


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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

# *MALVA NEGLECTA* Wallr. BİTKİSİNİN İNFERTİLİTE ÜZERİNDE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**FATMA GÜL COŞGUNÇELEBİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**
**FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**TEMMUZ 2022**


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

# *MALVA NEGLECTA* Wallr. BİTKİSİNİN İNFERTİLİTE ÜZERİNDE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Fatma Gül COŞGUNÇELEBİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

**FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2022**

# ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Fatma Gül Coşgunçelebi

(27.07.2022)

# *MALVA NEGLECTA* Wallr. BİTKİSİNİN İNFERTİLİTE ÜZERİNDE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

( Yüksek Lisans Tezi)

Fatma Gül COŞGUNÇELEBİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2022

## ÖZET

Tıbbi bitkilerin hastalıkların tedavisi ve kontrolünde kullanılması, insanlık tarihinde en eski tıbbi uygulama biçimlerinden biridir. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin yaprakları ve toprak üstü kısımları Anadolu'da geleneksel olarak ağrı, iltihaplanma, hemoroid, böbrek taşı, kabızlık ve kısırlığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışma, jinekolojik rahatsızlıklarda sıklıkla kullanılan *M. neglecta*'nın yapraklarının rat endometriyoz modeli üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Deneysel endometriyoz, altı haftalık dişi, hamile olmayan Wistar albino sıçanlarda, endometriyal dokunun karın duvarına ototransplantasyonu ile cerrahi olarak indüklenmiştir. Yirmi sekiz gün sonra ikinci operasyon yapılarak endometriyotik doku bölgeleri ve adezyonlar değerlendirilmiştir. Endometriyal odak alanları ve adezyon skorları hesaplanmıştır. Sıçanlar kontrol, *n*-hekzan, etilasetat, metanol, sulu ekstre ve referans olarak gruplara ayrılmıştır. Tedavi sonunda endometriyotik implant hacimleri ve intraabdominal adezyonlar tekrar değerlendirilmiş ve önceki bulgularla karşılaştırılmıştır. Ayrıca, sıçanlarda TNF-*α*, VEGF, IL-6 seviyelerini saptamak için periton sıvısı toplanmıştır. En aktif bulunan ekstrenin fitokimyasal içeriği Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) kullanılarak belirlenmiştir. Metanol ekstresi ile tedavi edilen grupta endometriyal odak alanlarının ve adezyon skorunun önemli ölçüde azaldığı, TNF-*α*, VEGF ve IL-6 seviyelerinde anlamlı azalmaların olduğu kaydedilmiştir. YPSK sonuçları *M.neglecta*'nın metanol ekstresinin yüksek aktivitesinin içeriğinde bulunan polifenollerden kaynaklandığını göstermiştir. Sonuç olarak *M. neglegta* endometriyoz tedavisi için bir alternatif olarak görülmektedir.

Bilim Kodu : 1017

Anahtar Kelimeler: Farmakognozi, Malvaceae, *Malva neglecta*, Endometriyoz, Polifenol

Sayfa Adedi : 73

Danışman : Prof. Dr. Esra AKKOL

EVALUATION OF THE EFFECT OF *MALVA NEGLECTA* Wallr. ON INFERTILITY

(M. Sc. Thesis)

Fatma Gül COŞGUNÇELEBİ

GAZI UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July 2022

ABSTRACT

The use of medicinal plants for the treatment and control of diseases is one of the earliest forms of medical practice in mankind history. Leaves and aerial parts of *Malva neglecta* Wallr. are traditionally used for the treatment of pain, inflammation, hemorrhoids, renal stones, constipation, and infertility in Anatolia. This study was conducted to investigate the effects of *M. neglecta* leaves, which are frequently used in gynecological disorders, on the rat endometriosis model. Experimental endometriosis was surgically induced in six-week-old female, nonpregnant, Wistar albino rats by autotransplanting endometrial tissue to abdominal wall. After twenty-eight days, rats were performed to evaluate a second laparotomy. The endometrial foci areas were calculated and intraabdominal adhesions were scored. Rats were divided into control, *n*-hexane, ethylacetate, methanol, and aqueous extracts as well reference groups. At the end of the treatment procedure all rats were sacrificed and endometriotic foci areas and intraabdominal adhesions were again evaluated and compared with previous findings. Moreover, peritoneal fluid was collected to detect TNF-α, VEGF, IL-6 levels in rats. The phytochemical content of the most active extract was determined using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). It was determined that the endometrial volume and adhesion score decreased significantly in the group treated with methanol extract. Similarly, significant decreases were observed in TNF-α, VEGF, and IL-6 levels in the group that was administered methanol extract. HPLC results showed that the activity caused by the methanol extract of *M.neglecta* was due to the polyphenols in its content. As a conclusion, *M. neglecta* appears to be a promising alternative for treating endometriosis.

Science Code : 1017

Key Words : Pharmacognosy, Malvaceae, *Malva neglecta*, Endometriosis, Polyphenol

Page Number : 73

Supervisor : Prof. Dr. Esra AKKOL

# TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve tez çalışmalarımın her aşamasında, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın yürütülmesine imkan sağlayan, sabrını ve yol göstericiliğini benden esirgemeyen ve tez çalışmalarım boyunca Anabilim Dalı'nın tüm imkanlarını kullanmama olanak sağlayan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı danışman hocam sayın Prof. Dr. Esra AKKOL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bitki örneklerimin teşhisi sırasında bilgi ve tecrübesi ile destek veren Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayri DUMAN'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans eğitimim sürecinde de maddi ve manevi olarak varlıklarını hep yanımda hissetiğim, motivasyonlarıyla bana destek olan canım aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... iv

ABSTRACT ..... v

TEŞEKKÜR ..... vi

İÇİNDEKİLER ..... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ..... x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... xi

RESİMLERİN LİSTESİ ..... xii

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xiii

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 3

2.1. İnfertilite Nedir? ..... 3

2.2. Endometriyoz ..... 3

2.2.1. Epidemiyoloji ..... 4

2.2.2. Patogenez ..... 4

2.2.3. Teşhis ..... 5

2.2.4. Tedavi yöntemleri ..... 6

2.2.5. Endometriyoz tedavisinde kullanılan doğal kaynaklar üzerinde yapılan çalışmalar ..... 8

2.3. Botanik Bilgiler ..... 11

2.3.1. Malvaceae familyasının botanik özellikleri ..... 11

2.3.2. *Malva* L. cinsinin botanik özellikleri ..... 13

2.3.3. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin botanik özellikleri ..... 14

2.3.4. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin Türkiye'de dağılışı ..... 15

2.3.5. *Malva neglecta* bitkisine verilen isimler ..... 20

**Sayfa**

2.4. Çalışma Materyalinin Halk Arasında Kullanımı ..... 21
2.5. Çalışma Materyali Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar ..... 25
2.5.1. Fenolik bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar ..... 25
2.5.2. Uçucu yağ bileşimi ..... 28
2.5.3. Vitamin mineral içeriğinin belirlenmesine yönelik çalışmalar ..... 29
2.5.4. Müsilaj hücrelerinin dağılımı ..... 31
2.5.5. Yağ asitleri ..... 31
2.5.6. *Malva neglecta* bitkisi üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ..... 32
2.5.7. Yan etkileri ..... 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 39
3.1. Gereç ..... 39
3.1.1. Bitki materyali ..... 39
3.1.2. Kullanılan cihazlar ..... 39
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler ..... 39
3.2. Yöntem ..... 40
3.2.1. Kimyasal çalışmalar ..... 40
3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları ..... 42
3.2.3. İstatistiksel analiz ..... 45
4. BULGULAR ..... 47
4.1. Kimyasal Deney Bulguları ..... 47
4.1.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin bileşimi ..... 47
4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları ..... 50
4.2.1. Adezyon skorlarının değerlendirilmesi ..... 50
4.2.2. Endometriyotik implant hacimlerinin değerlendirilmesi ..... 50
4.2.3. Sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi ..... 51

**Sayfa**

5. TARTIŞMA ..... 53

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 59

KAYNAKLAR..... 61

ÖZGEÇMİŞ..... 73

# ÇİZELGELERİN LİSTESİ

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 2.1. Kaynak verilerine göre *M. neglecta*'nın, Türkiye'deki dağılışı ..... 16

Çizelge 2.2. *Malva neglecta* Wallr.'ın yöresel isimleri ..... 20

Çizelge 2.3. *Malva neglecta* bitkisinin halk arasında kullanımı ..... 21

Çizelge 2.4. *Malva neglecta* Wallr.'ın halk arasında kadın infertilitesinde kullanımı .... 23

Çizelge 2.5. *Malva neglecta*'nın total flavanoit, total proantasiyanidin ve total fenol miktarları. ..... 26

Çizelge 2.6. *Malva neglecta* bitkisinin fenolik bileşenleri ..... 27

Çizelge 2.7. *Malva neglecta* uçucu yağının bileşenleri ..... 29

Çizelge 2.8. *Malva neglecta* bitki numunelerinin ortalama mineral miktarları ..... 30

Çizelge 2.9. *Malva neglecta*'nın içerdiği yağ asitleri ve miktarları ..... 31

Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri ..... 39

Çizelge 3.2. Fitokimyasal ve biyolojik aktivite deneylerinde kullanılan madde ve solvanlar ..... 40

Çizelge 3.3. YPSK analiz koşulları ..... 42

Çizelge 4.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin YPSK-DAD kullanılarak polifenolik profilinin tanımlanması ve bileşimi ..... 49

Çizelge 4.2. *M. neglecta* yaprak ekstrelerinin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implantlardaki intra-abdominal adezyon skorları ..... 50

Çizelge 4.3. *M. neglecta*'nın sıçanlarda oluşturulan endometriyoz modelinde peritoneal sıvılardaki sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi ..... 52

# ŞEKİLLERİN LİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 2.1. Endometriyoz tedavisinde uygulanacak adımlar ..... 7

Şekil 2.2. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin Türkiye'de dağılımı ..... 16

Şekil 4.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin YPSK-DAD kromatogramı..... 48

Şekil 4.2. *Malva neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan ekstrelerin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implant hacimleri üzerine etkisi..... 51

# RESİMLERİN LİSTESİ

**Resim** **Sayfa**

Resim 2.1. *Malva neglecta* Wallr. ..... 15

Resim 3.1. Endometriyotik implant görüntüsü ..... 44

Resim 4.1. *Malva neglecta* bitki yapraklarından hazırlanan ekstrelerin tedavi sonrası endometriyotik implant görüntüleri ..... 51

# SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışma içerisinde kullanılan simge ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda verilmiştir.

| **Simgeler** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **%** | Yüzde |
| **°C** | Santigrat derece |
| **µL** | Mikrolitre |
| **µm** | Mikrometre |
| **dk** | Dakika |
| **g** | Gram |
| **h/h** | Hacim/hacim |
| **kg** | Kilogram |
| **l** | Litre |
| **m** | Metre |
| **mg** | Miligram |
| **mL** | Mililitre |
| **mm** | Milimetre |
| **$mm^3$** | Milimetreküp |
| **nm** | Nanometre |
| **α** | Alfa |
| **β** | Beta |

| **Kısaltmalar** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **A2780** | İnsan Over Kanseri |
| **AEF** | Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu |
| **AFS** | Amerikan Fertilite Derneği |
| **$AlCl_3$** | Alüminyum klorür |
| **ANK** | Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu |
| **BHA** | Butillenmiş hidroksianisol |
| **BHT** | Butillenmiş hidroksitoluen |

| | |
|---|---|
| **$C_2H_6O_2$** | Etilen glikol |
| **$CaC_2O_4$** | Kalsiyum okzalat |
| **$CH_3COOH$** | Asetik asit |
| **CMC** | Karboksi Metil Selüloz |
| **CUPRAC** | Bakır(II) İndirgeyici Antioksidan Kapasite |
| **DAD** | Diod Array Dedektör |
| **DPPH** | 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil |
| **ELISA** | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay |
| **EtOAc** | Etil asetat |
| **EtOH** | Etanol |
| **FCR** | Folin-Ciocalteu Reaktifi |
| **FRAP** | Demir(III) İyonu İndirgeme Gücü |
| **FSH** | Folikül Stimüle Edici Hormon |
| **FTC** | Ferrik Tiyosiyanat |
| **GAZI** | Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu |
| **GnRH** | Gonadotropin Salıverici Hormon |
| **GUEF** | Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu |
| **HCT-116** | İnsan Kolon Kanseri |
| **HRP** | Yaban turpu peroksidazı |
| **HUB** | Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu |
| **IL-6** | İnterlökin-6 |
| **KA** | Kuru Ağırlık |
| **LC – MS/MS** | Sıvı Kromotografisi/Kütle Spektrometresi |
| **LH** | Lüteinleştirici Hormon |
| **MCF-7** | İnsan Meme Kanseri |
| **MeOH** | Metanol |
| **MRG** | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| **$NH_4Cl$** | Amonyum Klorür |
| **NSSAİ** | Non-Steroidal Anti-enflamatuvar İlaç |
| **$OH^{\bullet}$** | Hidroksil Radikali |
| **ORAC** | Oksijen Radikali Absorblama Kapasitesi |
| **OSH** | Ortalama Standart Hata |
| **PC-3** | İnsan Prostat Kanseri |

| | |
|---|---|
| **Rt** | Retansiyon zamanı |
| **TMB** | Tetrametilbenzidin |
| **TNF-α** | Tümör nekroz faktör-α |
| **TNSA** | Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması |
| **VEGF** | Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| **YPSK** | Yüksek Performanslı Sıvı Kromotografisi |

# 1. GİRİŞ

Endometriyoz, endometriyum dokusunun uterin kavitesi dışında başta overler olmak üzere rektum, diyafram, üriner ve gastrointestinal sistem organlarına yerleşip gelişmesiyle oluşan dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomları olan bir durumdur (Özler, Yaldız ve Değirmencioğlu, 2010; Machairiotis ve diğerleri, 2013; Özcan, 2015; İlhan, 2019). İlk olarak 18. yüzyılda Von Rokitansky tarafından tanımlanmış olup hastalığın insidansı ve önemi gün geçtikçe artış göstermekte ve üreme dönemindeki kadınların %10'unda görülmektedir (Dabrosin, Gyorffy, Margetts, Ross ve Gauldie, 2002). Tedavide normal pelvik anatomisinin sağlanması, oluşan endometriyal dokunun yok edilmesi, mevcut pelvik ağrıların giderilmesi ve infertilite tedavisi ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak, yapılan tedavilere rağmen bir süre sonra hastalığın tekrarıyla sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Endometriyoz tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliklerinin yetersiz kalması ve yan etki potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle alternatif tedavilerin bulunması önem arz etmektedir. Tıbbi bitkiler yüzyıllardır geleneksel olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Geçmişte sentetik ilaçların çoğalmasıyla birlikte bitkilere olan ilgi azalmasına rağmen 1990'lı yıllar sonrasında tedavide bitkilerin kullanımı daha çok önem kazanmıştır (Bayram, Kırıcı, Tansı, Yılmaz ve Kızıl, 2010; Göktaş ve Gıdık, 2019).

