kistik foliküllerı etkileyerek iyileşme gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda günlük 400 mg/kg *Calamintha nepeta* ekstresi verilen grup (Grup 4) sham grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında, taze korpus luteum sayısı anlamlı düzeyde yüksek ($p = 0,042$), primer folikül sayısı ve atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grup 4'te atretik kistlerin sayısında azalma meydana gelmiş, aynı zamanda taze korpus luteum sayısında da artma oluşmuştur. Bu da *Calamintha nep*. 400 mg/kg gün ekstre verilmesinin PKOS'u iyileştirdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgu Maharjan ve arkadaşlarının (107) yaptıkları çalışmada AVG tedavisinden sonra atretik kistlerin sayısındaki azalma ile uyumludur.

Calamintha nep. 400 mg/kg gün uygulanan sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist bulguları sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Calamintha nepeta ekstresi verilen gruplarda (Grup3 ve Grup 4) over histolojik bulguları daha önceki yapılan çalışmalar ile uyum içerisindedir (106). *Calamintha nepeta* ekstresi verilen gruplarda tedavi sonucunda CL artışı ve üreme döngüsünün normale döndüğü gözlemlenmiştir.

5.3.*Mentha longifolia* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.3.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalaması ile, *Mentha longifolia* ekstresi verilen gruplarda (Grup 5 ve 6) serum FSH seviyesi arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Serum FSH konsantrasyonları *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün (Grup 5), *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün (Grup 6), Çimen ve arkadaşlarının (103) sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün (Grup 5) ve *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün (Grup 6) ekstre verilmesi sonucunda serum FSH seviyeleri düşmüştür.

Sham grubu (Grup 2) serum LH seviyesi tüm gruplardan yüksek bulunmuş ve tüm gruplar ile arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün ekstre verilmesi sonrası serum LH seviyeleri düşmüştür ($p<0,05$). Bu sonuçlar Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. (87,97,107,110).

Grup 2 sham grubu LH/FSH seviyesi ortalamaları ile, Grup 5 ve 6 LH/FSH seviyesi ortalamaları arasındaki fark anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). PKOS grubunda LH/FSH oranı yükselmiş, *Mentha longifolia* ekstresi verilen Grup 5 ve 6 LH/FSH oranı düşmüştür. Bu literatür ile de uyumludur (106,113).

Mentha longifolia ekstreleri verilen Grup 5 ve 6 serum progesteron seviyesi ortalamaları, Grup 2 sham grubu serum progesteron seviyesi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün ve *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün ekstreleri progesteron seviyelerinde anlamlı düşme meydana getirmiştir. Bu çalışmamızda elde edilen sonuçlar Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışma ile uyum içindedir.

Grup 2 sham grubu estradiol serum konsantrasyonu Grup 5 ve 6 estradiol serum konsantrasyonundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sham grubu (Grup 2) serum testosteron seviyesi *Mentha longifolia* ekstreleri verilen Grup 5 ve 6 serum testosteron seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Mentha longifolia* ekstreleri verilen Grup 5 ve

6’nın testosteron seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Bu çalışmamız literatürdeki sonuçlar ile genel olarak uyumlu görünmektedir (9,110,111,117).

Mentha longifolia ekstresi verilen Grup 5 ve 6 DHEA-S hormonu serum seviyelerinde Grup 2’e göre düşüklük meydana gelmiş ama bu istatistiksel olarak anlamlı olarak ifade edilmemiştir ($p>0,05$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmese de *Mentha longifolia* ekstresi verilen Grup 5 ve 6 DHEA-S hormonu serum seviyelerini düşürmüştür.

Mentha longifolia 200 mg/kg gün ve 400 mg/kg gün ekstrenin verildiği Grup 5 ve 6 serum glukoz konsantrasyonu, sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiş ($p<0,05$), *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün ve 400 mg/kg gün ekstreleri serum glukoz konsantrasyonunu düşürmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur (47). Yani *Mentha longifolia* ekstreleri 200 mg/kg ve 400 mg/kg gün uygulanma şekli insanlara adapte edilerek PKOS hastalarında glukoz seviyelerini düşürmek için kullanılabilir.

Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonu, *Mentha longifolia* ekstresi verilen (Grup 5 ve 6) serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün ve *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün ekstreleri total kolesterol konsantrasyonunu yükseltmiştir.

Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu ile, *Mentha longifolia* 200 mg/kg gün ve *Mentha longifolia* 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 5 ve 6 serum trigliserit konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.3.2.Histolojik Analiz Sonuçları

Literatüre baktığımızda, Hong ve arkadaşlarının (128) sıçanlarda letrozole bağlı polikistik over sendromunda (PKOS) doğal bir flavonoid olan kersetin'in biyokimyasal parametre ve over histolojisi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada PKOS grubu sıçanları foliküler kistler, azalmış granüloza hücre katmanları göstermiştir. PKOS sıçanlarına kersetin uygulaması, normal over morfolojisini önemli ölçüde iyileştirdiği rapor edilmiştir.

Fang Wang ve arkadaşları (129) dihidroepiandrosteron sülfokonjugat enjekte edilerek bir PKOS sıçan modeli (hamile sıçanlar) oluşturdukları çalışmalarında otuz iki

sıçan 4 gruba ayrılmış ve her grubun yavrularında serum androjen ve östrojen miktarları ölçümü ve overlerin morfolojik özellikleri ışık ve elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Primer ve primordial foliküllerin çapında artma ve çok sayıda kistik folikül gözlenmiştir.

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) ile günlük 200 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresi verilen sıçanlar kıyaslandığında taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p = 0,007$), primer folikül sayısı ve atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük olarak görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PKOS grubunda atretik folikül sayısında artış meydana gelmiştir (129). Günlük 200 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresi verilen grupta (Grup 5) taze korpus luteumu artırarak ve atretik folikül sayısını azaltarak histolojide iyileşme meydana getirdiğini göstermektedir.

Günlük 200 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresinin verildiği sıçanlarda atrezi bulguları ve subkapsüler kist oluşum tipinin dağılımı sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmamızda sham grubu (Grup 2) ile günlük 400 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresi verilen sıçanlarda primer folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p = 0,017$), atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük olarak görülmüştür ($p = 0,004$). Sham grubu ile karşılaştırıldığında, günlük 400 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresi verilmesi sonucunda subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p = 0,015$) olarak saptanmıştır. Bu da günlük 400 mg/kg *Mentha longifolia* ekstresi verilmesinin kistik foliküllerde iyileşme sağladığı ve subkapsüler kist oluşumunu iyileştirdiğini göstermektedir.

Mentha longifolia ekstresinin PKOS'lu sıçanlara verilmesi ile elde edilen over histolojik ve morfolojik bulgularının literatür ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir (123,124).

5.4.*Mentha suaveolens* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.4.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmamızda Grup 7 ve 8 (*Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün) serum FSH seviyesi ortalamaları ile tablo 4.1'de görüldüğü gibi sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır

(p>0,05). Bu sonuçta sham grubundaki FSH seviyesi için bazı araştırmacılar tarafından elde edilen yükselme ya da değişmezlik şeklindeki sonuçlar ile uyumludur (93,104,106).

Sham grubu (Grup 2) serum LH düzeyi, *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 7 ve 8'den yüksek bulunmuş ve *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstreleri verilmesi sonrası, serum LH düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür (p<0,05). *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesi serum LH düzeylerini düşürmüştür. Bu sonuçlar Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (106).

Çalışmamızda sham (Grup 2) grubu LH/FSH oranının ortalamaları ile Grup 7 ve 8 arasındaki fark anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir, yani sham grubunda LH/FSH oranı yükselmiştir. Bu literatür ile de uyumludur (111,113). *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesi LH/FSH oranı ortalamalarını düşürmüştür.

Mentha suaveolens 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 7 ve 8 serum progesteron seviyelerinde, Grup 2 sham grubu serum progesteron seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır (p<0,05). *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesi serum progesteron seviyelerinde anlamlı düşme meydana getirmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyum içindedir (100).

Grup 2 sham grubu serum estradiol konsantrasyonu *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün (Grup 7) serum estradiol konsantrasyonundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Sham grubu serum estradiol konsantrasyonu, *Mentha suaveolens* 400 mg/kg ekstre verilen Grup 8'den düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur. *Mentha suaveolens* 400 mg/kg gün ekstre verilmesi serum estradiol konsantrasyonunu yükseltmiştir. Bu sonuç Holte ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (110).

Sham grubu (Grup 2) serum testosteron seviyesi, *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 7 ve 8 serum testosteron seviyesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (p<0,05). *Mentha suaveolens* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesinin serum testosteron seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur (108,113).