Bu çalışmada, ülkemizde geleneksel kullanımda halk arasında dahilen veya haricen kadın infertilitesinde sıklıkla kullanılan *Malva neglecta* bitkisinin farklı ekstrelerinin endometriyoz modeli üzerindeki etkinliğinin araştırılması, aktif bulunan ekstrenin aktiviteden sorumlu olan bileşiklerin tespit edilmesi hedeflenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. İnfertilite Nedir?

Üreme çağındaki bir kadının en az on iki ay süreyle düzenli olarak korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebe kalamama durumudur. Bir kadının gebe kalamama durumu primer infertilite, daha öncesinde gebelik dönemi geçirip artık gebe kalamama durumu sekonder infertilite olarak tanımlanır (Cumhur, 2020). On iki aylık süre boyunca kadınların %10'u ilk ayda, %70-80'i ilk altı ayda, %10'u sonraki altı ayda hamile kalabilmektedir (Yumru ve Öndeş, 2011; Görmez, 2020). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasının 2018 verilerine göre her 100 gebelikten 80'i canlı, 13'ü düşük, 6'sı küretaj, 1'i ise ölü doğumla sonuçlanmaktadır (TNSA, 2019).

İnfertilite %40-50 kadın, %30-40 erkek, %20-25 kadın ve erkek kaynaklı olarak görülmektedir. Bireylerin %15'inde herhangi bir neden tanımlanamamaktadır (açıklanamayan infertilite). İnfertilite durumu yaş arttıkça artma eğilimindedir (Yumru ve Öndeş, 2011). Yapılan bir çalışmaya göre infertilite tanısı almış çoğunluğu 21-30 yaş arasında olan 108 kadından %73,15'i primer infertil olarak belirlenmiştir (Cumhur, 2020). İnfertilite merkezine başvuran gönüllü 144 infertil kadın üzerinde yapılan bir çalışmaya göre kadınların %91,7'sinde adet siklusunun normal olduğu, %80,6'sında geçmiş dönemde gebelik yaşamadığı ve %98,6'sında canlı doğumunun olmadığı belirlenmiştir (Taşçı, Bolsoy, Kavlak ve Yücesoy, 2008). Elde edilen veriler, infertilitede bireysel faktörlere bağlı değişkenliklerin olduğunu göstermektedir.

## 2.2. Endometriyoz

Endometriyum dokusunun (gland ve stroma) uterin kavitesi dışında başta 3tones3 olmak üzere rektum, diyafram, üriner ve gastrointestinal sistem organlara yerleşip gelişmesiyle oluşan dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomları olan bir durumdur (Özler, Yaldız ve Değirmencioğlu, 2010; Machairiotis ve diğerleri, 2013; Özcan, 2015; İlhan, 2019). İlk olarak 18. Yüzyılda Von Rokitansky tarafından tanımlanmış olup hastalığın insidansı ve önemi gün geçtikçe artış göstermektedir. Endometriyoz, üreme dönemindeki kadınlarda %10, kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda %70, dismenore problemi yaşayan kadınlarda %40-60 ve infertilite tanısı alan kadınların yaklaşık yarısında %2-50 görülen sık rastlanan benign ve kronik bir jinekolojik hastalıktır (Dabrosin, Gyorffy, Margetts, Ross ve

Gauldie, 2002; Viganò, Parazzini, Somigliana ve Vercellini, 2004; Kasapoğlu, 2011; Machairiotis ve diğerleri, 2013).

Amerikan Fertilite Derneği (AFS) tarafından belirlenen bu hastalık, şiddetinden bağımsız olarak lezyonun boyutu, konumu ve adezyonların yayılımıyla ilgili puanlama sistemi esas alınarak minimalden şiddetliye kadar dört evrede değerlendirilir. Bu evreler;

Evre I: minimal (1-5 puan)

Evre II: hafif (6-15 puan)

Evre III: orta şiddetli (16-40 puan)

Evre IV: şiddetli (>40 puan) şeklindedir (Kasapoğlu, 2011; Göksu, 2020).

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Endometriyoz sıklığı menarş sonrasında menopoz dönemi başlayan kadınlarda %10, kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda %50-70, dismenore problemi yaşayan kadınlarda %40-60 ve infertilite tanısı alan kadınlarda %2-50 arasındadır (Dabrosin ve diğerleri, 2002; Viganò ve diğerleri, 2004; Kasapoğlu, 2011; Machairiotis ve diğerleri, 2013; İlhan, 2019). Bununla birlikte endometriyoza üreme dönemi dışındaki dönemlerde daha az rastlanmakta olup üreme döneminde daha fazla görülmesine rağmen tanı yaşı ile hastalık şiddeti arasında bağlantı bulunmamaktadır (Lessey, 2000). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, endometriyoz görülme sıklığının ırka göre değiştiği özellikle Asyalı kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Arumugam ve Templeton, 1992).

### 2.2.2. Patogenez

Endometriyoz patogenezi tam olarak belirlenememiş olsa da en çok kabul gören teori 1927 yılında ortaya atılan ve günümüzde hala geçerliliğini koruyan Sampson teorisi (İmplantasyon teorisi)'dir (Sampson, 1927). Bu teoriye göre menstrüasyon döneminde canlı endometriyum dokusunun fallop tüplerinden peritonal kaviteye retrograd akışı ile peritoneal yüzeye implante olmasıyla endometriyoz oluşmaktadır (Rolla, 2019). Menstrüasyon zamanı yapılan laparoskopide kadınların % 75-90'nın da peritoneal sıvıda kan görülmesi, fimbrialden kan akımının gözlenmesi, menstrüasyonda müllerian anomalisi obstrüktif tipte olan kadınlarda daha fazla endometriyoza rastlanması ve endometriyozun daha çok pelvisle bağlantılı bölgelerde (4tones4, uterosakral ligamanlar) görülmesi, ayrıca üreme

dönemindeki kadınlarda da sık görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir (Blumenkrantz, Gallagher, Bashore ve Tenckhoff, 1981; Halme, Becker ve Wing, 1984; Jenkins, Olive ve Haney, 1986; Liu ve Hitchcock, 1986; Olive ve Henderson, 1987; Kruitwagen ve diğerleri, 1991).

### 2.2.3. Teşhis

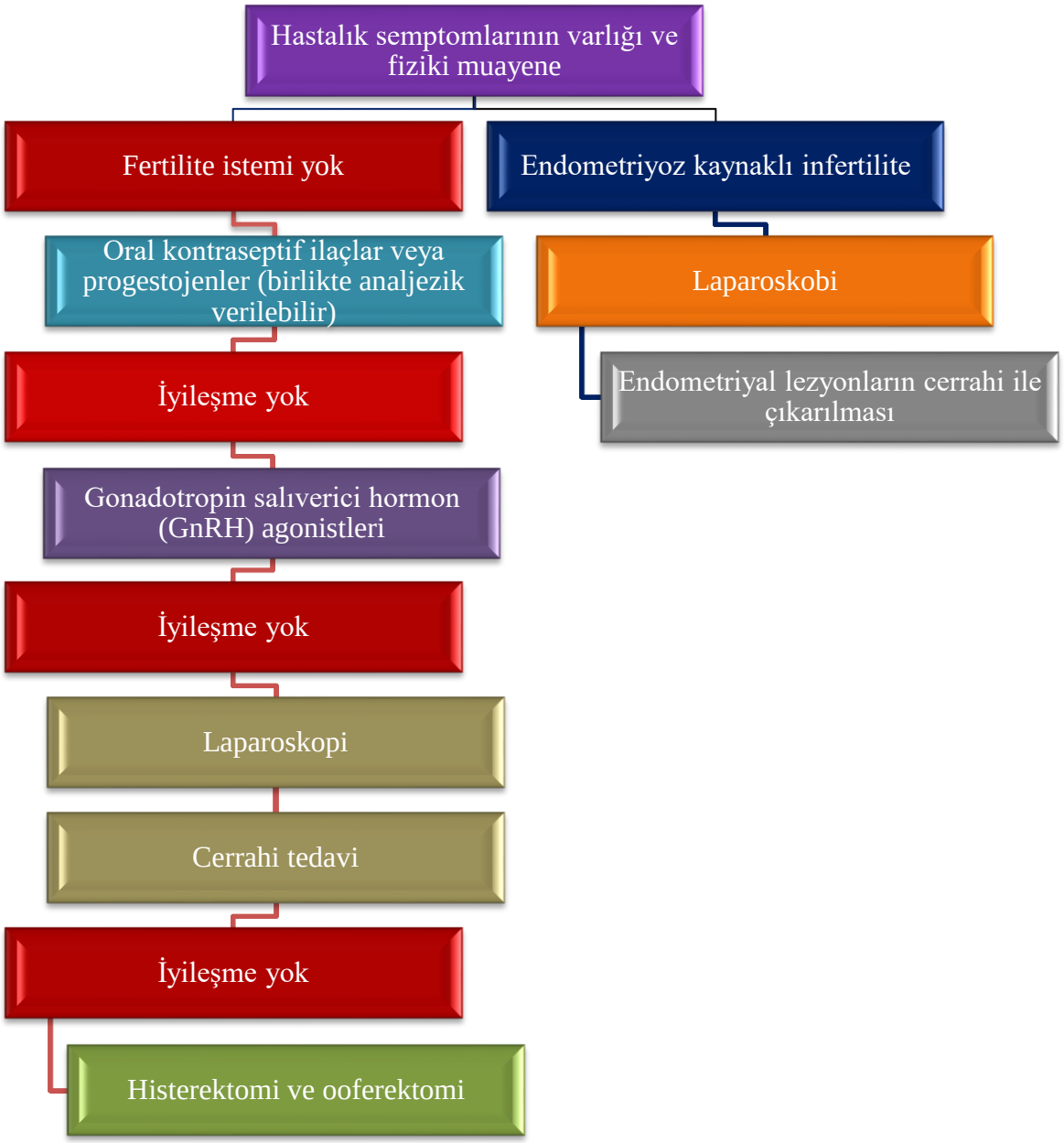
Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriyoz, üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülmektedir. Endometriyoz asemptomatik olabildiği gibi dismenore, disparoni, infertilite, ağrılı ovülasyon, diskezi, sırt ağrısı, menstrüasyon öncesi veya sonrasında oluşan pelvik ağrılar gibi semptomlara da sahiptir. Endometriyoz oluşan pelvik organ ile ağrı arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmış fakat endometriyozun evreleri ile semptomların yoğunluğu arasında bağlantı bulunamamıştır (Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis, 2001; Zondervan, Becker ve Missmer, 2020). Bu semptomların yanı sıra fiziki bulguların en yüksek olduğu dönem olan menstrüasyon döneminde fiziki muayene yapılsa da kesin tanı konulamamaktadır. Endometriyoz teşhisi için yapılan fiziki muayene sonucunda aşağıdaki belirtiler görülebilir:

- Kul-de-sak veya uterosakral ligamanda lokalize hassasiyet
- Kul-de-sak veya uterosakral ligamanda veya rektovajinal septumda sert nodüllerin palpe edilmesi
- Uterin hareketlerde hassasiyet ve ağrı oluşması,
- Endometriyoz kaynaklı adneksiyal kitle varlığı (Mounsey, Wılgus ve Slawson, 2006)

Endometriyozun teşhisinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi, glikoprotein türevi olan CA-125'in serumdaki seviyesinin ölçülmesi, transvajinal ultrasonografi ve özellikle overlerde oluşan endometriyoz durumunda ultrason yapılması tercih edilmektedir (Mounsey ve diğerleri, 2006; Zondervan ve diğerleri, 2020). Altın standart olarak belirlenen tanısal test, peritoneal kavitenin laparoskopi ile görüntülenmesidir. Laparoskopi ile endometriyal lezyonlar doğrudan gözle görülmeli ve bu oluşan lezyonlardan alınan biyopsi örneği histopatolojik olarak incelendiğinde endometriyal dokuların (gland ve stroma) varlığı tespit edilmelidir (Dunselman ve diğerleri, 2014).

### 2.2.4. Tedavi yöntemleri

Endometriyoz tedavisinde başlıca hedefler normal pelvik anatomisinin sağlanması, overlerde ya da peritona yerleşip gelişen endometriyal dokunun yok edilmesi, mevcut pelvik ağrıların giderilmesi ve infertilite tedavisi ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Endometriyozda tedaviye rağmen hastalığın tekrarıyla sıklıkla karşılaşılmaktadır. Endometriyoz tekrarlarına 1 yıl içinde yaklaşık olarak % 10, 2 yıl içinde % 25 ve 5 yıl içinde % 45 rastlanılmaktadır (Evers, Dunselman, Land ve Bouckaert, 1991). Medikal tedavide amaç endometriyotik dokuların küçülmesine neden olabilecek düşük östrojen seviyesinin oluşturulması; cerrahi tedavide ise endometriyotik dokuların lazer veya elektrokoter kullanılarak yok edilmesidir (Taylor ve Williams, 2010; Zondervan ve diğerleri, 2020). Endometriyoz tedavisinde başlıca izlenecek yollar Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Mounsey ve diğerleri, 2006).