Literatüre baktığımızda Yang ve arkadaşlarının (130) "PKOS'lu sıçanlarda *Ecklonia cava* ekstraktının etkileri"ni araştırdıkları çalışmalarında, *letrozole* ile indüklenmiş PKOS'lu sıçanlar *Ecklonia cava* su ekstresine maruz bırakıldığında

ekstraktın serum testosteron, östrojen, LH, FSH ve AMH dahil olmak üzere hormon seviyelerini normal düzeylere geri getirdiğini görmüşlerdir. Ayrıca insan adrenal NCI-H295R hücrelerinde DHEA üretimi üzerindeki etkileri ayrıca değerlendirilmiş ve kültür ortamında yapılan analiz sonucunda, *Ecklonia cava* ekstraktına maruziyetin DHEA sentezini doza bağlı bir şekilde azalttığını gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda *Mentha suaveolens* 400 mg/kg gün ekstre verilmesi neticesinde serum DHEA-S hormonu seviyelerinde sham grubuna (Grup 2) göre düşüklük meydana gelmiş ama bu istatistiksel olarak anlamlı olarak ifade edilmemiştir ($p>0,05$). Yalnızca Grup 7 (*Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün) serum DHEA-S hormonu seviyesi Grup 2 (Sham grubu) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün ekstre verilmesi anti-androjenik olarak DHEA-S hormon seviyelerinde düşme meydana getirmiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur (48,132).

Mentha suaveolens 200 mg/kg gün ekstrenin verildiği Grup 7 serum glukoz konsantrasyonu, sham grubu (Grup 2) serum glukoz konsantrasyonuna göre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiş ($p<0,05$), *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün ekstresi serum glukoz konsantrasyonunu düşürmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur (47). Yani *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün uygulanma şekli insanlara adapte edilerek PKOS hastalarında glukoz seviyelerini düşürmek için kullanılabilir.

Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonu, *Mentha suaveolens* ekstresi verilen (Grup 7 ve 8) serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün ve *Mentha suaveolens* 400 mg/kg gün ekstreleri total kolesterol konsantrasyonunu yükseltmiştir.

Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu ile, *Mentha suaveolens* 200 mg/kg gün ve *Mentha suaveolens* 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 7 ve 8 serum trigliserit konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.4.2.Histolojik Analiz Sonuçları

Literatüre baktığımızda Akkol ve arkadaşlarının (7) “Thuja occidentalis L. ve aktif bileşiği α-thujone: Osteoporoza neden olmadan polikistik over sendromunun

tedavisinde umut verici etkiler" başlıklı çalışmalarında letrozol ile indüklenen PKOS'lu sıçanlara 21 gün boyunca T. occidentalis yağı ve α-thujone uygulamışlar, 21 günün sonunda yapılan histopatolojik analizlerde, T. occidentalis ve α thujone gruplarının PKOS grubuyla karşılaştırılmasında gerilemiş korpus luteum ve foliküler kistlerin PKOS grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Saiyed ve arkadaşlarının (109) "Withania somnifera (WS) ve Tribulus terrestris (TT) hidroalkolik ekstraktının kombinasyonunun sıçanda PKOS üzerindeki etkisi"ni araştırdıkları çalışmada, PKOS grubunda granuloza hücrelerinin azalması ile foliküllerin boyutlarında artış sonucu çok sayıda foliküler kist, dejenere olmuş oosit ve atretik foliküller, korpus luteumda atrofik değişiklikler görülmüştür. *Withania somnifera* ve *Tribulus terrestris*'in hidroalkolik ekstresi ile tedavi sonrası histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuyla eşdeğer seviyeye geldiği, kistlerin iyileştiği atretik folikül sayısının azaldığı saptanmıştır.

Yan-Xiang Wu ve arkadaşlarının (131), "Naringenin'in PKOS'u iyileştirme üzerindeki etkisi"ni değerlendirmek ve mekanizmasını keşfetmek.amacıyla yaptıkları çalışmada toplamda 24 sıçan Normal grup, PKOS grubu, Diane-35 grubu ve Naringenin grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve normal grup dışında diğerleri letrozol ile indüklenerek PKOS modeli oluşturulmuştur. Serum hormon düzeyleri, glukoz metabolizması değişiklikleri gibi parametrelerin yanı sıra over histolojisi de incelenmiştir. PKOS grubunda over histolojisinde değişiklik meydana gelmiş, over korteksinde düzensizlik ve kalınlaşma, korpus luteum sayısında belirgin azalma, çok sayıda genişlemiş kistik folikül yumurtalıklarda tipik polikistik değişiklikler görülmüştür. Naringenin ile tedavi edilen sıçan overlerinde granuloza hücrelerinde çoğalma, atretik folikül sayısında azalma ve sonucunda gözle görülür iyileşme tespit edilmiştir.

Günlük *Mentha suaveolens* 200 mg/kg ekstresi verilen (Grup 7), sham grubu ile karşılaştırıldığında taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ve atrezi bulgu sayısı anlamlı düzeyde düşük ($p<0,05$) olup, günlük *Mentha suaveolens* 200 mg/kg ekstresi verilmesinin PKOS oluşmuş olan sıçanlarda iyileşme oluşturduğunun göstergesidir.

Çalışmamızda Sham grubu ile karşılaştırıldığında, günlük *Mentha suaveolens* 200 mg/kg ekstresi verilen sıçanlarda subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p = 0,015$) olarak tespit edilmiş, günlük *Mentha suaveolens* 200

mg/kg ekstresi verilen Grup 7'de subkapsüler kist oluşumunda iyileşme meydana getirmiştir.

Çalışmamız literatür ile uyumludur. Günlük *Mentha suaveolens* 400 mg/kg ekstresi verilen Grup 8, sham grubu ile karşılaştırıldığında primer folikül sayısı (p = 0,007) ve atrezi bulguları varlığında sayısı (p = 0,006) anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edilmiştir. Günlük *Mentha suaveolens* 400 mg/kg ekstresi verilmesi neticesinde atretik foliküllerin azalması iyileşmenin göstergesidir ve literatür ile örtüşmektedir (113,133).

Sham grubu ile karşılaştırıldığında, günlük *Mentha suaveolens* 400 mg/kg ekstresi verilen sıçanlarda subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük (p = 0,002) olarak saptanması günlük *Mentha suaveolens* 400 mg/kg ekstresi verilmesinin subkapsüler kist oluşumunda iyileşme meydana getirdiğini göstermektedir.

Mentha suavoelens ekstresinin PKOS'lu sıçanlara verilmesi (Grup 7ve Grup 8) ile elde edilen over histolojik ve morfolojik bulgularının ve görülen iyileşmenin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir (7,133).

5.5.*Mentha aquatica* EKSTRESİ VERİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.5.1.Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalamaları ile, Grup 10 (*Mentha aquatica* 400 mg/kg gün) serum FSH seviyesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Grup 9 (*Mentha aquatica* 200 mg/kg gün) serum FSH seviyesi ortalaması, sham grubu (Grup 2) serum FSH seviyesi ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir (p<0,05). Bu sonuç Çimen ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (105,110,113).

Sham grubu (Grup 2) serum LH düzeyi, *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 9 ve 10'dan yüksek bulunmuş ve *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstreleri verilmesi sonrası, serum LH düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür (p<0,05). *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesi serum LH düzeylerini düşürmüştür. Bu sonuçlar Abtahi-Eivari ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (106).

Mentha aquatica 200 mg/kg gün ekstresi verilen Grup 9'da LH/FSH oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edilmese dahi ovaryum histolojisinde iyileşme görülmüştür. Çünkü *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün ekstresi verilen Grup 9'da hem LH'da hem de FSH'da anlamlı düşme meydana getirmiş; bu da LH/FSH oranını fazla düşürmemiştir.

Mentha aquatica 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 9 ve 10 serum progesteron seviyesi ile, Grup 2 sham grubu serum progesteron seviyesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesi progesteron seviyelerinde anlamlı düşme meydana getirmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Bakhshalizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyum içindedir (100).

Grup 2 sham grubu estradiol serum konsantrasyonu *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün (Grup 9) serum estradiol konsantrasyonundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Sham grubu serum estradiol konsantrasyonu, *Mentha aquatica* 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 10'dan düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Mentha aquatica* 400 mg/kg gün ekstre verilmesi serum estradiol konsantrasyonunu yükseltmiştir. Bu sonuç Holte ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (110).

Sham grubu (Grup 2) serum testosteron seviyesi, *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 9 ve 10 serum testosteron seviyesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilen Grup 9 ve 10 serum testosteron seviyeleri, sham grubu (Grup 2) serum testosteron seviyesinden anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstre verilmesinin serum testosteron seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur (104,113).

Mentha aquatica 200 ve 400 mg/kg gün (Grup 9 ve 10) ekstre verilmesi neticesinde serum DHEA-S hormonu seviyelerinde sham grubuna (Grup 2) göre düşüklük meydana gelmiş ama bu istatistiksel olarak anlamlı olarak ifade edilmemiştir ($p>0,05$).

Mentha aquatica 200 ve 400 mg/kg gün ekstrenin verildiği Grup 9 ve 10 serum glukoz konsantrasyonu ile, sham grubu (Grup 2) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiş ($p<0,05$), *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstreleri serum glukoz konsantrasyonunu düşürmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur

(47). Yani *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün uygulanma şekli insanlara adapte edilerek PKOS hastalarında glukoz seviyelerini düşürmek için kullanılabilir.

Sham grubu (Grup 2) serum total kolesterol konsantrasyonu, *Mentha aquatica* 200 ve 400 mg/kg gün ekstresi verilen (Grup 9 ve 10) serum total kolesterol konsantrasyonundan düşük saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün ve *Mentha aquatica* 400 mg/kg gün ekstreleri total kolesterol konsantrasyonunu yükseltmiştir.

Desai ve arkadaşlarının (117) yaptıkları araştırmada; sıçanlarda PKOS oluşumu sonrası trigliserit seviyelerinde artış görülürken, Aloe vera jeli ile tedavi sonrası trigliserit seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (122,134). Çalışmamızda Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu ile, Grup 10 serum trigliserit konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 sham grubu serum trigliserit konsantrasyonu, *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün ekstresi verilen Grup 9 serum trigliserit konsantrasyonundan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grup 9 serum trigliserit konsantrasyonunu düşürmüştür. Bu daha önceki çalışmalar ile uyumludur (122,123,134).

Mentha aquatica 200 mg/kg gün ekstre verilmesi trigliserit seviyelerinde düşme meydana getirmiştir. Yani *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün uygulanma şekli insanlara adapte edilerek PKOS hastalarında trigliserit seviyelerini düşürmek için kullanılabilir.

5.5.2.Histolojik Analiz Sonuçları

Literatüre baktığımızda Shi ve arkadaşları (133) "Klinik fenotipler ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olarak Polikistik over sendromunun hayvan modellerine odaklanmış inceleme" başlıklı çalışmalarında PKOS oluşturulan sıçanların overlerinde, granüloza hücre katmanlarında incelme ve teka hücre tabakalarının kalınlaşması ile atretik ve kistik folikül sayısında artış tespit etmişlerdir.

Ataabadi ve arkadaşlarının (91) nane uçucu yağının polikistik over sendromu üzerindeki etkilerini sıçan modelinde değerlendirdikleri çalışmalarında PKOS ile indüklenen gruplarda Graafian folikül bulunmazken, korpus luteum sayısı düşük, atretik folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek; PKOS ile indüklenip nane yağı alan her iki grupta Graafian foliküller gözlenmiş, korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, atretik folikül sayısında PKOS grubuna göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır Yüksek dozda nane yağı alan PKOS ile indüklenen grupta kist

gözlenmemiştir.

Çalışmamızda sham grubu ile karşılaştırıldığında *Mentha aquatica* 200 mg/kg gün ekstresi verilen sıçanlarda taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla (p = 0,042), primer folikül sayısı (p = 0,041) ve atrezi bulgu sayısı (p = 0,006) anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Literatür ile örtüşmektedir ve günlük *Mentha aquatica* 200 mg/kg ekstresi verilmesi taze korpus luteum sayısında artış, atrezi bulgu sayısında azalma göstererek PKOS'ta iyileşme göstermiş, ovulasyonu desteklemiştir.

Sham grubu ile karşılaştırıldığında, günlük *Mentha aquatica* 200 mg/kg ekstresi verilen sıçanlarda subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p = 0,002). Günlük *Mentha aquatica* 200 mg/kg ekstresi verilmesi subkapsüler kist oluşumunda iyileşme göstermiştir.

Literatüre baktığımızda Ragy ve arkadaşlarının (2), "Dişi albino sıçanlarda deneysel polikistik over sendromunda patofizyolojik değişiklikler: Hemin veya L-arginin" başlıklı çalışmalarının histopatolojik incelemesinde PKOS grubunda az sayıda korpus luteum ve kistik foliküller görülmüştür. Hemin ve L-Arginin gruplarında ise kistik folikül sayısında azalma, olgunlaşma yolunda olan Graafian folikül ve korpus luteum sayısında artma saptanmıştır. Korpus luteumdaki artış kistik durumun bariz şekilde azaldığını gösterir ve overler üzerinde koruyucu etki yaptığını düşündürür.

Çalışmamızda Sham grubu ile karşılaştırıldığında günlük *Mentha aquatica* 400 mg/kg ekstresi verilen sıçanlarda taze korpus luteum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p = 0,008), atrezi bulgu sayısı düşük (p = 0,003) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumludur (128). Günlük *Mentha aquatica* 400 mg/kg ekstresi verilmesinin over yapısını düzelterek iyileşme sağladığı görülmektedir.

Sham grubu ile karşılaştırıldığında, günlük *Mentha aquatica* 400 mg/kg ekstresi verilen sıçanlarda subkapsüler kist oluşum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük (p = 0,002) olarak saptanmıştır. Subkapsüler kistik folikül varlığı PKOS için önemli bir özelliktir. Kistik folikül sayılarında azalma PKOS'un iyileşme göstergesidir.

5.6.FENOLİK BİLEŞİK İÇERİKLERİ

Literatüre baktığımızda 2015 yılında Haj-Husein ve arkadaşlarının (48) "Mercanköşk (*Origanum majorana*) çayının polikistik over sendromlu kadınların hormonal profili üzerindeki etkisini inceledikleri randomize kontrollü bir pilot

çalışma"da mercanköşk ve plasebo karşılaştırmasında; mercanköşk çayının PKOS'lu kadınların hormonal profili üzerindeki yararlı etkileri görülmüş, insülin duyarlılığını arttırdığı ve adrenal androjen düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur. Mercanköşk sulu ekstraktı fenolik bileşik olarak rosmarinik asit ve luteolin içerir. Mercanköşk bitkisinin bu tür potansiyel faydalı etkilerine katkıda bulunan aktif bileşenler insülin duyarlılığının iyileştirilmesinde iyi bilinen bir role sahiptir. Ayrıca mercanköşk bu çalışmada DHEA-S seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu tespit edilen etkileri doğrulamak, faydalı etkileri destekleyen aktif bileşenleri ve mekanizmaları açıklayabilmek için daha ileri çalışmalar yapılması tavsiye edilmektedir. Bu çalışmadan daha önce 2008 yılında Fecka ve arkadaşları (136) "Lamiaceae'den ticari bitkisel ilaçlar ve baharatlarda polifenolik bileşiklerin kromatografik tekniklerle belirlenmesi: kekik, yabani kekik ve tatlı mercanköşk" başlıklı çalışmalarında HPLC ile kekikten metil Rosmarinatı ilk defa izole etmişler ve Rosmarinik asitin gonadotropin salınımını inhibe ettiğini ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica*'nın fenolik bileşik analizinde mevcut en yüksek miktar olarak tespit edilen Rosmarinik asit dört nane türünde de bulunmuştur. Rosmarinik asit düzeyi yaptığımız çalışmada total kolesterol düzeyi ile pozitif, testosteron düzeyi ile negatif yönde korele yani total kolesterolde artma ve testosteronda anlamlı azalma meydana getirmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyuşmaktadır (48,136).

Jahan ve arkadaşlarının (120) 2018 yılında yaptığı "Kersetin'in PKOS üzerine terapötik etkileri"nin incelendiği çalışmada PKOS'ta androjen hormonların ve dolayısıyla hirsutizmin arttığı, kersetin'in ise androjen hormonları azaltarak hirsutizmi azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda kersetin düzeyi trigliserit ve glukoz düzeyi ile negatif yönde korele yani trigliserit ve glukoz düzeylerinde düşme meydana getirmiştir. Deneyimizde kersetin testosteronu anlamlı oranda düşürmüştür. Çalışma gruplarımızda (Grup3-Grup10) kersetin sadece *Mentha longifolia* da fenolik bileşik olarak bulunmaktadır. Kersetin'in androjen hormonlarını azaltan ve hirsutizm üzerine olan etkisinden faydalanmak için *Mentha longifolia* hirsutizmli hastalara önerilebilir. Bunun için daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Fangxin Penga ve arkadaşlarının (135) "Apigenin'in polikistik over sendromunun sıçan modelinde etkisini inceledikleri" araştırmasında apigenin tedavisi, lipid düzeylerine iyileştirici etki göstererek, yumurtalık çapını, kistleri azaltmış ve kontrol sıçanlarıyla

karşılaştırıldığında sağlıklı foliküllerin oluşmasına yardımcı olmuş, estradiol ve testosteron düzeylerinde kontrol grubuna göre düşme meydana gelmiştir. Çalışmamızda apigenin7-O-glukozit düzeyi estradiol ile pozitif yönde, testosteron ile negatif yönde korelasyon göstermiş; estradiol düzeylerinde artma ve testosterone düzeyinde azalma meydana getirmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyuşmaktadır.

Neda Abedpour ve arkadaşlarının (136) , "PKOS'lu bir sıçan modelinde klorojenik asitin foliküler gelişim, hormonal durum ve oksidatif stresin biyobelirteçleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için" yaptıkları araştırmalarında klorojenik asit ile tedavi edilen PKOS grubunda luteinizan hormon, östrojen, testosteron ve kistik folikül sayısında PKOS grubuna göre anlamlı olarak azalma, serum folikül uyarıcı hormon seviyesi, progesteron, sekonder, graafian folikül ve korpus luteum sayısında önemli ölçüde artma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda klorogenik asit düzeyi LH, testosteron ve trigliserit düzeyi ile negatif yönde korele bulunmuş ve LH, testosteron ve trigliserit düzeyinde düşme meydana getirmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyuşmaktadır.