Şekil 2.1. Endometriyoz tedavisinde uygulanacak adımlar

Medikal tedavi

Endometriyozun medikal tedavisinde semptomatik hastalarda analjezik kullanımı, hormonal tedavi veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Endometriyoz varlığında oluşan pelvik ağrıların giderilmesi için yan etkilerinin de sınırlı olması nedeniyle ilk tercih edilen ilaç grubu non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ) (Mounsey ve diğerleri, 2006).

Endometriyoz tedavisinde 17 alfa-etinil testosteron türevi olan danazol, steroit üretimini baskılayarak etki göstermektedir. Androjenik etkili bir ilaç olan danazol, oral yoldan günlük

gebelik istemi olmayan ve cerrahi girişimlerle tedavi edilmesi gerekmeyen endometriyoz olgularında kullanılır (Mounsey ve diğerleri, 2006). Altı aylık kullanımda endometriyoz kaynaklı ağrıyı azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu ilacın kullanımı esnasında duygu durum bozukluğu, kilo artışı, bulantı, kusma, hirsutizm, aşırı terleme, akne ve yağlı saç derisi gibi yan etkiler görülebilmektedir (Schweppe ve Assmann, 1984; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

Endometriyoz tedavisinde sıklıkla tercih edilen diğer ilaç grubu gonadotropin salıverici hormon (GnRH) agonistleridir. Buserelin, goserelin, triptorelin, nafarelin ve leuprolid asetat gibi GnRH agonistleri intramüsküler, subkütanöz veya intranazal yollarla uygulanabilmektedir. Dolaşımdaki folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) seviyelerini düşürmesine bağlı olarak oluşan hipoöstrojenik durum nedeniyle vajinal kuruluk, sıcak basması, libidonun azalması, jinekomasti, kemik dansitesinde azalma, osteoporoz ruhsal değişiklikler gibi yan etkilere neden olabilir (Rolland ve van der Heijden, 1990; Schenken, 1990; Surrey, 1999; Lessey, 2000; Mounsey ve diğerleri, 2006; Batzer, 2006; Rafique ve Decherney, 2017;). Endometriyozda tüm bu ilaçların yanında kombine oral kontraseptif ilaçlar ve over ve adrenal bezdeki androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan enzimi inhibe eden aromataz inhibitörleri de kullanılabilir (Dunselman ve diğerleri, 2014).

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavide, endometriyal dokular lazer yardımıyla yok edilip normal pelvik anatomisinin sağlanması suretiyle pelvik ağrıların giderilmesi hedeflenmektedir. Fertilite problemi olmayan ve endometriyoz kaynaklı yaraların fazlalığında doğrudan histerektomi yapılır. İnfertilite problemi olan çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda tek seçenek cerrahi tedavidir (Mounsey ve diğerleri, 2006; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006; Dunselman ve diğerleri, 2014).

### 2.2.5. Endometriyoz tedavisinde kullanılan doğal kaynaklar üzerinde yapılan çalışmalar

Deneysel olarak endometriyoz oluşturulan dişi sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *Uncaria tomentosa* (Willd. Ex Schult.) DC. Ekstresinin endometriyoz üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Kontrol ve deney grubu olmak üzere iki gruba ayrılan sıçanlardan deney grubuna 14 gün boyunca *U. Tomentosa* ekstresi günlük 32 mg/kg dozda verilmiştir. 14 gün sonunda ötenazi yapılan sıçanlarda endometriyal implant hacimlerinin yüksek oranda

düştüğü, buna bağlı olarak bitkinin endometriyoz tedavisine destek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Neto ve diğerleri, 2011).

Deneysel olarak endometriyoz oluşturulan dişi sıçanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada *Achillea biebersteini* Afan. Bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin endometriyoz üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Etil asetat ekstresinin endometriyal implant hacimlerini güçlü oranda düşürdüğü ve bu etkisinin içeriğindeki flavonoit aglikonlarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Demirel, Süntar, İlhan, Keleş ve Küpeli Akkol, 2014).

Cerrrahi olarak endometriyoz modeli oluşturulan dişi sıçanlarda *Vitex negundo* L. yaprakları kullanılarak hazırlanan sulu ekstrenin endometriyoz üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Ekstrenin oral yolla günlük 300 mg/kg dozda kullanımının kontrol grubuna kıyasla endometriyal kist boyutunu anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir (Amuthan ve diğerleri, 2015).

*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. Ve *Alchemilla persica* Rothm. Bitkilerinin toprak üstü kısımları ve kökleri kullanılarak hazırlanan metanol (%80) ekstresinin cerrahi olarak endometriyoz oluşturulan dişi sıçanlar üzerinde etkinliği araştırılmıştır. Yapılan araştırmada *A. mollis* ve *A. persica* bitkilerinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin endometriyal implant hacminde azalmaya neden olduğu; *A. mollis* bitkisinde 101,35 $mm^3$'ten 11,87 $mm^3$'e; *A. persica* bitkisinde 103,30 $mm^3$'ten 42,56 $mm^3$'e düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca *A. mollis* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin uygulandığı grupta adezyon skorlarında ve peritoneal sıvıda bulunan sitokin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir. İki bitkinin de kök kısımları kullanılarak hazırlanan ekstrelerin uygulandığı gruplarda adezyon skoru ve endometriyal implant hacminin tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı ölçüde değişmediği rapor edilmiştir (Küpeli Akkol ve diğerleri, 2015).

*Viburnum opulus* L.'nin kurutulmuş meyvelerinden hazırlanan *n*-hekzan, metanol ve etil asetat ekstrelerinin cerrahi olarak endometriyoz oluşturulan dişi sıçanlar üzerinde etkinliği araştırılmıştır. Endometriyal lezyon boyutunun etil asetat ve metanol ekstresi uygulanan gruplarda azaldığı görülmüştür. Endometriyoz üzerinde etkinliği gösterilen etil asetat ve metanol ekstrelerinin aktivitelerinden sorumlu bileşiği belirlemek amacıyla yapılan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) analizlerinde klorojenik asitin majör bileşik olduğu tespit edilmiştir (Saltan ve diğerleri, 2016).

*Hippophae rhamnoides* L. *ve Hypericum perforatum* L. yağlarından hazırlanan karışımın deneysel olarak endometriyoz oluşturulan dişi sıçanlar üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Yağ karışımının uygulandığı grupta referans ilaca (buserelin asetat) benzer olarak endometriyal implant hacimlerinde ve adezyon skorlarında azalma tespit edilmiştir. Periton sıvısında bulunan sitokin seviyelerinin de kontrol grubuna göre önemli derecede düştüğü bildirilmiştir (İlhan ve diğerleri, 2016)

*Entada africana* Guill. & Perr. bitkisinin köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin farklı dozlarının (127,5, 255 ve 510 mg / kg) cerrahi olarak oluşturulan endometriyoz modeli üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstre uygulanan gruplarda endometriyal implant hacminde azalma olduğu tespit edilmiş olup, bitki ekstresinin endometriyoz tedavisi için alternatif olabileceği bildirmişlerdir (Mvondo, Essono, Tatsinkou, Ateba ve Njamen, 2017).

*Anthemis austriaca* Jacq. bitkisinin kurutulmuş çiçeklerinden hazırlanan *n*-hekzan, metanol ve etil asetat ekstrelerinin sıçanlar üzerinde cerrahi-nedenli endometriyoz modeli üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, etil asetat ve metanol ekstrelerinin adezyon skorları, endometriyotik implant hacimleri ve sitokin seviyelerinde referans madde olarak kullanılan buserelin asetata yakın oranda azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Etkisi belirlenen bu ekstreler üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında, görülen etkinin bitkide bulunan flavonoit ve sterollerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019a).

İlhan ve ark. Tarafından yapılan benzer bir çalışmada, *Urtica dioica* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin sıçanlarda deneysel olarak olarak oluşturulan endometriyoz modeli üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Metanol ekstresi ve referans ilaç uygulanan sıçanlarda adezyon skorları ve endometriyotik implant hacimlerinde görülen kayda değer azalmalar histopatolojik verilerle desteklenmiştir. Bununla birlikte metanol ekstresi uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla tümör nekroz faktör-α (TNF-α), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiş ve görülen bu etkilerin flavonoit kaynaklı olabileceği rapor edilmiştir (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019b).

Deneysel olarak endometriyoz modeli oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, *Melilotus officinalis* (L.) bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar, metanol

ekstresinin adezyon skorlarını, sitokin seviyelerini ve endometriyal implant hacimlerini referans ilaç olarak kullanılan buserelin asetata yakın oranda düşürdüğünü göstermiştir. Metanol ekstresi üzerinde yapılan fraksiyonlama çalışmaları neticesinde, aktif bulunan fraksiyonda etkiden sorumlu bileşiklerin kersetin ve kemferol glikozitleri olduğu rapor edilmiştir (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2020).

*Persea americana* Mill. Bitkisinin tohumları kullanılarak hazırlanan EtOH (etanol) ekstresinin cerrahi olarak indüklenen endometriyoz modelinde etkinliği araştırılmıştır. Dişi sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada *P. americana* tohum ekstresinin farklı dozları (12,5, 25 ve 50 mg / kg) 7 gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır. 25 mg / kg ve 50 mg / kg dozlarda ekstre alan grupta endometriyal implant hacminde anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir (Minko Essono, Mvondo, Ngadjui, Kemka Nguimatio ve Watcho, 2020).

## 2.3. Botanik Bilgiler

### 2.3.1. Malvaceae familyasının botanik özellikleri

Malvaceae familyası oldukça geniş yayılış gösteren bir familyadır. Etnobotanik çalışmalarda sıklıkla rastlanan familya dünyada 244 kadar cins ve 4300'den fazla türü olduğu bilinmektedir (Bayer ve Kubitzki, 2003: 225-311). Ülkemizde 10 cins ve 47 tür (3'ü endemik) ile temsil edilmektedir (Erarslan ve Koçyiğit, 2019). *Alcea, Althaea, Gossypium, Hibiscus* ve *Malva* cinsleri Malvaceae familyasına ait başlıca cinslerdir.

Familyanın genel özellikleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

Tek veya çok yıllık otsu, çalı veya ağaçlar. Yapraklar alternan dizilişli, basit ya da palmat loblu, palmat damarlanma gösteren küçük ve düşücü stipulalı. Gösterişli çiçekler yaprakların koltuğundan tek tek çıkmakta ve genellikle aktinamorf özellikte. Hermafrodit özellik gösterip nadiren tek eşeyli. Kaliks ve korolla genellikle serbest veya tabanda birleşik 5 sepal veya 5 petalden oluşur. Kaliks tabakasının hemen altında 3 (*Malva* ve *Gossypium*) veya 6 (*Althaea*) üyeli epikaliks bulunur. Stamen çok sayıda ve filamentler stilus etrafında birleşerek bir kolumna meydana getirir. Staminal tüp tepeye doğru anter taşıyan filament halinde parçalı. Ovaryum hipogin, 2-3 veya çok karpelli. Meyveler her biri tek tohum taşıyan iki veya daha fazla merikarptan oluşan şizokarp, nadiren kapsül, bakka ve samara (Tanker, Koyuncu ve Coşkun, 1993; Tanker, 2002; Saçıcı, 2011; Özel Kaya, 2013; Baysın, 2019)

Türkiye'de malvaceae familyasına ait 10 cins bulunmaktadır. Bu 10 cinsin ayrımı için "Flora of Turkey and The East Eagean Islands" da verilen "Tayin Anahtarı" şu şekildedir (Cullen, 1996).

1. Epikaliks yok **2. Abutilon**

1. Epikaliks var

2. Stilus klavat, 5 oluklu **10. Gossypium**

2. Stilus 5 veya daha fazla parçalı, tepe kısmında dallanmış

3. Stilus 5 parçalı; meyve tipi kapsula; meyvenin içinde kaliks şişkin **1. Hibiscus**

3. Stilus daha fazla sayıda, tepe kısımda dallanmış; meyve tipi şizokarp; meyvenin içinde kaliks şişkin değil

4. Epikaliks 3 parçalı

5. Epikaliks parçaları konnat yapıda **7. Lavatera**

5. Epikaliks parçaları serbest

6. Epikaliks parçaları linear, setasöz, oblong veya ovat, birbirlerinin üstünü örtmez, sepallerden dar

7. Merikarplar şişkin; petaller emarginat değil **6. Malvella**

7. Merikarplar şişkin değil; petaller emarginat **5. Malva**

6. Epikaliks parçaları ovat, sepallerden geniş, birbirinin üstünü örter **3. Malope**

4. Epikaliks 6–9 parçalı

8. Karpeller stilusun tabanında birkaç gayrimuntazam sıra halinde; merikarplar sırttan açılıcı **4. Kitaibelia**

8. Karpeller stilus tabanının çevresinde muntazam bir sıra halinde; merikarplar açılıcı değil

9. Petaller 9–16 mm boyunda; karpeller tek gözlü; anterler mor veya kahverengimsi mor **9. Althaea**

9. Petaller 30 mm veya daha uzun; karpeller iki gözlü, perikarp tarafından bölünmüş; anterler sarımsı **8. Alcea**

### 2.3.2. *Malva* L. cinsinin botanik özellikleri

*Malva* L. cinsine ait bitkilerin "Flora of Turkey and The East Eagean Islands" da göre ayrımı için verilen "Tayin Anahtarı" şu şekildedir (Cullen, 1996).