Jahan ve arkadaşlarının (137) "Sıçanlarda polikistik over sendromunun metabolik, biyokimyasal, histolojik ve androjenik yönlerine karşı Rutin'in olumlu etkilerini değerlendirmek için" başlattıkları çalışmada PKOS grubunda granuloza tabakasında incelme, teka tabakasında artma; rutin tedavisi alan gruplarda testosterone, trigliserit düzeylerinde düşme ve korpus luteum sayısında artma, granuloza tabakasında artma, teka tabakasında incelme görülmüştür. Bu histolojik bulgular, PKOS grubunda, artmış LH'nin varlığına işarettir. Histolojide düzelme LH'ın azalması şeklinde belirtir. Çalışmamızda rutin düzeyi LH düzeyi ile negatif yönde, testosteron düzeyi ile ise pozitif yönde korele bulunmuştur. Rutin LH seviyesinde düşme meydana getirmiştir. Çalışmamızda rutin sadece *Calamintha nepeta*'da vardır. *Calamintha nepeta* serum trigliserit seviyesinde düşme meydana getirmiş ama bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmada sıçanlara 100 ve 150 mg rutin verilmiş olmasına karşın bizim çalışmamızda sıçanlara 15 ve 30 mg rutin verilmiş olması düşüklüğün anlamlı çıkmasına engel teşkil etmiştir.

Yan-Xiang Wu ve arkadaşlarının (131), PKOS'lu farelerde naringenin'in PKOS üzerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmalarında PKOS'lu farelerde serum Testosteron, LH ve LH/FSH yükselmiş ($p < 0.01$), serum E2 ve FSH seviyeleri düşmüştür ($p < 0.01$). Naringenin tedavisi sonrasında PKOS grubuna göre serum Testosteron, LH ve

LH/FSH seviyeleri anlamlı derecede düşük, E2 ve FSH seviyeleri ise yüksek ($p < 0.05$) saptanmıştır. Daha önceki araştırmalarda, naringenin'in PKOS'lu kadınlarda testosteron ve estradiol seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (138). Çalışmamızda Naringenin düzeyi serum LH ve trigliserit düzeyi ile negatif yönde korele bulunmuştur. Naringenin serum LH ve trigliserit düzeyini düşürmüştür. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Liaqat Hussain ve arkadaşlarının (139) "acı kavunun *(Momordica charantia* L.) üreme anormalliklerinde folklorik kullanımlarının gerekçesini ortaya koymak"amacıyla yaptıkları araştırmada, yirmi beş Swiss albino yetişkin dişi sıçanın 5 tanesi kontrol geri kalan yirmi sıçan PKOS'u indüklemek için Letrozolün kullanılması sonucunda PKOS grubu, standardize edilmiş acı kavun özü (500 mg/kg po), *acı* kavun artı metformin (500 mg/kg po) ve metformin grubu olarak tedavi edilmiştir. Tedavi sonucunda serum testosterone, LH, total kolesterol, trigliserit ve LDL seviyeleri düşmüştür.Acı kavunda fenolik içerik olarak benzoik asitte bulunmaktadır. Çalışmamızda 4-hidroksi benzoik asit düzeyi total kolesterol ile pozitif yönde, trigliserit, glukoz. testosteron düzeyi ile negatif yönde ve korele olarak bulunmuştur. Trigliserit, glukoz. testosteron serum düzeylerini düşürmüştür. Sonuçlarımız literatür ile örtüşmektedir.

Shah ve arkadaşlarının (140) 2022 yılında "Gallik asidin over patofizyolojisini nasıl etkilediğini tespit etmek" için 18 yetişkin dişi Parkes ırkı fare ile yaptıkları araştırmalarında, letrozole ile PKOS modeli oluşması sonrasında tedavi grubunda serum testosteron, LH ve LH/FSH seviyelerinde anlamlı azalma ($P < 0.001$) ve östrojen ve FSH seviyelerinde anlamlı artış ($p < 0.001$) saptamışlardır. Çalışmamızda gallik asit düzeyi estradiol ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Gallik asit serum estradiol seviyesini artırmıştır. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur (141,142).

Su ve arkadaşlarının(141) 2023 yılında geleneksel Çin tıbbı formülü olan Yulin Tong Bu formülünün (YLTB) polikistik yumurtalıklar üzerine etkisini incelemek için yaptıkları araştırmalarında, ferulik asit ve folik asit gibi metabolitlerin PKOS klinik parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Estradiolde artma, LH ve testosteronda azalma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ferulik asit düzeyi total kolesterol ve estradiol düzeyi ile pozitif yönde, DHEAS ve testosteron düzeyi ile negatif yönde korele olarak bulunmuştur. Ferulik asit estradiolü artırmış, testosterone azaltmıştır. Sonuçlarımız literatür ile örtüşmektedir (141,143) .

Çalışmamızın bulguları nane türlerinin PKOS ile ilgili biyokimyasal ve metabolik parametreleri iyileştirdiğini göstermektedir. Naneler PKOS'lu sıçanlarda hormonal seviyeler, lipid profili ve glukoz seviyeleri üzerinde faydalı etkiler göstermiştir. Çalışma, PKOS tedavisinde faydalı olabilecek anti-androjen ve over histolojisinde iyileştirme gücünü doğrulamıştır. Bazı fenolik bileşenler dört nane türünde de bulunmakta ayrıca bazı nanelerde çok sayıda fenolik bileşen biraradadır. Fenolik bileşiklerin bu iyileştirmedeki rolü bir gerçektir. Bu iyileştirmeyi sinerjistik aktivite ile yapması olağandır. Fenolik bileşenlerin PKOS tedavisinde tek başına veya mevcut terapötik ajanlarla kombinasyon halinde bir adjuvan tedavi olarak kullanılabilmesi için doz ayarlamalı klinik çalışmalar yapılması gereklidir.

5.7.KORPUS LUTEUMUN (CL) ARTMASI SUBKAPSÜLER KİST VARLIĞI İLE TAZE KORPUS LUTEUM SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Nane ekstresi verilen gruplarda CL'un artması üreme döngüsünün normalleştiğini ortaya koyar. Çalışmamızda letrozol verilerek PKOS oluşturulmuş daha sonra da Mentha türleriyle tedavi edilmiş sıçanlarda CL'de artış meydana gelmiş; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda taze korpus luteum sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme ve atrezi bulguları varlığında sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme olarak görülmüştür ($p=0,004$).

Çalışmamızda overlerde subkapsüler kist varlığı ile taze korpus luteum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Subkapsüler kistik folikül oluşumu PKOS'ta mühim bir nitelik olduğundan ve aynı zamanda PKOS'u olup nane tedavisi sonrasında korpus luteum sayısında artış görülmesi iyileşme lehine yorumlandığından bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varlığı beklenebilirdi. Çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmasa bile PKOS'lu sıçanlarda nane tedavileri sonrasında subkapsüler kist oluşumunda azalma ve taze korpus luteum sayısında artma tespit edilmiştir.

Sıçanların letrozol ile indüklenmesi sonucunda oluşturulan PKOS modelinde LH seviyesinde yükselme, taze korpus luteum sayısında azalma, kistik folikülde artış tespit edilmesi, bu çalışmada PKOS modelinin başarıyla oluştuğu fikrini düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada letrozol verilerek polikistik over sendromu (PKOS) oluşturulmuş sıçanlara, tedavi amaçlı *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* bitkilerinin sulu ekstreleri günde 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozunda oral yolla verilmiştir. Çalışma sonunda sakrifiye edilen sıçan gruplarının tümünde serum hormon düzeyleri, serum metabolik değer düzeyleri, biyokimyasal belirteçler ve ovaryum dokuları histolojik olarak incelemiştir. Ayrıca çalışılan bitkilerin fenolik bileşik içeriklerinin HPLC ile analizleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular kontrol ve sham grupları ile karşılaştırılmıştır.

Testosteron seviyeleri PKOS'lu kadınlarda yüksektir ve PKOS'luların foliküllerinde kontrol grubu foliküllerine göre granüloza ve teka hücrelerinde azalma ve dolayısıyla bu tabakalarda incelme meydana gelir. Overde androjenin aşırı üretimi veya hiperandrojenizm ve anovulasyon PKOS için karakteristik klinik belirtilerdir. Endokrin sistemde androjen ovulasyon döngüsü üzerine tesir edebilir. PKOS hastalarının overlerinde fazla miktarda androjen bulunur ve bu fazla androjen over granüler tabaka hücrelerinin erken luteinizasyonuna neden olup, foliküler gelişmeyi ve büyümeyi engelleyerek, folikül atrezisiyle sonuçlanabilir ve anovülasyon meydana gelebilir. Letrozol teka hücrelerinde kalınlaşma, anovulasyon ile insan PKOS'una benzer şekilde sıçanlarda PKOS'u oluşturur ve letrozol ile indüklenen sıçanlarda serum LH, FSH ve testosteron konsantrasyonlarında artış gözlenirken, serum estradiol ve progesteron seviyelerinde azalma görülmektedir. Sıçanların letrozol ile indüklenmesi sonucunda oluşturulan PKOS modelinde LH seviyesinde yükselme, taze korpus luteum sayısında azalma, kistik folikülde artış tespit edilmesi, PKOS modelinin başarıyla oluştuğu kabul edilmektedir.

Kadınlarda görülen PKOS ile sıçanlarda oluşturulan letrozole bağlı PKOS modelinin arasında biyokimyasal ve histolojik açıdan uyumlu semptomlar görülmektedir. Bu çalışmada halk arasında tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerden *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* türlerinin letrozol ile indüklenen bir PKOS sıçan modelindeki etkisi araştırılmıştır. Sıçanların letrozolle indüklenmesi sonucunda, LH, testosteron, progesteron ve estradiol seviyelerinde artış meydana geldiği ve nane verilmiş PKOS sıçanlarında serum LH, progesteron, glukoz ve testosteron seviyelerinin düştüğü, nane ekstreleri ile tedavi sonucunda taze korpus luteum

sayısında artma, kistik folikülde azalma şeklinde histolojik yapıda değişme meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada PKOS oluşturulmuş sıçanlara tedavi amaçlı verilen ekstrelerin serum glukoz seviyelerinde meydana getirdiği düşmeden dolayı PKOS hastalarında tek başına veya ek bir tedavi olarak kullanılabilir. Çalışmada elde edilen tüm bulgular değerlendirildiğinde PKOS hastalarında estradiol seviyesini artırmak amacı ile günlük *Mentha suaveolens* sulu ekstresi 400 mg/kg olan dozun insanlar için uyarlanan doz ile uygulaması kanaatine varılmıştır. Estradiol seviyeleri düşürüme amacı için ise günlük *Calamintha nepeta* sulu ekstresinin 200 mg/kg olan dozun insanlar için uyarlanan doz ile uygulaması önerilebilir.

Günlük 200 mg/kg *Mentha aquatica* ekstresinin verildiği PKOS'lu sıçanlarda serum trigliserit seviyesinin PKOS'lu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandığından dolayı trigliserit yüksekliği olan hiperlipidemi veya PKOS'lu hastalarda *Mentha aquatica* sulu ekstresinin 200 mg/kg gün olan dozun insanlar için uyarlanan doz ile uygulaması önerilebilir.

Ayrıca halk arasında tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerden *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* ekstreleriyle PKOS tedavisi yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular neticesinde overlerde oluşan histolojik değişiklikler (taze korpus luteum sayısında artma ve kistik folikülde azalma), farklı gelişim aşamalarında olan, kontrol grubu bulgularına yaklaşık normal foliküller tespit edilmiştir. Bu bitkilerin ekstrelerinin tedavisi neticesinde tespit edilen korpus luteum'un varlığı tüm nane türleri (*Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica)* ile tedavinin normal kızgınlık döngüsünü onararak over dokusunda iyileşme meydana getirdiğini göstermektedir.

Atrezi bulguları ve subkapsüler kist oluşum sıklığı, nane tedavisi uygulanan sıçanlarda, *Calamintha nepeta* 400 mg/kg grubu hariç diğer grupların, kontrol ve sham grubu ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir. *Calamintha nep*. 400 mg/kg gün ekstre verilmesinde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmada kullanılan nane türleri (*Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica)* ekstrelerinin anti-androjenik etkisinden PKOS hastalarında faydalanılabilir. Çalışmamızda PKOS grubunda serum testosteron seviyeleri yükselmiş, nane (*Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica)* tedavisi sonrası, nane ekstreleri verdiğimiz tüm gruplarda testosteron

seviyelerinde düşme meydana gelmiştir. Nane, anti-androjen bir madde olarak serumdaki serbest testosteron konsantrasyonunu düşürdüğü için kadınlarda PKOS'ta hirsutizm tedavisi için önerilmektedir.

Buradan yola çıkarak aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

1- *Mentha suaveolens* ekstresinin 200 mg/kg günlük doz uygulaması anti-androjenik olarak klinikte DHEA-S yüksek olan hastalarda önerilebilir. Ancak bu doz insanlar için hesaplanarak uygulanmalıdır. Bu nedenle *Mentha* türlerinin PKOS'lu kadınlarda hirsutizm üzerine kullanımının umut verici potansiyele sahip olduğu söylenebilir.

2- Çalışma sonuçlarımız *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* tedavisinin taze korpus luteumu artırarak yumurtalık morfolojisini iyileştirdiğini ve toplam testosteron, LH, trigliserit ve glukoz seviyelerini azalttığını göstermiştir.

3- *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica*, over fonksiyonlarının düzenlenmesi, over kistlerinde iyileşme ve anti-androjenik etkisi dolayısıyla, PKOS için bir çözüm olabilir, tedavide tek başına veya destekleyici ve tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilir.

4- Günlük *Mentha suaveolens* sulu ekstresi 400 mg/kg olan dozun PKOS'lu sıçanlarda estradiol seviyesini arttırdığı, *Calamintha nepeta* 200 mg/kg dozun ise düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu nedenle; PKOS hastalarında estradiol seviyesini artırmak amacı ile PKOS'lu sıçanlara uygulanan günlük dozunun (*Mentha suaveolens* sulu ekstresi 400 mg/kg) insanlar için uyarlanan doz ile uygulaması PKOS tedavi için yeni bir tedavi yöntemi olabilir.

5- Günlük 200 mg/kg *Mentha aquatica* ekstresinin verildiği PKOS'lu sıçanlarda serum trigliserit seviyesinin PKOS'lu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandığından dolayı trigliserit yüksekliği olan hiperlipidemi veya PKOS'lu hastalarda *Mentha aquatica* sulu ekstresinin 200 mg/kg gün olan dozun insanlar için uyarlanan doz ile uygulaması önerilmektedir.

6- Bu çalışmada; PKOS oluşturulmuş sıçanlara tedavi amaçlı verilen ekstrelerin serum glukoz seviyelerinde meydana getirdiği, bu düşmeden dolayı PKOS hastalarında tek başına veya ek bir tedavi olarak kullanılabilir. Ayrıca *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* ekstrelerinin hiperinsülinemi ile insülin direncinde önemli bir

iyileşme sağlandığı PKOS hastalarında glukoz seviyelerini düşürüp hiperinsülinemiyi tedavi etmek için önerilebilir.

7- Bununla birlikte fenolik bileşik olarak kersetin çalıştığımız dört nane türünden sadece *Mentha longifolia* da bulunduğundan dolayı kersetin'in androjen hormonları azaltan ve hirsutizm üzerine olan etkisinden faydalanmak için *Mentha longifolia* hirsutizmli hastalara önerilebilir.

8- Aynı şekilde fenolik bileşik olan Rosmarinik asidin DHEA-S seviyelerini düşürücü etkisinden ve bu bileşenin çalıştığımız *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* nane türlerinin hepsinde bulunmasından dolayı PKOS'ta hirsutizm için tavsiye edilebilir.

9- Bazı nane türlerinde çok sayıda fenolik bileşik birarada bulunmaktadır. Fenolik bileşiklerin anti-androjen ve over histolojisindeki iyileştirmede rolü vardır. Bu iyileştirmeyi sinerjistik aktivite ile yaptığı düşünülmektedir.

Bu çalışma sonucunda elde edilen bilgiler ışığında *Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica* nane türlerinin her biri türü PKOS'lu sıçanlarda farklı etkileri olduğu görülmüştür. Mesela, *Mentha suaveolens* estradiol üzerinde etkili iken, *Mentha aquatica* hiperlipidemi, *Mentha longifolia* hirsutizm üzerine etkili olduğu görülmüştür. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, bu bitkilerin (*Calamintha nepeta, Mentha longifolia, Mentha suaveolens* ve *Mentha aquatica*) insanlar için doz ayarlaması ile klinik çalışmaların yapılması sonucunda; hem PKOS için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hem sağlık sektörüne hem milli ilaç geliştirilmesine hem de geleneksel ve bitkisel tıbbi ürün geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1.Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S. and Yildiz, B.O. (2004). The prevalence andfeatures of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 2745–2749.

2. Ragy, M.M., Abdel-Hamid, H.A. and Toni, N.D.M. (2019). Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine. *Journal of Cellular Physiology*, 234, 8426–8435.

3. Abasian, Z., Rostamzadeh, A., Mohammadi, M., Hosseini, M. and Rafieian-kopaei, M. (2018). A review on role of medicinal plants in polycystic ovarian syndrome: Pathophysiology, neuroendocrine signaling, therapeutic status and future prospects. *Middle East Fertility Society Journal*, 2018: 10.1016/j.mefs.2018.04.005.

4. Güney, M., Oral, B., Karahanli, N., Mungan, T. and Akdogan, M. (2006). The effect of Mentha spicata Labiatae on uterine tissue in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 22, 343–348.

5. Alay, İ., Da, H., Kanawati, A., Eren, E., Kaya, C. and Cengiz, H. (2018). Jinekoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tamamlayıcı Alternatif Tıp Uygulamalarının Kullanımı Complementary and Alternative Medicine Practices in Patients Who Admitted to Gynecology Outpatient Clinic. *Ahi Evren Medical Journal*, 2, 53–57.

6. Wu, J., Zhu, Y., Jiang, Y. and Cao, Y. (2008). Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 24, 392–398.

7. Küpeli Akkol, E., Ilhan, M., Ayşe Demirel, M., Keleş, H., Tümen, I. and Süntar, I. (2015). Thuja occidentalis L. and its active compound, α-thujone: Promising effects in the treatment of polycystic ovary syndrome without inducing osteoporosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 25–30.