1. Yaprak aksillerinde ve/veya terminal kümelerde tek tek doğan çiçekler

2. Çok yıllık; sepaller 5-6 mm, petallerden daha kısa

3. Epikaliks segmentleri ovat; gövde ve pediselde yıldız şeklinde tüyler mevcut **1. Alcea**

3.Epikaliks segmentleri doğrusal; yıldızsı tüyler yok, tüm tüyler basit **2. Moschata**

2. Tek yıllık; sepaller 7-11 mm, neredeyse petaller kadar uzun

4. Gövde bastırılmış, sert tüylü; sepaller ovat, sivri uçlu **4. Aegyptia**

4.Gövde kalın tüylü; sepaller doğrusal veya çok dar üçgen **3. Cretica**

1. Yaprak aksillerinde fasiküllerde doğan çiçekler

5. Petaller 18-25 mm, (3-)4 kat veya sepallerden daha uzun **5. Sylvestris**

5. Petaller 6-14 mm, sepallerden 3 kat daha uzun

6. Meyvede kaliks akresent; tırtıklı bitişik kenar boşlukları olan merikarp **9. parviflora**

6. Meyvede kaliks akresent değil; pürüzsüz bitişik kenar boşlukları olan merikarp

7. Epikaliks segmentleri oblong, ovat **6. Nicaeensis**

7. Epikaliks segmentleri doğrusal, sert tüylü

8. Korolla kaliksten 2 kat veya daha fazla uzun; merikarp pürüzsüz **7. Neglecta**

8. Korolla kalikse eşit veya biraz fazla; merikarp bariz bir şekilde ağsı **8. Pusilla**

*Malva neglecta* Wallr. bitkisinin taksonomik sınıflandırması

Alem: Plantae

Alt Alem: Tracheobionta

Üst Bölüm: Spermatophyta

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Alt sınıf: Dilleniidae

Takım: Malvales

Familya: Malvaceae

Cins: *Malva* L.

Tür: *Malva neglecta* Wallr.

### 2.3.3. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin botanik özellikleri

Ülkemizin başlıca kuzey ve güney bölgelerinde tarlalar, yol kenarları, çorak yerlerin güneş alan kısımlarında yetişen, Anadolu'da "küçük ebegümeci, çoban yatağı, tolık" gibi isimlerle bilinen bir bitkidir.

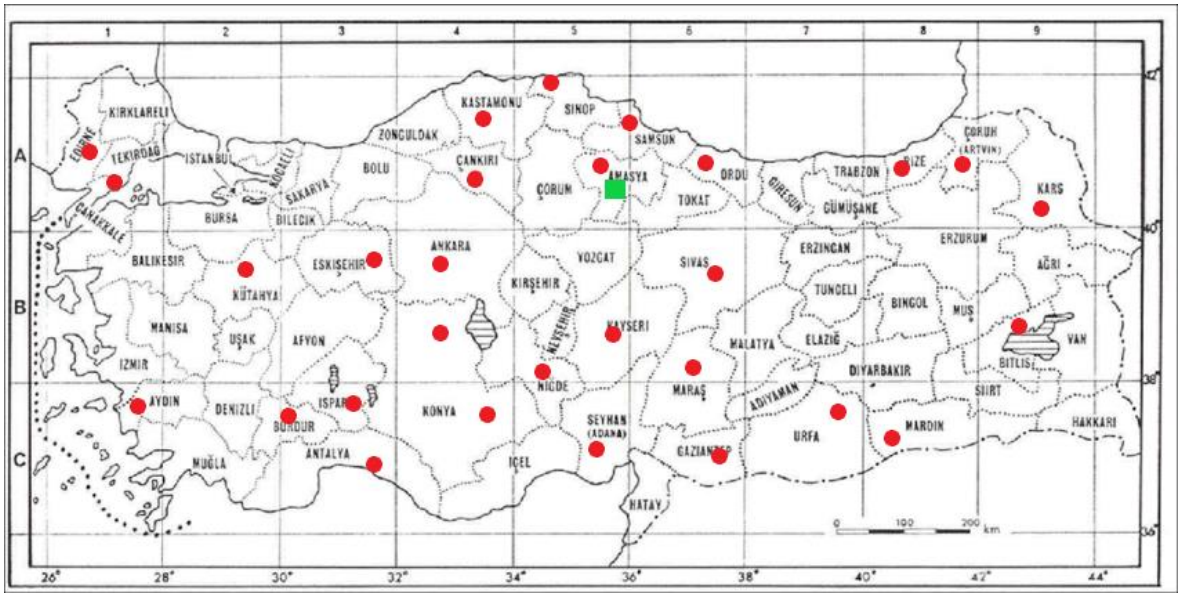
*Malva neglecta* çok yıllık, uçlarda yükselen yatık gövdeli otsu bir bitkidir. Gövde yoğun olarak yıldız tüylerle kaplı. Koyu yeşil renkli stipulalı yaprakları dairemsi, kordat şeklinde tam veya palmat loblu. Ovat veya mızrak şeklinde stipulası olan yaprak ve 3-12 cm uzunluğundaki petioller yıldızsı tüylerle kaplı. Beyaz veya pembeye yakın renkte olan çiçek aksillerden genellikle 3-4 tane demet şeklinde, bazen tek. 1-3 cm uzunluğunda olabilen pediseller yıldızsı tüylerle kaplı. Oblong-obovat şekilli, tüylü petal ve sepal 5 tane olup taban kısmında serbest halde veya birleşik. 5- 8 mm uzunluğundaki kalikse ek olarak doğrusal ve mızrak şeklinde olabilen epikaliks mevcut. 1 mm uzunluktaki tohum koyu kahve renkli, böbreksi yapıda, tüylü (Gül, Özçelik ve Uzun, 2014; Ahmad, Hameed ve Ahmad, 2022).



Resim 2.1. *Malva neglecta* Wallr.

### 2.3.4. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin Türkiye'de dağılışı

*Malva neglecta* bitkisinin bulunduğu Herbaryumlar ve "Flora of Turkey"de bulunan örnekler kareleme sistemi kullanılarak gruplandırılıp Çizelge 2.1 ve Şekil 2.2'deki haritada sunulmuştur.




Şekil 2.2. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin Türkiye'de dağılımı

■ : Çalışma materyalimizin toplanma yeri

● : Bitkinin "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" ve incelenen herbaryum kayıtlarındaki toplanma yerleri

Çizelge 2.1. Kaynak verilerine göre *M. neglecta*'nın, Türkiye'deki dağılışı

| KARE | TOPLANDIĞI YER, TARİH | KAYIT BİLGİLERİ | HERBARYUM NO | KAYNAK |
|---|---|---|---|---|
| **A1** | Edirne: Keşan, tepe yamaçlarında ve sulak dere kenarlarında, 240m | Ahmet Özçimen | 5530 (HUB)! | - |
| **A1** | Tekirdağ | Stojanov | - | Cullen, 1996 |
| **A3** | Düzce: Akçakoca, Küpler köyü, dere boyunca, fındıklık, 350-400m, 25.03.2002 | Aslı Doğru Koca | 1263 (HUB)! | - |
| **A3** | Zonguldak: Balikisik yenice, 150m., | D.37983 | - | Cullen, 1996 |
| **A4** | Ankara: Çubuk barajı, 848m, 19.05.1985 | Hasan Boylu | 5531 (HUB)! | - |
| **A4** | Çankırı: Eldivan, Gölez Köyü aşağısı, bahçe araları, 900m., 26.05.1983 | Ş. Yıldırımlı | 5527 (HUB)! | - |
| **A4** | Ankara: Güdül ilçesi, Yeşilöz kasabası, Kirmir çayı vadisi, inbaşı sırtı, aglomera, kayalık, 760m., 23.07.2002 | B. Tarıkkaya | 1660 (HUB)! | - |
| **A4** | Çankırı: Eldevan Dağ, Bülbülpınarı, 1350m., 22.07.1984 | Ş. Yıldırımlı | 5525 (HUB)! | - |
| **A4** | Ankara: Çubuk, Karagöl, gavurharmanı step 1700m., 05.06.1974 | S. Erik | 5521 (HUB)! | - |

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *M. neglecta*'nın, Türkiye'deki dağılışı

| KARE | TOPLANDIĞI YER, TARİH | KAYIT BİLGİLERİ | HERBARYUM NO | KAYNAK |
|---|---|---|---|---|
| **A4** | Kırıkkale: Koçubaba kasabası, meşeormanı içi, 1300m., 30.04.1989 | A. A. Dönmez | 5538 (HUB)! | - |
| **A5** | Kastamonu: Hanönü, Küreçayı, 532m., 09.08.2009 | Ali A. Dönmez | 16100 (HUB)! | - |
| **A5** | Samsun: Ladik, Değirmen mevkii, doğu mavi yamaç, sulak yer, 900m., 21.08.1978 | Ş.Yıldırım | 5523 (HUB)! | - |
| **A5** | Amasya:560m., 1889 | Bornm | - | Cullen, 1996 |
| **A6** | Ordu: Akkuş, kürekçili, 1145cm, 19.07.2016 | Prof.Dr. Ufuk Özgen<br>Merve Badem<br>Sıla Özlem Şener | 26950 (AEF)! | - |
| **A6** | Samsun: Nebyan dağ, 1100m | Tobey 363 | - | Cullen, 1996 |
| **A7** | Giresun: Alucra, Fındıkbeli mevkii. 1700m., 24.06.1999 | Tuğ | 1006 (ANK)! | - |
| **A8** | Rize: Çamlıhemşin, Çat-Elevit arası, yol boyu, 1700m., 31.07.1980 | A. Güner | 5542 (HUB)! | - |
| **A8** | Artvin: Çoruh | Grossheim | - | Cullen, 1996 |
| **A9** | Kars: Posof, Kurşunçavuş köyü, ormanlık alan çevresi, 2000- 2200m., 02.08.1985 | N. Demirkuş | 5533 (HUB)! | - |
| **A9** | Kars: Sarıkamış, Mescitli köyü orman arası, 1800-2000m., 11.07.1981 | O. Güneş | 5546 (HUB)! | - |
| **A9** | Kars: Göle, Karlıyazı köyünden göleye, Kura nehri boyunca, 2000m., 20.08.1981 | N. Demirkuş | 5534 (HUB)! | - |
| **A9** | Kars: Kağızman | Grossheim | - | Cullen, 1996 |
| **B2** | Kütahya: Gediz, Ilıca, orman açıklığı, 15.06.1982 | İnci Özden | 5545 (HUB)! | - |
| **B3** | Eskişehir: Türkmen dağı, gökçeışık kuzeyi, nadastan, 800m, 19.06.1976 | T. Ekim | 2560 (ANK)! | - |
| **B4** | Ankara: Polatlı, meşecik köprüsü, Ankara çayı, 21.05.1971 | T. Uslu<br>M. Kılınç | (ANK)! | - |
| **B4** | Ankara: Polatlı, acıkız tozlu çifliği, 730m, 26.05.1981 | T. Ekim<br>V. Büyüktunç<br>Y. Akman | 13430 (ANK)! | - |
| **B4** | Ankara: Kulu'dan ankaraya, 20-30 km., 800-1000m., 18.06.1962 | Dudley | 35978 (HUB)! | - |
| **B4** | Ankara: Atatürk orman çiftliği, Çayırlık, 11.06.1983 | H. Şağban | 5526 (HUB)! | - |
| **B4** | Ankara: Beytepe kampüsünün güney kesimleri, 1000m., 22.05.1975 | S. Erik | 5535 (HUB)! | - |

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *M. neglecta*'nın, Türkiye'deki dağılışı

| KARE | TOPLANDIĞI YER, TARİH | KAYIT BİLGİLERİ | HERBARYUM NO | KAYNAK |
|---|---|---|---|---|
| **B4** | Ankara: Keçiören şose çevresi (çeşmeli vadi), 25.05.1993 | G. Akaydın | 1238 (GAZI)! | - |
| **B4** | Ankara: Gazi eğitim fakültesi bahçesi, 850m, 25.05.1983 | E. Uzunhisarcıklı M. Vural | 2190 (GAZI)! | - |
| **B4** | Konya: Cihanbeyli ankara arası, 27.05. 1956 | Tutel & Tözün | - | Cullen, 1996 |
| **B5** | Niğde: Aksaray, Hasandağ, volkanik N. yamaç, karaallının boğazı mevkii, alpinik step, 2010m, 07.10. 1973 | A. Düzenli | 478 (ANK)! | - |
| **B5** | Kayseri: Sultan sazlığı, Develi- Yahyalı yolu, Yazıbağları mevkii, bahçelik, 1071m., 06.08.1994 | M. Öztekin | 38100 (HUB)! | - |
| **B5** | Kayseri: Sultan sazlığı, yahyalı, ağcaşar barajı çevresi, yol kenarı, 1071m., 23.04.1994 | M. Öztekin | 38099 (HUB)! | - |
| **B5** | Kayseri: Sultan sazlığı çevresi, Yahyalı, Tuzla mevkii, 03.07. 1982 | H. Sümbül N. Demirbaş | 5544 (HUB)! | - |
| **B5** | Kayseri: İncesu, 100m | D.11660 | - | Cullen, 1996 |
| **B6** | Kayseri: Pınarbaşı malak köyü üzeri, Hızır dağı etekleri 1700m, 24.06.1980 | N. Çelik | 1259 (ANK)! | - |
| **B6** | Sivas: Şarkışla Diğnendim tepe, 1900- 2000m, Alpinik çayır, 25.09.2007 | Barış Özüdoğru | 1581 (HUB)! | - |
| **B6** | Kahramanmaraş: Göksu, 3 km. batısı, kumlu Pınar, tarla kenarı, 1300m., 18.09.1977 | B. Yıldız | 5539 (HUB)! | - |
| **B6** | Kahramanmaraş: Göksun, Berit dağ, kuzey yamaç, 2000-2500m., 23.07.1977 | B. Yıldız | 5536 (HUB)! | - |
| **B6** | Sivas: Gemerek, 1400m. | Stn. & Hend | - | Cullen, 1996 |
| **B7** | Elazığ: Haroğlu köyü mevkii kuzey kesim, 1400m, 14.07.1980 | H. Evren | 460 (ANK)! | - |
| **B7** | Tunceli: Ovacık, it yokuşu boyunca, Munzur dağları, 1500-2500m., 30.07.1979 | Ş. Yıldırımlı | 5543 (HUB)! | - |
| **B9** | Van: Muradiye, Gölcük, Regülatör civarı, Kayalık, 2200-2500m., 25.06.1983 | M. Kemal T. Ekim | 7726 (GAZI)! | - |
| **C1** | Aydın: Didim yöresi, 210m., 19.05.1986 | B. Dinçtürk | 5532 (HUB)! | - |
| **C2** | Burdur: Çavdır, Bölmepınar Köyü Mevkii, 1300-1500m., 09.04.1989 | Kılıç | 5529 (HUB)! | - |