8. Baravalle, C., Salvetti, N.R., Mira, G.A., Pezzone, N. and Ortega, H.H. (2006). Microscopic Characterization of Follicular Structures in Letrozole-induced Polycystic Ovarian Syndrome in the Rat. *Archives of Medical Research*, 37, 830–839.

9. Grant, P. (2010). Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 24, 186–188.

10. Abou-El-Naga, M., Habbak, Z., El Bakary, E.R. and El-Sharawy, A. (2015). Potential effects of Mentha piperita (peppermint) on Letrozole- induced polycystic ovarian syndrome in female albino rat. *International Journal of Advanced Research*, 3, 211–226. http://www.journalijar.com.

11. Di Bari, F., Catalano, A., Bellone, F., Martino, G. and Benvenga, S. (2021). Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *Metabolites*, 11, 1–14.

12. Karakas, S.E. (2017). New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 471, 248–253.

13. El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L.H., Mirza, F.G. and Daoud, G. (2016). Poly Cystic Ovarian Syndrome: An updated overview. *Frontiers in Physiology*, 7, 1–15.

14. Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E. and Yildiz, B.O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-Analysis. *Human Reproduction*, 31, 2841–2855.

15. Buggs, C. and Rosenfield, R.L. (2005). Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34, 677–705.

16. Aslan, Mehmet Musa, Cevrioğlu, A.S. (2020). Bölüm 16. In Üstün, Kara, Güven, G.G. (ed), Jinekolojide Temel prensipler. *Akademisyen kitabevi*, pp. 167–179.

17. Yildiz, B.O., Bolour, S., Woods, K., Moore, A. and Azziz, R. (2009). Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*, 16, 51–64.

18. Martin, K.A., Rox Anderson, R., Jeffrey Chang, R., Ehrmann, D.A., Lobo, R.A., Hassan Murad, M., et al. (2018). Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103, 1233–1257.

19. Lucky, A.W., Biro, F.M., Daniels, S.R., Cedars, M.I., Khoury, P.R. and Morrison, J.A. (2001). The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: A new standard. *Journal of Pediatrics*, 138, 134–136.

20. Alexandre Hohl, Marcelo Fernando Ronsoni, M. de O. (2014). Hirsutism: Diagnosis and Treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabolism*, 01, 2.

21. Mofid, A., Seyyed Alinaghi, S.A., Zandieh, S. and Yazdani, T. (2008). Hirsutism. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 433–443.

22. Sharma, N. L., Mahajan, V. K., Jindal, R., Gupta, M., & Lath, A. (2008). Hırsutısm: Clınıco-Investigative Profile Of 50 Indian Patıents. *Indian journal of dermatology*, 53, 111–114.
23. Adams, J., Polson, D.W., Abdulwahid, N., Morris, D. V., Franks, S., Mason, H.D., et al. (1985). Multifollicular Ovaries: Clinical and Endocrine Features and Response To Pulsatile Gonadotropin Releasing Hormone. *The Lancet*, 326, 1375–1379.
24. Fauser, B.C.J.M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81, 19–25.
25. Alexander CJ, Tangchitnob EP, L.N. (2009). Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Rev Obstet Gynecol*, 2, 232–9.
26. Apridonidze, T., Essah, P.A., Iuorno, M.J. and Nestler, J.E. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 1929–1935.
27. Selçuk Dağdelen, Tolga Yıldırım, T.E. (2008). Metabolik sendrom tanı kriterleri hakkında yaşanan küresel kargaşa : Kılavuzların anlaşamadığı nokta nedir ? *Anatolian Journal of Cardiology / Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, nisan, 149–154.
28. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J.S.E., Legro, R.S., et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2.
29. Kalyanaraman, R. and Pal, L. (2021). A narrative review of current understanding of the pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Focus on plausible relevance of vitamin d. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.
30. Khadilkar, S.S. (2019). Can Polycystic Ovarian Syndrome be cured? Unfolding the Concept of Secondary Polycystic Ovarian Syndrome! *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 69, 297–302. https://doi.org/10.1007/s13224-019-01253-z.
31. Goodarzi, M.O. and Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20, 193–205.
32. Yiğit, A.A., Böyük, G. and Kabakçı, R. (2019). Dişi Ratlarda Üreme Fizyolojisi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 12, 163–167.
33. Hillier, S.G. (1994). Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Human Reproduction*, 9, 188–191.
34. Artini, P.G., Monti, M., Cristello, F., Matteucci, C., Bruno, S., Valentino, V., et al. (2003). Vascular endothelial growth factor in females of reproductive age. *Gynecological Endocrinology*, 17, 477–492.
35. Tsilchorozidou, T., Overton, C. and Conway, G.S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60, 1–17.
36. Escobar-Morreale, H.F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 270–284.
37. Guyton, H. (2013). Tıbbi Fizyoloji. Prof.Dr.Berrak Çağlayan Yeğen (ed), Elsevier i., *Nobel Tıp Kitabevleri*.
38. Yen, S.S.C., Vela, P. and Rankin, J. (1970). Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30, 435–442.
39. Moran, L.J., Hutchison, S.K., Norman, R.J. and Teede, H.J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011: 10.1002/14651858.cd007506.pub2.
40. Harrison, C.L., Lombard, C.B., Moran, L.J. and Teede, H.J. (2011). Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Human Reproduction Update*, 17, 171–183.
41. Escobar-Morreale, H.F., Botella-Carretero, J.I., Álvarez-Blasco, F., Sancho, J. and San Millán, J.L. (2005). The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 6364–6369.
42. Jadhav, A.N. and Bhutani, K.K. (2005). Ayurveda and gynecological disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 97, 151–159.
43. Ahmad, F. and Safuan, S. (2019). Assessing the effectiveness of plant extracts in polycystic ovarian syndrome: A systematic review. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 15, 120–129.
44. Ashkar, F., Rezaei, S., Salahshoornezhad, S., Vahid, F., Gholamalizadeh, M., Dahka, S.M., et al. (2020). The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomolecular Concepts*, 11, 57–75.
45. Hassanzadeh, M., Ahmad, S. and Mousavifar, Nezhat H.A. Esmaily, M. Mahmoudi, A.H.M. Poor, E. (2013). Evaluation of fenugreek (Trigonella Foenum-graceum L.), effects seeds extract on insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12, 475–481.

46. Swaroop, A., Jaipuriar, A.S., Gupta, S.K., Bagchi, M., Kumar, P., Preuss, H.G., et al. (2015). Efficacy of a novel fenugreek seed extract (Trigonella foenum-graecum, furocyst™) in polycystic ovary syndrome (PCOS). *International Journal of Medical Sciences*, 12, 825–831.
47. Wang, J.G., Anderson, R.A., Graham, G.M., Chu, M.C., Sauer, M. V., Guarnaccia, M.M., et al. (2007). The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertility and Sterility*, 88, 240–243.
48. Haj-Husein, I., Tukan, S. and Alkazaleh, F. (2016). The effect of marjoram (Origanum majorana) tea on the hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: A randomised controlled pilot study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29, 105–111.
49. Avcı, M. (2014). Türkiye'nin flora bölgeleri ve 'Anadolu Diagonali' ne coğrafi bir yaklaşım. *Türk Coğrafya Dergisi*, 2014: 10.17211/tcd.46652.
50. Tuttu, G., Abay, G. and Yıldırımlı, Ş. (2019). Endemic and Rare Plants of Tosya District (Kastamonu). *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 4, 48–52.
51. Kayıkçı, S. and Oğur, E. (2020). Hatay İlindeki Nadir ve Endemik Salvia L. Türleri Üzerine Bir Araştırma. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 0225, 197–206.
52. Selvi, S., Polat, R., Çakilcioğlu, U., Celep, F., Dirmenci, T. and Ertuğ, Z.F. (2022). An ethnobotanical review on medicinal plants of the Lamiaceae family in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 46, 283–332.
53. Karpiński, T.M. (2020). Essential oils of lamiaceae family plants as antifungals. *Biomolecules*, 10.
54. K H C Başer (1993). Essentıal Oıls Of Anatolıan Labıatae: A Profile. *Acta Horticulturae*, 333, 217–238.
55. Y Z Kocabas and S Karaman (2001). Essential Oils of Lamiaceae Family from South East Mediterranean Region (Turkey). *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 4, 1221–1223.
56. Turhan Baytop (1999). 2nd ed., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
57. Kachmar, M.R., Naceiri Mrabti, H., Bellahmar, M., Ouahbi, A., Haloui, Z., El Badaoui, K., et al. (2021). Traditional Knowledge of Medicinal Plants Used in the Northeastern Part of Morocco. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
58. M Bekut, S. Brki´c, N. Kladar, G. Dragovi´c, N. Gavari´c, and B.B. (2018). Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro) viral therapy. *Pharmacological Research*, 133, 301–314.
59. Ebadollahi, A., Ziaee, M. and Palla, F. (2020). Essential oils extracted from different species of the Lamiaceae plant family as prospective bioagents against several detrimental pests. *Molecules*, 25, 1–15.
60. Ferhat, M., Erol, E., Beladjila, K.A., Çetintaş, Y., Duru, M.E., Öztürk, M., et al. (2017). Antioxidant, anticholinesterase and antibacterial activities of Stachys guyoniana and Mentha aquatica. *Pharmaceutical Biology*, 55, 324–329. http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1238488.
61. Kennedy, D., Okello, E., Chazot, P., Howes, M.J., Ohiomokhare, S., Jackson, P., et al. (2018). Volatile terpenes and brain function: Investigation of the cognitive and mood effects of mentha × piperita L. essential oil with in vitro properties relevant to central nervous system function. *Nutrients*, 10.
62. El Hassani, F.Z. (2020). Characterization, activities, and ethnobotanical uses of Mentha species in Morocco. *Heliyon*, 6, e05480.
63. Balakrishnan, A. (2015). Therapeutic uses of peppermint –A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7, 474–476.
64. L I Spirling, I.R.D. and Lucy (2001). Peppermint : more than just an after-dinner mint Botanical. *The Journal Society for the Promotıon of Health*, 121, 62–63.
65. P.H.Davis D.Sc (1965). P.H.Davis D.Sc (ed), *Edinburgh University Press*, Edinburgh 8 North America.
66. de Sousa, A.A.S., Soares, P.M.G., de Almeida, A.N.S., Maia, A.R., de Souza, E.P. and Assreuy, A.M.S. (2010). Antispasmodic effect of Mentha piperita essential oil on tracheal smooth muscle of rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 130, 433–436.
67. Thi, N.Q.N., Duc, L.T., Minh, L. V. and Tien, L.X. (2020). Phytochemicals and antioxidant activity of aqueous and ethanolic extracts of mentha aquatica L. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 991.
68. Hilfiger, L., Triaux, Z., Marcic, C., Héberlé, E., Emhemmed, F., Darbon, P., et al. (2021). Anti-Hyperalgesic Properties of Menthol and Pulegone. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1–13.
69. Şarer, E. and Pançali, S.S. (1998). Composition of the essential oil from Calamintha nepeta (L.) Savi ssp. glandulosa (Req.) P. W. Ball. *Flavour and Fragrance Journal*, 13, 31–32.
70. Negro, C., Notarnicola, S., De Bellis, L. and Miceli, A. (2013). Intraspecific variability of the essential oil of Calamintha nepeta subsp. nepeta from Southern Italy (Apulia). *Natural Product Research*, 27, 331–339.
71. Guarrera, P.M., Forti, G. and Marignoli, S. (2005). Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants

in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 96, 429–444.
72. Božović, M., Ragno, R. and Tzakou, O. (2017). Calamintha nepeta (L.) Savi and its main essential oil constituent pulegone: Biological activities and chemistry. *Molecules*, 22.
73. Gonçalves, S., Moreira, E., Grosso, C., Andrade, P.B., Valentão, P. and Romano, A. (2017). Phenolic profile, antioxidant activity and enzyme inhibitory activities of extracts from aromatic plants used in Mediterranean diet. *Journal of Food Science and Technology*, 54, 219–227.
74. Kitic, D., Jovanovic, T., Ristic, M., Palic, R. and Stojanovic, G. (2002). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Calamintha nepeta (L.) Savi ssp. glandulosa (Req.) P.W. Ball from Montenegro. *Journal of Essential Oil Research*, 14, 150–152.
75. Temel, H.E., Portakal, T. and Demirci, F. (2011). Research Article [Araştırma Makalesi] essential oil on lipoxygenase . 36, 290–295.
76. Sevik, M.A. (2012). Natural occurrence of Cucumber mosaic virus infecting water mint (Mentha aquatica) in Antalya and Konya, Turkey. *Acta Botanica Croatica*, 71, 187–193.
77. Asadollah-Pour,Assie Jokar, Ebrahim Nasiri,Mohammad Azadbakht,Zohreh Bari, A.A. (2021). A Comprehensive Review on the Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology of Mentha aquatic L (water mint) as a Wild Shallow Vegetablee. *Curr Pharm Des.*, 27, 2615–2627.
78. Arnold, H.J. and Gulumian, M. (1984). Pharmacopoeia of traditional medicine in Venda. *Journal of Ethnopharmacology*, 12, 35–74.
79. Olsen, H.T., Stafford, G.I., van Staden, J., Christensen, S.B. and Jäger, A.K. (2008). Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from Mentha aquatica L. *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 500–502.
80. Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Anackov, G., Zlatkovic, B. and Igic, R. (2006). Variability of content and composition of mentha aquatica l. (lamiaceae) essential oil in different phenophases. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 9, 223–229.
81. Nikšić, H., Kovač Bešović, E., Makarević, E. and Durić, K. (2012). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant properties of Mentha longifolia (L.) Huds. essential oil. *Journal of Health Sciences*, 2, 192–200.
82. Mikaili P, Mojaverrostami S, Moloudizargari M, A.S. (2013). Pharmacological and therapeutic effects of Mentha Longifolia L. and its main constituent, menthol. *Anc Sci Life*, 33, 131–8.
83. Güler, B., Manav, E. and Uɬurlu, E. (2015). Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 39–47.
84. Farzaei, M.H., Bahramsoltani, R., Ghobadi, A., Farzaei, F. and Najafi, F. (2017). Pharmacological activity of Mentha longifolia and its phytoconstituents. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 37, 710–720.
85. Božovic, M., Pirolli, A. and Ragno, R. (2015). Mentha suaveolens Ehrh. (Lamiaceae) essential oil and its main constituent piperitenone oxide: Biological activities and chemistry. *Molecules*, 20, 8605–8633.
86. Brahmi, F., Dahmoune, F., Kadri, N., Chibane, M., Dairi, S., Remini, H., vd. (2017). Antioxidant capacity and phenolic content of two Algerian Mentha species M. rotundifolia (L.) Huds, M. pulegium L., extracted with different solvents. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14, 1–9.
87. Skalli, S., Hassikou, R. and Arahou, M. (2019). An ethnobotanical survey of medicinal plants used for diabetes treatment in Rabat, Morocco. *Heliyon*, 5, e01421. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01421.
88. Oumzil, H., Ghoulami, S., Rhajaoui, M., Ilidrissi, A., Fkih-Tetouani, S., Paid, M., vd. (2002). Antibacterial and Antifungal Activity of Essential Oils of Mentha suaveolens. *Phytotherapy Research*, 16, 727–731.
89. Bijari, N., Moradi, S., Ghobadi, S. and Shahlaei, M. (2018) .Elucidating the interaction of letrozole with human serum albumin by combination of spectroscopic and molecular modeling techniques. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13, 304–315.
90. Che Sulaiman, I.S., Basri, M., Fard Masoumi, H.R., Chee, W.J., Ashari, S.E. and Ismail, M. (2017) .Effects of temperature, time, and solvent ratio on the extraction of phenolic compounds and the anti-radical activity of Clinacanthus nutans Lindau leaves by response surface methodology. *Chemistry Central Journal*, 11, 1–11.
91. Filip, S., Pavlić, B., Vidović, S., Vladić, J. and Zeković, Z. (2017). Optimization of Microwave-Assisted Extraction of Polyphenolic Compounds from Ocimum basilicum by Response Surface Methodology. *Food Analytical Methods*, 10, 2270–2280.
92. Ataabadi, M.S., Alaee, S., Bagheri, M.J. and Bahmanpoor, S. (2017). Role of essential oil of Mentha spicata (spearmint) in addressing reverse hormonal and folliculogenesis disturbances in a polycystic ovarian syndrome in a rat model. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7, 651–654.
93. Kafali, H., Iriadam, M., Ozardali, I. and Demir, N. (2004). Letrozole-induced polycystic ovaries in the