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *M. neglecta*'nın, Türkiye'deki dağılışı

| KARE | TOPLANDIĞI YER, TARİH | KAYIT BİLGİLERİ | HERBARYUM NO | KAYNAK |
|---|---|---|---|---|
| **C3** | Antalya: Lara ve çevresi, 1989 | Mehmet Yalçın | 5528 (HUB)! | - |
| **C3** | Isparta: Eğirdir, Yaka köyü, Çamova mevkii üstü, kalkerli kayalık vadi, 1600-1980m., 02.07.1974 | A. Güner<br>A. Peşmen | 5520 (HUB)! | - |
| **C3** | Isparta: Ş. Karaağaç, Kızıldağ milli parkı, dört söğütler, bahçe kenarı, 1150m., 16.10.1994 | B. Mutlu | 1180 (HUB)! | - |
| **C3** | Burdur: Ağlasun, Kayalatı köyü, 1130m, 29.05. 1997 | H. Özler<br>N. Adıgüzel | 2863 (GAZI)! | - |
| **C3** | Isparta: Barla dağ, 2000m. | Khan ve diğerleri | - | Cullen, 1996 |
| **C4** | Antalya: Gezipaşa çobanlar köyü yaylası, Dereyurt mevkii korunmuş arazi, 1800-2000m, 27.7.1981 | H. Sümbül | 1230 (ANK)! | - |
| **C4** | Konya: Ermenek, Kazancı nahiyesi, 1150m., 18.06.1983 | H. Sümbül | 5541 (HUB)! | - |
| **C4** | Konya: Ermenek, Kazancı nahiyesi, Yaylapazarı mevkii, 600-800m., 13.10.1983 | H. Sümbül | 5540 (HUB)! | - |
| **C4** | Antalya: Gazipaşa Çobanlar köyü yaylası, Dereyurt mevkii, korunmuş arazi, 1800-2000m., 21.07.1981 | H. Sümbül | 5537 (HUB)! | - |
| **C4** | Konya: Sara, Ermenek, 1872 | Péronin | - | Cullen, 1996 |
| **C5** | Konya: Ereğli, Aydos dağı, Kayabarajı, 1700m., 27.06.1976 | S. Erik | 5522 (HUB)! | - |
| **C5** | Adana: Seyhan | Balls 1200 | - | Cullen, 1996 |
| **C6** | Kahramanmaraş: Engizek Dağı taşpınarı üstü, 2500m., 24.08.1986 | H. Duman | 2295 (GAZI)! | - |
| **C6** | Gaziantep | Haradj | - | Cullen, 1996 |
| **C7** | Şanlıurfa: Hilman, 5km., 750m, 18.05.1957 | Davis | 28231 (ANK)! | - |
| **C7** | Şanlıurfa: Hilvan 750m. | D. 28231 | - | Cullen, 1996 |
| **C8** | Mardin: Kızıltepe, 600m. | D. 28647 | - | Cullen, 1996 |

AEF: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; ANK: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; GAZI: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; HUB: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; (!): Tarafımdan incelenen herbaryum örneklerini göstermektedir.

### 2.3.5. *Malva neglecta* bitkisine verilen isimler

*Malva neglecta* bitkisi ülkemizin farklı bölgelerinde farklı isimlerle anılmaktadır. Çoğunlukla Ebegümeci, Ebemgümeci ve Kömeç olarak bilinmektedir. *Malva neglecta* bitkisine ülkemizde yörelere göre verilen isimler Çizelge 2.2 de verilmiştir.

Çizelge 2.2. *Malva neglecta* Wallr.'ın yöresel isimleri

| Yöresel isim | Yöre | Kaynak |
|---|---|---|
| **Berberu** | Erzincan | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Çobanyatağı** | Kayseri | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005 |
| **Develik otu** | Hatay<br>Karaman | Yeşilada ve diğerleri, 1995<br>Akaydın, Şimşek, Arıtuluk ve Yeşilada, 2013 |
| **Dolık** | Ağrı | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Duelik** | Bingöl | Polat ve diğerleri, 2013<br>Polat, 2019 |
| **Ebegömeci** | Edirne<br>Elazığ | Yeşilyurt, Şimşek, Tuncel, Akaydın ve Erdem, 2017<br>Olgun, 2019 |
| **Ebegümeci** | Adana<br>Bilecik<br>Bingöl<br>Bursa<br>Edirne<br>Elazığ<br>Eskişehir<br>Kars<br>Konya<br>Kayseri<br>Nevşehir<br>Niğde<br>Samsun | Yeşilada ve diğerleri, 1995<br>Sezik ve diğerleri, 1997<br>Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005<br>Yücel, Güney ve Yücel Şengün, 2010<br>Çakılcıoğlu, Khatun, Türkoğlu ve Hayta, 2011<br>Polat, Cakilcioglu ve Satil, 2013<br>Karcı, 2013<br>Şenkardeş, 2014<br>Özdemir ve Alpınar, 2015<br>Güneş, Savran, Paksoy, Koşar ve Çakılcıoğlu, 2017 |
| **Ebelik** | Niğde | Özdemir ve Alpınar, 2015 |
| **Ebem gömeci** | Nevşehir | Şenkardeş, 2014 |
| **Ebemgümeci** | Aksaray<br>Erzurum<br>Giresun<br>Iğdır<br>Kayseri | Sezik ve diğerleri, 1997<br>Ertuğ, 2000<br>Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005<br>Özgen, Kaya ve Houghton, 2012<br>Polat, Çakılcoğlu, Kaltalioğlu, Ulusan ve Türkmen, 2015 |
| **Ebemkovenci** | Kars | Sezik ve diğerleri, 1997 |

Çizelge 2.2. (devam) *Malva neglecta* Wallr.'ın yöresel isimleri

| Yöresel isim | Yöre | Kaynak |
|---|---|---|
| **Ebemkömeci** | Erzurum | Özgen ve diğerleri, 2012 |
| **Ebemkümeci** | Erzurum<br>Kars | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Emekumeci, Korkut** | Ardahan | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Gelin tacı** | Edirne | Yeşilyurt ve diğerleri, 2017 |
| **Gömeç** | Hatay | Akaydın ve diğerleri, 2013 |
| **Ğemilzek, Ğemazek** | Elazığ | Olgun, 2019 |
| **Kömeç** | Hatay<br>Kahramanmaraş<br>Niğde | Yeşilada ve diğerleri, 1995<br>Akaydın ve diğerleri, 2013<br>Özdemir ve Alpınar, 2015 |
| **Tolık** | Bitlis<br>Erzurum<br>Malatya | Sezik ve diğerleri, 1997<br>Yeşil, 2007<br>Demir, 2020 |
| **Tolk** | Ağrı<br>Bitlis | Dalar, Mukemre, Unal ve Ozgokce, 2018<br>Demir, 2020 |
| **Tollık** | Bingöl, Bitlis | Polat, 2019<br>Demir, 2020 |
| **Xemazek, Veraruejik** | Bingöl | Polat ve diğerleri, 2013<br>Polat, 2019 |

## 2.4. Çalışma Materyalinin Halk Arasında Kullanımı

Ülkemizde *M. neglecta* bitkisinin çeşitli kısımları halk ilacı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Çoğunlukla bitkinin toprak üstü kısımları tercih edilmekte olup su ile infüzyonu ya da lapası hazırlanarak kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalar doğrultusunda bitkinin halk arasında hazırlanma şekli ve kullanımı Çizelge 2.3'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. *Malva neglecta* bitkisinin halk arasında kullanımı

| Kullanım Nedeni | Kullanış-Kullanılan Kısım | Kaynak |
|---|---|---|
| **Karın ağrısı** | Torak üstü kısım lapa yapılır-Haricen | Yeşilada ve diğerleri, 1995<br>Sezik ve diğerleri, 1997<br>Dalar ve diğerleri, 2018; Olgun, 2019 |
| | Meyve, toprak üstü kısım veya yaprak dekoksiyonu-Dahilen (Aç karna) | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005<br>Özgen ve diğerleri, 2012<br>Demir, 2020 |
| | Taze yapraklar aç karna tüketilir | Akgul ve diğerleri, 2018 |

Çizelge 2.3. (devam) *Malva neglecta* bitkisinin halk arasında kullanımı

| Kullanım Nedeni | Kullanış-Kullanılan Kısım | Kaynak |
|---|---|---|
| **Apse** | Toprak üstü kök ile birlikte kavrulur-Haricen<br>Toprak üstü kısım lapa yapılır-Haricen | Yeşilada ve diğerleri, 1995 |
| | Toprak üstü kısım veya yaprak dekoksiyonu- Haricen | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005 |
| | Toprak üstü kısımın un ve tereyağı ile birlikte lapası yapılır- Haricen | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Hemoroid** | Toprak üstü kısım, yaprak dekoksiyonu-Dahilen, Haricen | Yeşilada ve diğerleri, 1995<br>Yeşil ve Akalın, 2009<br>Çakılcıoğlu ve diğerleri, 2011<br>Şenkardeş, 2014<br>Dalar ve diğerleri, 2018 |
| | Toprak üstü kısım taze veya zeytinyağlı lapası- Dahilen | Özgen ve diğerleri, 2012 |
| **Soğuk algınlığı** | Yaprak infüzyonu- Dahilen | Sezik ve diğerleri, 1997<br>Özdemir ve Alpınar, 2015<br>Polat ve diğerleri, 2015 |
| | Toprak üstü kısmın arpa unu ile yapılan lapası boğaza sürülür | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| | Toprak üstü kısımlarını dekoksiyon buharı koklanır | Şenkardeş, 2014 |
| **Romatizma** | Yaprak, tüm bitki dekoksiyonu-Dahilen | Ertuğ, 2000<br>Özgen ve diğerleri, 2012 |
| | Yaprak haşlanarak ağrılı bölgeye sürülür, yemek olarak tüketilir | Karcı, 2013<br>Yeşilyurt ve diğerleri, 2017 |
| | Toprak üstü kısım veya yaprak dekoksiyonu arpa kepeği ile lapa haline getirilir-Haricen | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005 |
| **Burkulma, Morarma, Şişlik** | Toprak üstü kısım veya yaprak dekoksiyonu un ile lapa haline getirilir-Haricen | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005 |
| **Öksürük** | Toprak üstü kısım veya yaprak kısımlarının elma kabuklarıyla birlikte dekoksiyonu-Dahilen | Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005 |
| **Yara ve Kesik** | Toprak üstü kısım, yaprak (Dekoksiyon)-Haricen | Sezik ve diğerleri, 1997<br>Yeşil ve Akalın, 2009 |
| | Toprak üstü veya yaprak püresi- Haricen | Yeşil, 2007<br>Özdemir ve Alpınar, 2015 |
| | Tüm bitki dekoksiyonu arpa unu ve tereyağı ile lapa haline getirilir- Haricen | Yeşil, 2007 |

Çizelge 2.3. (devam) *Malva neglecta* bitkisinin halk arasında kullanımı

| Kullanım Nedeni | Kullanış-Kullanılan Kısım | Kaynak |
|---|---|---|
| **Çocuk düşürmek amacıyla** | Toprak altı kısımlar vajinaya yoluyla doğrudan uygulanır. | Yeşil ve Akalın, 2009<br>Özüdoru, Akaydın, Erik ve Yeşilada, 2011<br>Şenkardeş, 2014 |
| **Anti-enflamatuvar** | Yaprak dekoksiyonu-Dahilen | Yücel ve diğerleri, 2010 |
| **Böbrek taşı** | Tüm bitki dekoksiyonu maydonoz suyu ile karıştırılarak tüketilir | Yeşilyurt ve diğerleri, 2017 |
| | Taze yaprak dekoksiyonu- Dahilen | Akgul ve diğerleri, 2018 |
| **Üriner enflamasyon** | Toprak üstü kısımlarının dekoksiyonu-Dahilen | Çakılcıoğlu ve diğerleri, 2011 |
| **Doğum sancısı** | Taze yaprak dekoksiyonu- Dahilen | Akgul ve diğerleri, 2018 |
| **Dismenore, infertilite** | Taze yaprak dekoksiyonu- Dahilen | Günbatan, Gürbüz, Gençler Özkan, 2016 |
| **Tansiyon** | Yaprak infüzyonu- Dahilen | Güneş ve diğerleri, 2017 |
| **Bronşit** | Toprak üstü kısmın lapası boyuna sürülür | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Kabızlık** | Toprak üstü kısımları pişirilir- Dahilen | Akaydın ve diğerleri, 2013<br>Şenkardeş, 2014 |

Ülkemizde *M. neglecta* bitkisinin farklı kısımları birçok yöremizde kadın infertilitesine iyi gelmesi nedeniyle kullanılmaktadır. Bu amaçla bitkinin halk arasında kullanımına yönelik bilgiler Çizelge 2.4'de sunulmuştur.

Çizelge 2.4. *Malva neglecta* Wallr.'ın halk arasında kadın infertilitesinde kullanımı

| Kullanılan Kısım | Yöre-Yöresel İsim | Hazırlama Yöntemi-Uygulama | Kaynak |
|---|---|---|---|
| **Tüm bitki** | Malatya- Tolık | Dekoksiyon buharına oturulur | Yeşil, 2007 |
| | Malatya- Tolık | Tüm bitkinin *Plumbago europaea, Alcea apterocarpa, Betula litwinowii* karışımıyla hazırlanan dekoksiyonunun buharına oturulur | |

Çizelge 2.4. (devam) *Malva neglecta* Wallr.'ın halk arasında kadın infertilitesinde kullanımı

| Kullanılan Kısım | Yöre-Yöresel İsim | Hazırlama Yöntemi-Uygulama | Kaynak |
|---|---|---|---|
| **Yaprak** | Aksaray-Ebemgümeci | Dekoksiyon-Dahilen | Ertuğ, 2000 |
| | Kars- Emeçkumeci, ebemkümecı | Yapraklar *Rosa canina* kökleri ve sandal çiçekleri ile birlikte kaynatılıp, çay olarak veya banyo olarak kullanılır | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| **Toprak üstü kısım** | Malatya-Tolık | Su ile kaynatılıp buharına oturulur | Yeşil ve Akalın, 2009 |
| | Bingöl- Xemazek, Veraruejik, Tollık, Ebegümeci, Duelik | Dekoksiyon-Dahilen | Polat ve diğerleri, 2013 |
| | Erzincan-Berberu | | Sezik ve diğerleri, 1997 |
| | Erzurum- Ebemkömeyi, ebemkömeci, ebemgümeci | Lapa yapılır ve kadınlar lapa üstüne oturur | Özgen ve diğerleri, 2012 |
| | Bingöl-Xemazek, Veraruejık, Tollık, Ebegümeci, Duelik | Dekoksiyon hazırlanır ve bir beze koyulup kadının karnına sarılır. Bu uygulama cinsel ilişkiden önce 2-3 defa tekrarlanır | Polat, 2019 |
| **Kök** | Nevşehir-<br>Ebe gümeci,<br>Ebe gömeci,<br>Ebem gömeci | Dekoksiyon- Dahilen | Şenkardeş, 2014 |

Ülkemiz dışında *M. neglecta* bitkisinin farklı kısımları halk arasında benzer tıbbi amaçlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Azerbeycan'da yapılan bir çalışmada *M. neglecta* (yerel ismi: Aman komanji) tıbbi amaçla en fazla kullanılan bitki olarak belirlenmiştir. Bitkinin yapraklarından hazırlanan infüzyonu cilt rahatsızlıkları, solunum ve sindirim sistemi

problemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Younessi-Hamzekhanlu, Ozturk, Altay, Nojadeh ve Alakbarli, 2020).

Pakistan'da yöresel isimleri Yourpaghuzu, Shanishah, Poochko, Peskye olan *M. neglecta*'nın geleneksel kullanımını belirlemek üzere yapılan çalışmalarda; pişmiş taze yaprakların dahilen kabızlıkta, ülser tedavisinde ve spazm giderici olarak (Rehman, Mashwani, Khan, Ullah ve Chaudhary, 2015; Birjees ve diğerleri, 2020), tüm bitkiden hazırlanan dekoksiyon veya infüzyonun kabızlık, iştahsızlık ve kusma gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarında (Bibi ve diğerleri, 2014; M. Ahmad ve diğerleri, 2016), kemik ağrısı, hipertansiyon gibi durumlarda kullanıldığı rapor edilmiştir (Bibi ve diğerleri, 2014).

İtalya'da yöresel isimleri Malva, Málvia, Malvino, Márgola olan *M. neglecta*'nın kök ve yapraklarından hazırlanan dekoksiyon dahilen öksürük kesici olarak (Guarrera, Salerno ve Caneva, 2005), çiçek ve yaprakların kaynatılması ile oluşan buharın solunması suretiyle boğaz ağrısında, infüzyon ile hazırlanan çayı dahilen kabızlık (Vitalini, Tomè ve Fico, 2009; Dei Cas, Pugni ve Fico, 2015), mide ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu ve doğumun kolaylaştırılmasında (Vitalini ve diğerleri, 2013; Dei Cas ve diğerleri, 2015), su ile kaynatılıp hazırlanan dekoksiyon kaşıntı ve hemoroide karşı rahatlatıcı olarak kullanılmaktadır (Dei Cas ve diğerleri, 2015).

Kuzeybatı İspanya'da tüm bitkinden hazırlanan dekoksiyon, dahilen kabızlıkta (Blanco, Macía ve Morales, 1999), Lübnan'da yapraklarından hazırlanan infüzyon haricen banyo şeklinde gut ve romatizmada (Marc, Nelly, Annick ve Frederic, 2008) kullanılmaktadır.

## 2.5. Çalışma Materyali Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

*M. neglecta* bitkisinin fitokimyasal içeriğinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, bitkinin alkaloit, flavonoit, tanen, saponin ve fenolik bileşikler açısından zengin olduğu belirlenmiştir (Güder, 2008; Dalar, Türker ve Konczak, 2012; Hasimi ve diğerleri, 2017; Keser, 2018; Huzafa, Jamal ve Ahmed, 2020).

### 2.5.1. Fenolik bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar

*M. neglecta* bitkisi üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda belirlenen total flavonoit, proantosiyanidin ve fenolik bileşik oranları Çizelge 2.5'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. *Malva neglecta*'nın total flavanoit, total proantasiyanidin ve total fenol miktarları.

| Kullanılan kısım | Ekstre | Total Flavanoit | Total Proantosiyanidin | Total Fenol | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tüm bitki** | Su | 2117,54[a] | 668,89 [a] | 37,57 [b] | Keser, 2018 |
| | Etanol | 1957,65 [a] | 397,45 [a] | 53,33 [b] | |
| | Metanol | 857,44 [a] | 251,99 [a] | 74,97 [b] | |
| | | 15,58[c] | - | 68,29[d] | Hasimi ve diğerleri, 2017 |
| | | 2,95[e] | 0,011[f] | 6,6 [b] | Dalar, Türker ve Konczak, 2012 |
| | Etanol:Su (80:20) | - | 9.52 µg/mL | 62.02 µg/mL | Güder, 2008 |
| **Yaprak** | Metanol | 7,21 [e] | 0,027 [f] | 27,9 [b] | Dalar, Uzun, Turker, Mukemre ve Konczak, 2016 |
| | Etanol:Su (80:20) | - | 22,88 µg/mL | 106,04 µg/mL | Güder, 2008 |
| | Metanol | - | - | 17,4 [b] | Dalar ve diğerleri, 2012 |
| **Çiçek** | Metanol | - | - | 24,3 [b] | Dalar ve diğerleri, 2016 |
| | Etanol:Su (80:20) | | 46.70 µg/mL | 136,06 µg/mL | Güder, 2008 |
| | Metanol | 5,43 [e] | 0,015 [f] | 11,6 [b] | Dalar ve diğerleri, 2012 |
| **Meyve** | Metanol | 2,63 [e] | 0,027 [f] | 5,0 [b] | |
| | Su | - | - | 12,2 [b] | Türker ve Dalar, 2013 |
| **Gövde** | Metanol | 1,34 [e] | 0,007 [f] | 4,8 [b] | Dalar ve diğerleri, 2012 |
| **Kök** | Metanol | - | - | 11,0 [b] | Dalar ve diğerleri, 2016 |
| | Metanol | 0,97 [e] | 0,004 [f] | 3,4 [b] | Dalar ve diğerleri, 2012 |

[a] µg kateşin/g ekstre, [b] mg gallik asit/g ekstre, [c] µg kersetin/mg ekstre, [d] µg pirokateşol/mg ekstre, [e] mg rutin/g ekstre, [f] mg kateşin/g ekstre

Hasimi ve ark. Tarafından *M. neglecta*'nın fenolik bileşenlerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada LC-MS/MS yöntemi kullanılarak analiz edilen metanollü ekstrede malik asit (13108,97 µg/g) ve 4-OH benzoik asitin (1694,92 µg/g) majör bileşikler olduğu belirlenmiştir (Hasimi ve diğerleri, 2017). Keser, bitkinin metanollü ekstresinin içerdiği

fenoik bileşenleri YPSK yöntemi yöntemiyle ters faz kolon kullanarak analiz etmiş ve fenolik asit olarak gallik asit (13,65 µg/g) ve ferulik asit (12,45 µg/g), flavonoit olarak mirisetinin (0,15 µg/g) ana bileşenler olduğunu rapor etmiştir (Keser, 2018). Benzer bir çalışmada YPSK-DAD yöntemi kullanılarak, metonollü ekstrenin başlıca bileşenlerinin hidroksitirosol (109,3 mg/g) ve kumaroil hekzozit (97,4 mg/g) olduğu tespit edilmiştir (Saleem ve diğerleri, 2020). Elde edilen sonuçlar Çizelge 2.6'da sunulmuştur.

Çizelge 2.6. *Malva neglecta* bitkisinin fenolik bileşenleri

| **Bileşik** | **Fenolik Bileşen Miktarı** | | |
|---|---|---|---|
| | **(Hasimi ve diğerleri, 2017)** | **(Keser, 2018)** | **(Saleem ve diğerleri, 2020)** |
| **4-OH benzoik asit** | 1694,92 µg/g | - | 3,8 mg/g |
| **Diosmetin** | - | - | 13,4mg/g |
| **Epikateşin** | - | - | 2,3 mg/g |
| **Epikateşin-3-O-(4-O metil)-gallat** | - | - | 31,3 mg/g |
| **Ferulik asit** | - | 12,45µg/g | 5,9 mg/g |
| **Gallik asit** | - | 13,65µg/g | - |
| **Hidroksitirozol** | - | - | 109,3 mg/g |
| **İzoramnetin-3-kaffeoil-7-ramnozit** | - | - | 11,7 mg/g |
| **İzoramnetin-3-O-glukozit-7-O-glukozit** | - | - | 21,0 mg/g |
| **Kafeik asit** | 70,38 µg/g | 3,10µg/g | - |
| **Kemferol** | - | 0,05µg/g | - |
| **Kemferol-3-(feruloildiglukozit)-7-glukozit** | - | - | 29,6 mg/g |
| **Kemferol-3-(kumaroildiglukozit)-7-glukozit** | - | - | 37,2 mg/g |
| **Kersetin** | - | 0,05µg/g | - |
| **Kersetin-3-O-(asetil)-glukozit** | - | - | 19,6 mg/g |
| **Kersetin-3-O-glukozit** | - | - | 24,6 mg/g |

Çizelge 2.6. (devam) *Malva neglecta* bitkisinin fenolik bileşenleri

| Bileşik | Fenolik Bileşen Miktarı | | |
|---|---|---|---|
| | **(Hasimi ve diğerleri, 2017)** | **(Keser, 2018)** | **(Saleem ve diğerleri, 2020)** |
| **Kersetin-3-O-rutinozit** | - | - | 31,5 mg/g |
| **Kinik asit** | 155,93 µg/g | - | - |
| **Kumaroil heksosit** | - | - | 97,4 mg/g |
| **Malik asit** | 13108,97 µg/g | - | - |
| **Mirisetin** | - | 0,15 µg/g | - |
| **Morin** | - | 0,05 µg/g | - |
| **Naringenin** | - | 0,05 µg/g | - |
| **Naringin** | - | 0,05 µg/g | - |
| ***p*-Kumarik asit** | 263,32 µg/g | - | - |
| **Protokatekhuik asit** | 282.76 µg/g | - | - |
| **Resveratrol** | - | 0,05 µg/g | - |
| **Rosmarinik asit** | - | 0,05 µg/g | - |
| **Salisilik asit** | 1456,04 µg/g | - | - |
| **Trans-akonitik asit** | 284,98 µg/g | - | - |
| **Vanilik asit** | - | 1,95 µg/g | - |

### 2.5.2. Uçucu yağ bileşimi

*M. neglecta*'nın uçucu yağ bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada tüm bitkide uçucu yağın % 95'ini oluşturan 41 bileşen tespit edilmiştir. En fazla bulunan bileşenler sırasıyla sineol (% 18,8), hekzatriakontan (% 7,8), tetratetrakontan (% 7,8), α-selinen (% 4,2) ve 2,5-di-tert oktil-*p*-benzokinon (%4) olarak belirlenmiştir (Haşimi ve diğerleri, 2017). Uçucu yağın içerdiği diğer bileşenler Çizelge 2.7'de verilmiştir.

Çizelge 2.7. *Malva neglecta* uçucu yağının bileşenleri

| Bileşen | Miktar (%) | Bileşen | Miktar(%) |
|---|---|---|---|
| **β-Pinen** | 2,9 | **Izononan** | 1,3 |
| **1- Hekzakosanol** | 2,8 | **Dokosan** | 1,3 |
| **1,3-Di-tert bütil benzen** | 2,4 | **Araşidik asit** | 1,3 |
| **2-Metil-1-hekzadekanol** | 2,3 | **Nonakosan** | 1,3 |
| **Tetrakozan** | 2,3 | **β-Himakalen** | 1,2 |
| **Anetol** | 2,2 | **Bütil ftalat** | 1,1 |
| **Heneikozan** | 1,8 | **Kadalin** | 1,1 |
| **1-Nonadekanol** | 1,8 | **Kampen** | 1,1 |
| **2-Eikozanol** | 1,8 | **Limonen** | 1,0 |
| **Valensen** | 1,7 | **Hekzadekanoik asit** | 0,9 |
| **Oktan** | 1,7 | **α-Muurolen** | 0,9 |
| **Oktadekan** | 1,6 | **Kolik asit** | 0,9 |
| **2-Metil heptadekan** | 1,6 | **Etil izo-allokolat** | 0,8 |
| **α-Pinen** | 1,6 | **Heptakosan** | 0,8 |
| **3-Etil-5-(2-etilbütil) oktadekan** | 1,5 | **β-Mirsen** | 0,8 |
| **17-Pentatriakonten** | 1,5 | **2-metil dekan** | 0,8 |
| **Kafur** | 1,4 | **Karvon oksit** | 0,8 |
| **Z-8-oktadeken-1-ol asetat** | 1,4 | **9-Heksil heptadekan** | 0,7 |

### 2.5.3. Vitamin mineral içeriğinin belirlenmesine yönelik çalışmalar

Ülkemizde, aralarında *M. neglecta* bitkisinin de bulunduğu Malvaceae familyasına ait farklı bitkilerin vitamin ve mineral içeriklerinin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada, Samsun, Ordu, Amasya ve Tokat illerinden toplanan *M. neglecta* bitkisinde en yüksek C vitamini (83,5 mg /100 g), en düşük protein (% 16,9) ve mineral içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada *M. neglecta*'nın içerdiği diğer minerallerin ortalama miktarları Çizelge 2.8'de sunulmuştur (Özbakır Özer ve Aksoy, 2019).