rat: A new model for cystic ovarian disease. *Archives of Medical Research*, 35, 103–108.
94. Çelikçi, B., Uğan, R.A. and Toktay, E. (2021). Sıçanlarda letrozolün indüklediği polikistik over sendromunda fisetinin etkileri. *Cukurova Medical Journal*, 46, 508–515.
95. Wang, M.X., Yin, Q. and Xu, X. (2020). A rat model of polycystic ovary syndrome with insulin resistance induced by letrozole combined with high fat diet. *Medical Science Monitor*, 26, 1–10.
96. Salvetti, N.R., Gimeno, E.J., Lorente, J.A. and Ortega, H.H. (2004). Expression of cytoskeletal proteins in the follicular wall of induced ovarian cysts. *Cells Tissues Organs*, 178, 117–125.
97. Wen, D., Li, C., Di, H., Liao, Y. and Liu, H. (2005) .A universal HPLC method for the determination of phenolic acids in compound herbal medicines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 6624–6629.
98. Kucur, S.K., Yüksel, B., Seven, A., Polat, M., Aksoy, A. and Keskin, N. (2016). Farklı Dört Polikistik Over Sendromu Fenotipinin Klinik ve Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics Among Four Different. 7, 32–38.
99. Kelley, S.T., Skarra, D. V., Rivera, A.J. and Thackray, V.G. (2016). The gut microbiome is altered in a Letrozole-Induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*, 11, 4–6.
100. Keefe, C.C., Goldman, M.M., Zhang, K., Clarke, N., Reitz, R.E. and Welt, C.K. (2014). Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PLoS ONE*, 9, 1–7.
101. Bakhshalizadeh, S., Amidi, F., Alleyassin, A., Soleimani, M., Shirazi, R. and Shabani Nashtaei, M. (2017). Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 63, 150–161.
102. Yaba, A. and Demir, N. (2012). The mechanism of mTOR (mammalian target of rapamycin) in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Ovarian Research*, 5, 1–12.
103. Kauffman, A.S., Thackray, V.G., Ryan, G.E., Tolson, K.P., Glidewell-Kenney, C.A., Semaan, S.J., et al. (2015). A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biology of Reproduction*, 93, 1–12.
104. Akdogan, M., Ozguner, M., Kocak, A., Oncu, M. and Cicek, E. (2004). Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology*, 64, 394–398.
105. Çimen, S. (2003). Kadın Üreme Hormonları ve Leptin Düzeylerinin Polikistik Over Sendromu Etiopatogenezindeki Yeri *Ege Tıp Dergisi*, 42, 127–131.
106. Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G. and Fallat, M.E. (2002) .Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility*, 77, 141–146.
107. Lal, L., Bharti, A. and Perween, A. (2017). To Study The Status of LH: FSH Ratio in Obese And Non-Obese Patients of Polycystic Ovarian Syndrome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 16, 20–23.
108. Abtahi-Eivari, S.H., Moghimian, M., Soltani, M., Shoorei, H., Asghari, R., Hajizadeh, H., et al. (2018). The effect of galega officinalis on hormonal and metabolic profile in a rat model of polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 6, 276–282. https://doi.org/10.15296/ijwhr.2018.46.
109. Li, Y., Chen, C., Ma, Y., Xiao, J., Luo, G., Li, Y., vd. (2019). Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sciences*, 228**,** 167–175.
110. Saadia, Z. (2020). Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74, 289–293.
111. Maharjan, R., Nagar, P. and Nampoothiri, L. (2010). Effect of Aloe barbadensis Mill. Formulation on Letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 1, 273–279.
112. Rezvanfar, M.A., Rezvanfar, M.A., Ahmadi, A., Shojaei-Saadi, H.A., Baeeri, M. and Abdollahi, M. (2012). Molecular mechanisms of a novel selenium-based complementary medicine which confers protection against hyperandrogenism-induced polycystic ovary. *Theriogenology*, 78, 620–631.
113. Saiyed, A., Jahan, N., Makbul, S.A.A., Ansari, M., Bano, H. and Habib, S.H. (2016). Effect of combination of Withania somnifera Dunal and Tribulus terrestris Linn on letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Integrative Medicine Research*, 5, 293–300.
114. Holte, J., Bergh, T., Berne, C. and Lithell, H. (1994). Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: Relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology*, 41, 463–471.

115. Jadhav, M., Menon S., Shailajan, S. (2013). Anti-androgenic effect of Symplocos racemosa Roxb. against letrozole induced polycystic ovary using rat model. *Journal of Coastal Life Medicine***,** 1, 309–314.
116. Liepa, G.U., Sengupta, A., Karsies, D. (2008). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and other androgen excess-related conditions: Can changes in dietary intake make a difference? *Nutrition in Clinical Practice*, 23, 63–71.
117. Motta, A.B. (2010). Dehydroepiandrosterone to induce murine models for the study of polycystic ovary syndrome. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 119, 105–111.
118. Elia, E., Sander, V., Luchetti, C.G., Solano, M.E., Di Girolamo, G., Gonzalez, C., vd. (2006). The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Molecular Human Reproduction*, 12, 475–481.
119. Garruti, G., Depalo, R., Vita, M.G., Lorusso, F., Giampetruzzi, F., Damato, A.B., vd. (2009). Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: From pathophysiology to treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 19, 552–563.
120. Agarwal, A., Gupta, S. and Sharma, R.K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 1–21.
121. González, F., Rote, N.S., Minium, J. and Kirwan, J.P. (2006). Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 336–340.
122. Desai, B.N., Maharjan, R.H. and Nampoothiri, L.P. (2012). Aloe barbadensis Mill. formulation restores lipid profile to normal in a letrozole-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Pharmacognosy Research*, 4, 109–115.
123. Akdogan, M., Tamer, M.N., Cüre, E., Cüre, M.C., Banu and Delibat, K.K. and N. (2007). Effect of Spearmint (Mentha spicata Labiatae) Teas on Androgen Levels in Women with Hirsutism. *Phytotherapy Research*, 21, 444–447.
124. Azziz, R. (2005). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. *Fertility and Sterility*, 83, 1343–1346.
125. Jahan, S., Abid, A., Khalid, S., Afsar, T., Qurat-Ul-Ain, Shaheen, G., et al. (2018). Therapeutic potentials of Quercetin in management of polycystic ovarian syndrome using Letrozole induced rat model: A histological and a biochemical study. *Journal of Ovarian Research*, 11, 1–10.
126. Rajan, R.K., Kumar M., S.S. and Balaji, B. (2017). Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharmaceutical Biology*, 55, 242–251.
127. Stocco, C., Telleria, C. and Gibori, G. (2007). The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine Reviews*, 28, 117–149.
128. Abou-El-Naga, M., Habbak, Z., El Bakary, E.R. and El-Sharawy, A. (2015). Potential effects of Mentha piperita (peppermint) on Letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in female albino rat. *International Journal of Advanced Research*, **3**, 211–226. http://www.journalijar.com.
129. Vani, M., Gopalan, D.H., Manikandan, S. and Vijayakumar, V. (2018). Letrozole and fructose-induced polycystic ovaries in the rat: A novel model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics for polycystic ovary syndrome in rat. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9**, 2238–2243. Erişim 10.03.2023, http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(6).2238-43.
130. Hong, Y., Yin, Y., Tan, Y., Hong, K., Jiang, F. and Wang, Y. (2018). Effect of quercetin on biochemical parameters in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17, 1783–1788.
131. Wang, F., Yu, B., Yang, W., Liu, J., Lu, J. and Xia, X. (2012). Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from prenatal androgenized female rats. *Journal of Ovarian Research*, 5, 1.
132. Yang, H., Lee, S.Y., Lee, S.R., Pyun, B.J., Kim, H.J., Lee, Y.H., vd. (2018). Therapeutic effect of Ecklonia cava extract in letrozole -induced polycystic ovary syndrome rats. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–12.
133. Wu, Y.X., Yang, X.Y., Han, B.S., Hu, Y.Y., An, T., Lv, B.H., vd. (2022). Naringenin regulates gut microbiota and SIRT1/ PGC-1α signaling pathway in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 153, 113286.
134. Barbalho, S.M., Machado, F.M.V.F., Oshiiwa, M., Abreu, M., Guiger, E.L., Tomazela, P., et al. (2011). Investigation of the effects of peppermint (Mentha piperita) on the biochemical and anthropometric profile of university students. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 31, 584–588.
135. Shi, D., Sc, M., Vine, D.F. and Ph, D. (2009). Animal models of polycystic ovary syndrome : a focused review of rodent models in relationship to clinical phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertility and*

Sterility, 98, 0015-0282/.
136. Fecka, I. and Turek, S. (2008). Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from Lamiaceae: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques. *Food Chemistry*, 108, 1039–1053.
137. Peng, F., Hu, Y., Peng, S., Zeng, N. and Shi, L. (2022). Apigenin exerts protective effect and restores ovarian function in dehydroepiandrosterone induced polycystic ovary syndrome rats: a biochemical and histological analysis. *Annals of Medicine*, 54, 578–587.
138. Abedpour, N., Javanmard, M.Z., Karimipour, M. and Liqvan, A.P. (2022) .Effect of chlorogenic acid on follicular development, hormonal status and biomarkers of oxidative stress in rats with polycystic ovary syndrome. *Veterinary Research Forum*, 13, 513–520.
139. Jahan, S., Munir, F., Razak, S., Mehboob, A., Ain, Q.U., Ullah, H., vd. (2016) .Ameliorative effects of rutin against metabolic, biochemical and hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *Journal of Ovarian Research*, 9, 1–9.
140. Hong, Y., Yin, Y., Tan, Y., Hong, K. and Zhou, H. (2019) .The flavanone, naringenin, modifies antioxidant and steroidogenic enzyme activity in a rat model of letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Medical Science Monitor*, 25, 395–401.
141. Hussain, L., Aamir, N., Hussain, M., Asif, M., Chauhdary, Z., Manzoor, F., vd. (2022) .Therapeutic Investigation of Standardized Aqueous Methanolic Extract of Bitter Melon (Momordica charantia L.) for Its Potential against Polycystic Ovarian Syndrome in Experimental Animals' Model: In Vitro and in Vivo Studies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
142. ul haq Shah, M.Z., Soni, M., Shrivastava, V. kumar, Mir, M.A. and Muzamil, S. (2022) .Gallic acid reverses ovarian disturbances in mice with letrozole-induced PCOS via modulating Adipo R1 expression. *Toxicology Reports*, 9, 1938–1949.
143. Su, Y.N., Wang, M.J., Yang, J.P., Wu, X.L., Xia, M., Bao, M.H., vd. (2023) .Effects of Yulin Tong Bu formula on modulating gut microbiota and fecal metabolite interactions in mice with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1–19.