Çizelge 2.8. *Malva neglecta* bitki numunelerinin ortalama mineral miktarları

| Mineral | Ortalama Miktar (mg/100g) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (Özbakır Özer ve Aksoy, 2019) | (Ceylan ve Yücel, 2015) | (Turan ve diğerleri, 2003) | (Gürses ve Artık, 1984) | |
| | | | | Yaprak | Sap |
| **Potasyum** | 2828,6 | 500 | 998 | 406,67 | 332,02 |
| **Magnezyum** | 408,5 | 2,155 | 39,34 | - | - |
| **Demir** | 19,2 | 6,95 | 0,62 | 9,77 | 6,54 |
| **Çinko** | 8,1 | - | 2,29 | 0,39 | 0,19 |
| **Mangan** | 3,0 | 0,46 | 0,13 | - | - |
| **Bakır** | 8,6 | 0,115 | 0,014 | - | - |
| **Fosfor** | 610,8 | 42,875 | 37,93 | 49,02 | 27,30 |
| **Sodyum** | 610,2 | 10,8 | 8,36 | 162,26 | 137,54 |
| **Kalsiyum** | 1519,9 | 257,25 | 392 | 206,98 | 175,30 |
| **Kükürt** | - | - | 83,51 | - | - |

*M. neglecta* bitkisindeki makro ve mikro besinlerin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada yapraktaki protein içeriğinin %26,02, en yüksek mineral içeriğinin potasyum (5 g/kg), en düşük mineral içeriğinin ise bakır (1,15 mg/kg) olduğu belirlenmiştir. Bitkinin yapraklarındaki diğer minerallerin miktarları Çizelge 2.8'de sunulmuştur (Ceylan ve Yücel, 2015).

*M. neglecta* bitkisinin kök, gövde ve yaprak kısımlarında halk arasında kullanımlarını ve besin değerlerini belirlemek üzere yapılan bir çalışmada, en yüksek protein içeriğine yaprak (16,86 g/ 100 g), en yüksek sodyum içeriğine kök (2,06 g/ 100 g) ve en yüksek potasyum içeriğine gövde (6,31 g/ 100 g) kısmında rastlanılmıştır (Yücel, Tapirdamaz, Yücel Şengün, Yilmaz ve Ak, 2011).

*M. neglecta* bitkisinin pişirilmiş kök ve yaprakları üzerinde yapılan analizlerde, bağışıklık sisteminde önemli bir mineral olan çinkonun 2,29 mg/ 100 g olduğu belirlenmiştir (Çizelge 2.8) (Turan, Kordali, Zengin, Dursun ve Sezen, 2003).

*M. neglecta* bitkisinin yaprak ve sapları üzerinde yapılan çalışmalarda yaprakta bulunan C vitamininin ortalama miktarının (9,32 mg/ 100 g) sap kısmından (6,30 mg/ 100 g) daha yüksek olduğu; bitkide en fazla bulunan mineralin potasyum (406,67 mg/ 100 g) olduğu rapor edilmiştir (Çizelge 2.8) (Gürses ve Artık, 1984).

### 2.5.4. Müsilaj hücrelerinin dağılımı

Malvaceae familyasına ait 4 farklı türün müsilaj hücrelerinin yaprak ve petallerde bulunan miktarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, 2004 yılında İran'da farklı bölgelerden toplanan materyaller planimetrik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir. Etil alkol:gliserin (1:1) çözeltisinde bekletilen materyallerin rutenyum kırmızısı ile parlak kırmızıya boyanan müsilaj hücreleri Olympus model BX51 fotomikroskop ile incelenmiş, ham müsilajın sıcak ekstraksiyon yöntemi ile ekstre edilmesi sonrasında kuru ağırlığın karşılaştırılmasıyla müsilaj içeriği belirlenmiştir. İncelenen bitkiler arasında *M. neglecta* yaprak (% 26,14) ve petallerinin (% 21,74) en yüksek müsilaj içeriğine sahip olduğu bulunmuştur (Pakravan, Abedinzadeh ve Safaeepur, 2007).

### 2.5.5. Yağ asitleri

*M. neglecta* bitkisinden hazırlanan petrol eterli ekstresinin yağ asidi bileşimini belirlemek üzere GC-MS kullanılarak yapılan bir çalışmada doymuş yağ asidi miktarının % 55,5, doymamış yağ asidi miktarının % 42,4 ve en fazla yağ asidinin palmitik asit (% 36,8) olduğu belirlenmiştir (Hasimi ve diğerleri, 2017). Keser tarafından yapılan bir çalışmada, bitkinin *n*-hekzan-izopropanol (3:2) ekstresinde en fazla linoleik asit % 27,11 olduğu; doymuş yağ asidi miktarının % 27.27, doymamış yağ asidi miktarının ise % 72,73 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bitkinin yağda çözünen vitaminlerden retinol (0,10 mg/kg), α-tokoferol (2,45 mg/kg), δ-tokoferol (0,35 mg/kg), vitamin D (3,20 mg/kg) ve vitamin K (3,35 mg/kg), fitosterol olarak ergosterol (9,15 mg/kg) ve stigmasterol (41,50 mg/kg) içerdiği gösterilmiştir (Keser, 2018). *Malva* neglecta'nın içerdiği yağ asitleri ve miktarları Çizelge 2.9'de verilmiştir.

Çizelge 2.9. *Malva neglecta*'nın içerdiği yağ asitleri ve miktarları

| **Yağ asiti** | **Miktar (%)** | |
|---|---|---|
| | **(Keser, 2018)** | **(Hasimi ve diğerleri, 2017)** |
| **10-Undekenoik asit** | - | 1,6 |
| **Araşidik asit (20:0)** | - | 2,3 |
| **Behenik asit (22:0)** | - | 1,8 |
| **Doymamış Yağ Asidi** | 72,73 | 42,4 |
| **Doymuş Yağ Asidi** | 27,27 | 55,5 |

Çizelge 2.9. (devam) *Malva neglecta*'nın içerdiği yağ asitleri ve miktarları

| **Yağ asiti** | **Miktar (%)** | |
|---|---|---|
| | **(Keser, 2018)** | **(Hasimi ve diğerleri, 2017)** |
| **Eikosapentaenoik asit (20:5)** | 6,87 | - |
| **Linoleik asit (18:2)** | 27,11 | 17,8 |
| **Linolenik asit (18:3)** | 9,51 | 13,2 |
| **Miristik asit (14:0)** | - | 7,8 |
| **Oleik asit (18:1)** | 21,49 | 4,6 |
| **Palmitik asit (16:0)** | 18,34 | 36,8 |
| **Palmitoleik asit (16:1)** | 7,75 | 2,3 |
| **Stearik asit (18:0)** | 8,93 | 6,8 |

### 2.5.6. *Malva neglecta* bitkisi üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Antioksidan aktivite

*M. neglecta*'nın sulu ve metonollü ekstrelerinin antioksidan aktitivitesinin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü aktivite testi uygulanarak araştırıldığı bir çalışmada, sulu ekstresinin artan konstrasyonda antioksidan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Mavi, Terzi, Özgen, Yildirim ve Coşkun, 2004)

*M. neglecta* bitkisinin çeşitli kısımlarının ve tüm bitkinin butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi 32tones (BHT), α–tokoferol ve L-askorbik asit standart antioksidan madde olarak kullanılarak yapılan çalışmada, çiçek, yaprak ve tüm bitki kısımlarından etanol:su (80:20) ile hazırlanan ekstrelerinin antioksidan aktivitesi sırasıyla % 77,29, % 74,08 ve % 72,92 olarak bulunmuştur. Tüm bitki kısımlarında standart antioksidan maddelere göre daha fazla antioksidan aktivite gözlenmiştir (Güder, 2008).

Dalar ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada Van ilinden toplanan *M. neglecta*'nın FRAP (Demir(III) iyonu indirgeme gücü) ve ORAC (Oksijen radikali absorplama kapasitesi) yöntemiyle antioksidan kapasiteleri ve fenolik bileşenleri araştırılmıştır. Bitkiden hazırlanan metanollü ekstresinin toplam indirgeme kapasitesi FRAP testinde en az kök (39,2 ± 1,2 µmol $Fe^{+2}$/g KA) ve en fazla yaprak (190,3 ± 6,7 µmol $Fe^{+2}$/g KA) kısmında bulunmuştur. Bununla birlikte, yapraklarda toplam fenolik bileşiklerin oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Toplam fenolik bileşik miktarı arttıkça antioksidan aktivitenin arttığı rapor edilmiştir (Dalar

ve diğerleri, 2012). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada, *M. neglecta* bitkisinin kök, gövde, yaprak ve çiçek gibi kısımlarının FCR (Folin-ciocalteu reaktifi), FRAP ve ORAC testlerinde bulunan antioksidan kapasitenin en yüksek yapraklarda, en düşük ise köklerde olduğu belirlenmiştir (Dalar ve diğerleri, 2016).

Türker ve Dalar tarafından *M. neglecta* meyveleri üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmasında, meyvelerden hazırlanan sulu etanollü ekstresinin FCR, FRAP ve ORAC testlerinden antioksidan kapasitesinin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (Türker ve Dalar, 2013).

*M. neglecta* meyvelerinden hazırlanan petrol eteri, su, metanol ve aseton ekstrelerinin antioksidan aktivitesini belirlemek amacıyla DPPH ve ABTS (2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat) katyon radikal süpürücü aktivite ve CUPRAC (Bakır(II) indirgeyici antioksidan kapasite) testlerinde en yüksek antioksidan aktivitenin metanol ekstresinde olduğu rapor edilmiştir (Hasimi ve diğerleri, 2017).

Keser tarafından yapılan bir çalışmada, *M. neglecta*'nın 500 µg/mL konsantrasyonda etil alkol (% 76.69) ve metanol (% 80,58) ekstresinin $OH^{\bullet}$ radikali yok etme aktivitesinin BHT'den (% 75.77) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Keser, 2018).

Antibakteriyel aktivite

Seyyednejad ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, *M. neglecta* çiçeklerinden hazırlanan etanollü ekstresinin 0,40 mg/mL konsantrasyonda çalışılan tüm suşlar arasında en yüksek antibakteriyel aktivitesinin *Staphylococcus epidermidis* üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, *Staphylococcus aureus* (13 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (10 mm), *Bacillus anthracis* (10 mm) ve *Listeria monocytogenes* (8 mm) suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gözlenmiş olup, test edilen diğer suşların direnç gösterdiği de rapor edilmiştir (Seyyednejad, Koochak, Darabpour ve Motamedi, 2010).

*M. neglecta* bitkisinin yara iyileşmesindeki antibakteriyel etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, bitkiden hazırlanan su, etil alkol ve kloroform ekstrelerinin *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* ve *Proteus vulgaris* bakterilerine karşı güçlü bakterisit etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. En yüksek etkinliğin etil alkol ektresi üzerinden olduğu da rapor edilmiştir (Zare, Mahmoudi, Shadfar ve Ehsani, 2012).

*M. neglegta*'dan hazırlanan metanol ekstresinin farklı polaritedeki fraksiyonlarının (*n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve su) *Escherichia coli, S. aureus, Klebsiella pneumonia, Salmonella typhi* ve *Bacillus subtilis* suşları üzerindeki etkiniliğinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm fraksiyonların *K. Pneumonia, S. typhi* ve *B. Subtilis*'e karşı antibakteriyel etki gösterirken, *S. aureus*'a karşı aktivitite göstermediği tespit edilmiştir (Imtiaz ve diğerleri, 2012).

*M. neglecta*'nın metanol ve aseton ekstrelerinin farklı konsatrasyonlarında *E. Coli, S. aureus, P. aeruginosa, S. pyogenes* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitesini belirlemek amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, her iki ekstrenin de tüm konsantrasyonlarda aktivite gösterdiği, konsantrasyon arttıkça antibakteriyel aktivitenin de arttığı rapor edilmiştir (Hasimi ve diğerleri, 2017).

Keser tarafından yapılan bir çalışmada, *M. neglecta* bitkisinden hazırlanan etil alkol, metanol ve su ekstrelerinin antibakteriyel etkisi araştırılmış ve metanol ekstresinin standart olarak kullanılan Streptomisin sülfata göre *E. Coli, Listeria monocytogenes* ve *B. Subtilis* bakterilerine karşı daha fazla antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir (Keser, 2018).

*M. neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan su, metanol ve kloroform ekstrelerinin gram pozitif (*S. aureus*) ve gram negatif (*E. Coli* ve *P. vulgaris*) bakteriler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma sonuçları, kloroform ekstresinin sadece *E. Coli*'ye karşı inhibisyona neden olurken; metanol ve su ekstrelerinin *E. Coli, P.vulgaris* ve *S. aureus*'a karşı daha güçlü etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Metanol ektresi üzerinde yapılan YPSK ile bitkinin fenolik asitler (gallik, elajik, tannik ve salisilik asit) bakımından zengin olduğu ve etkinin bu bileşikler üzerinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir. (Nayeem, Imran ve Alsuwayt, 2019).

Antifungal aktivite

Zare ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, *M. neglecta* bitkisinden hazırlanan su, etil alkol ve kloroformlu ekstrelerin minimum *Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* suşları üzerinde etkin olduğu; sulu ekstrenin antosiyanin içeriğinden dolayı daha etkili olduğu belirlenmiştir (Zare ve diğerleri, 2012).

Benzer bir başka çalışmada, *M. neglegta*'nın metanol ekstresinden hazırlanan farklı polaritedeki fraksiyonlarının (*n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve su) *Aspergillus. Fumigatus, A. flavus, A. niger* ve *Fusarium solani*'ye karşı antifungal etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada,

tüm fraksiyonların *A. flavus*'a, su fraksiyonunun *A. fumigatus ve A. niger*'e, kloroform ve etil asetat fraksiyonunun ise *A. niger* ve *F. solani*'ye karşı antifungal aktivitite gösterdiği rapor edilmiştir (Imtiaz ve diğerleri, 2012).

*M. neglecta*'nın metanol ve aseton ekstresinin farklı konsantrasyonlarının *Candida albicans*'a karşı antifungal etkinliğinin standart antibiyotik nistatin'e göre disk difüzyon yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada her iki ekstrede de antifungal aktivite tespit edilmiştir. Artan konsantrasyonlarda aktivite artmış olup aseton ekstresinde (30 mg/mL, 18 mm) metanol ekstresine (30 mg/mL, 14 mm) göre daha yüksek aktivite gözlenmiştir (Hasimi ve diğerleri, 2017). Benzer bir çalışmada, *M. neglecta*'nın etil alkol, metanol ve su ile hazırlanan ekstrelerinin *Candida albicans*'a karşı antifungal etkinliği nistatin ile karşılaştırılmış ve sulu ekstresinin hiç etkinlik göstermemesine karşın etil alkol ve metanol ekstresinin standart antibiyotiğe göre daha az etkin olduğu belirlenmiştir (Keser, 2018).

Analjezik aktivite

*M. neglecta* bitkisinden hazılanan sulu etanollü ekstrenin analjezik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıcak levha testinde kontrol grubuna göre her iki ekstreninin de daha etkili olduğu belirlenmiştir (S. Ahmad, Saeed, Shahzad ve Dad, 2020).

Yara iyileştirici aktivite

*M. neglecta* bitkisinden hazırlanan metanol ekstresinin 1, 1,5, 2 g uygulama dozunda yara üzerindeki etkinliğinin standart olarak kullanılan gentamisine göre daha hızlı ve güçlü olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, artan dozlarda yara iyileştirici etkinin de arttığı rapor edilmiştir (Saleem ve diğerleri, 2020).

Antiülserojenik aktivite

Gürbüz ve ark. Tarafından halk arasında karın ağrısı, mide ağrısı gibi rahatsızlıklarda sıklıkla kullanılan *M. neglecta* bitkisinin (Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005; Özgen ve diğerleri, 2012; Demir, 2020) toprak üstü kısımlarının antiülserojenik etkinliğini değerlendirmek amacıyla sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bitkiden hazırlanan sulu ekstresinin sıçanlarda etil alkolle oluşturulan mide ülserine karşı koruma sağladığı belirlenmiştir (Gürbüz, Özkan, Yesilada ve Kutsal, 2005).

Antikanser aktivite

*M. neglecta* bitkisinden hazırlanan su, etil alkol ve metanol ekstrelerinin farklı konsantrasyonlarının insan over kanseri (A2780), insan prostat kanseri (PC-3), insan kolon kanseri (HCT-116) ve insan meme kanseri (MCF-7) hücreleri üzerinde antikanser özellikleri *in vitro* olarak araştırılmıştır. Çalışmada, ekstrelerin 24 saatte 5, 25, 50 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarda PC-3 ve MCF-7 hücrelerinde; 1, 5, 25, 50, 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarda A2780 ve HCT-116 hücrelerinde antikanser aktivite gösterdiği; A2780 hücre serisi üzerinde 100 µg/mL konsantrasyonda metanol ekstresinin en yüksek etkiyi gösterdiği belirlenmiştir (Keser, 2018).

Antiemetik aktivite

*M. neglecta* bitkisinin etil alkollü ekstresinin antiemetik aktivitesini belirlemek amacıyla civcivler üzerinde yapılan bir çalışmada, bakır sülfat pentahidrat-nedenli kusmayı 15 dk'lık deney süresinde % 78,05 oranında durdurduğu gösterilmiştir (S. Ahmad ve diğerleri, 2020).

Antiürolitiatik aktivite

Saremi ve ark. Tarafından halk arasında üriner sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan *M. neglecta*'nın (Çakılcıoğlu ve diğerleri, 2011; Yeşilyurt ve diğerleri, 2017; Akgul ve diğerleri, 2018) yapraklarından hazırlanan sulu ekstresinin antiürolitiatik etkinliği araştırılmıştır. Amonyum klorür ve etilen glikol ile böbrek taşı oluşturulan sıçanlarda ekstrenin 28 gün boyunca uygulanması kalsiyum okzalat kristallerinin ve tübülointerstisyel hasarların oluşumunu azalttoğı belirlenmiştir. Araştırmacılar bitkinin bu etkisinin içerdiği flavonoit, fenolik bileşekler ve müsilajdan kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir (Saremi, Kargar-Jahroomi ve Poorahmadi, 2015).

Anti-enflamatuvar aktivite

Ahmad ve ark. *M. neglecta*'nın etil alkolle hazırlanan ekstresinin sıçanlarda oluşturulan karragen nedenli arka ayak ödemini 300 mg/kg dozda 1. Saatte 0,592±0,054 mL, 4. Saatte 0,522±0,030 mL; 500 mg/kg dozda 1. Saatte 0,568±0,044 mL, 4. Saatte 0,468±0,010 mL seviyelerine düşürdüğünü belirlemişlerdir. *M. neglecta*'nın etil alkolle hazırlanan ekstresinin ödemi standart olarak kullanılan aspirine yakın derecede düşürdüğü rapor edilmiştir (S. Ahmad ve diğerleri, 2020).

Nöroprotektif aktivite

Saleem ve ark. *M. neglecta* bitkisinin tüm kısımlarından hazırlanan % 70'lik metanollü ekstresininin alüminyum klorür ($AlCl_3$) ile oluşturulan Alzheimer hastalığındaki etkisini araştırmışlardır. 21 gün boyunca ekstre 200, 400 ve 600 mg/kg dozda ve standart olarak rivastigmin 0,3 mg/kg dozda oral yoldan sıçanlara verilmiş ve davranışsal değişiklikler ile biyokimyasal parametreler takip edilmiştir. Araştırma sonunda ekstrenin malondialdehit (MDA) seviyesini doz bağımlı olarak azaltığı ve en yüksek ekstre dozunda (103,33 ±0,49 nM/mg) standarda (106,33 ± 0,49 nM/mg) benzer aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Beyin dokusunda glutatyon, süperoksit dismutaz değerleri ve katalaz aktivitesinin artan dozlarda artış gösterip en yüksek ekstre dozunda standart rivastigmine benzer sonuçlar gösterdiği, oksidatif stresin biyolojik göstergeleri olan glutatyon, süperoksit dismutaz değerleri ve katalaz aktivitesinin en yüksek ekstre dozunda ve standartta sırasıyla; 66,77 ± 0,01, 68,90 ± 0,04 µg/mg, 26,60 ± 0,10, 27,41 ± 0,01 µg/mg, 21,46 ± 0,01, 22,30 ± 0,009 µM/mg olduğu tespit edilmiştir. *İn vitro* yöntemlerle asetil kolin esterazı inhibe ettiği gösterilen (Dalar ve Konczak, 2013; Hasimi ve diğerleri, 2017) bitki ekstresi *in vivo* yöntemde de benzer sonuçlar göstermiştir. Ekstre dozunun artmasıyla beyin dokusundaki asetilkolinesteraz aktivitesi azalmış olup asetilkolin miktarı artmıştır. Artan asetilkolin miktarının ve azalan oksidatif stresin Alzheimer semptomlarına iyi gelebileceği rapor edilmiştir (Saleem ve diğerleri, 2021).

Antidiyabetik aktivite

Sıçanlar üzerinden yapılan alloksan-nedenli diyabet modelinde *M.neglecta* bitkisinden hazırlanan metanol ekstresinin farklı dozlarda (250, 500 ve 750 mg/kg), oral glukoz tolerans testi kullanılarak belirlenen kan şekeri seviyesini tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı derecede azalttığı belirlenmiştir. 14 günlük tedavinin ardından α-amilaz, total kolestrol ve trigliserit seviyesinde kontrol grubuna kıyasla azalmaya neden olduğu, bitkinin hiperglisemiyi kontrol altına almak suretiyle dislipidemi, pankreas hasarı gibi diyabetik komplikasyonları önleyebileceği rapor edilmiştir (Saleem ve diğerleri, 2021).

### 2.5.7. Yan etkileri

Özkol ve diğerleri 2014 yılında *M. neglecta*'nın geleneksel yöntemlerle topikal olarak uygulanmasıyla irritan kontakt 37tones3737e neden olduğunu bildirmişlerdir (Özkol, Calka, Akdeniz ve Pınar, 2014).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Gereç

### 3.1.1. Bitki materyali

*Malva neglecta* bitkisinin toprak üstü kısımları Amasya-Suluova ilçesinden 2019 yılının Haziran ayının ilk haftasında toplanmış ve gölgede kurutulduktan sonra toz edilerek kullanılmıştır. Herbaryum örneği Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayri DUMAN tarafından tayin edilmiştir ve eş örneği Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır (Herbaryum no: GUEF3836).

### 3.1.2. Kullanılan cihazlar

Fitokimyasal analizlerde ve biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan cihazlara ait bilgiler Çizelge 3.1'de sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri

| **Cihaz** | **Marka** |
|---|---|
| **Çalkalayıcı** | Heidolph Promax 2020 |
| **Liyofilizatör** | Telstar LyoQuest |
| **Mekanik karıştırıcı** | Janke & Kunkel RW 20 |
| **Mikrometre** | Insize IP-65 |
| **Mikroskop** | Olympus CX41 |
| **Rotavapor** | Heidolph Rotavapor G3 |
| **Spektrofotometre** | VERSAmax microplate reader |
| **Terazi** | RADWAG AS 220.R2 |

### 3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

Fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan madde ve solvanlar ve bunların temin edildiği firmalar Çizelge 3.2.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.2. Fitokimyasal ve biyolojik aktivite deneylerinde kullanılan madde ve solvanlar

| **Madde/Solvan** | **Temin edilen firma** |
|---|---|
| **Buserelin asetat** | Receptal® |
| **Cerrahi iplik** | Lactasorb PGLA®, Orhan Boz, Türkiye |
| **Etil asetat** | Fisher Scientific 141-78-6 |
| **IL-6 ölçüm kiti** | BioSource®-MBS701221 |
| **Karboksi metil selüloz** | Sigma-Aldrich 9000-11-7 |
| **Ketamin hidroklorür** | Alfamine (%10) |
| **Ksilazin hidroklorür** | Alfazyne (%2) |
| **Metanol** | Fisher Scientific 67-56-1 |
| ***n*-Hekzan** | Fisher Scientific 110-54-3 |
| **TNF-α ölçüm kiti** | Cusabio®-CSB-E11987r |
| **VEGF ölçüm kiti** | Cusabio®-CSB-E04757r |

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Kimyasal çalışmalar

Ekstraksiyon

Toz edilen bitki materyali 500 g tartılarak sırasıyla 5'er L *n*-hekzan, etil asetat (EtOAc), metanol (MeOH) ve distile su ile 4 gün boyunca ekstre edildi. Sonrasında süzüldü ve elde edilen ekstreler kendi aralarında birleştirilip rotavaporda 40 °C'de alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Yoğunlaşan ekstreler vakumlu desikatöre konup, tamamen kurumaları sağlandı.

Kurutularak toz edilmiş *Malva neglecta* bitkisinin yaprakları (500 g), 5 L *n*-hekzan ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 4 gün arayla 3 defa ekstre edildi. *N*-hekzanlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40˚C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "***n*-hekzan ekstresi**" (verim: %6.78) elde edildi.

*n*-Hekzan ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 5 L etil asetat ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 4 gün arayla 3 defa ekstre edildi. Etil asetatlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40˚C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "**Etil asetat ekstresi** " (verim: % 8.96) elde edildi.

Etil asetat ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 5 L metanol ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 4 gün arayla 3 defa ekstre edildi. Metanollü fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40˚C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "**Metanol ekstresi**" (verim: % 14.83) elde edildi.

Metanol ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 5 L distile su ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 4 gün arayla 3 defa ekstre edildi. Sulu fazlar birleştirilip -80$^{o}$C'de derin dondurucuda 1 gün boyunca dondurulduktan sonra liyofilizatörde kurutularak tartıldı "**Su ekstresi**" (verim: % 10.25) elde edildi.

*Malva neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan MeOH ekstresinin sıçanlarda oluşturulan endometriyoz modelinde en yüksek aktiviteyi göstermesi nedeniyle tez kapsamında çalışmaların bu ekstre üzerinde yürütülmesine karar verilmiştir.

*Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin YPSK ile kimyasal profilinin belirlenmesi

*M. neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstresinin kimyasal profilinin belirlenmesi amacıyla ekstre (100 mg), metanol (5 mL) içinde yeniden çözündürüldü ve 1 dakika boyunca vortekslendi. Ekstre, analiz için PFTE şırınga filtresi (0,45 um, Agilent Technologies, Almanya) kullanılarak 2 mL HPLC şişelerine süzüldü. *P*-hidroksibenzoik asit, hidroksitirosol, kaftarik asit, epikateşin, ferulik asit, 3-O-kafeoilkinik asit, kersetin-3-rutinoszit ve kersetin-3-glukozit standartları metanol içerisinde çözülerek sisteme uygulandı.

Çizelge 3.3. YPSK analiz koşulları

| | |
|---|---|
| **Cihaz** | Agilent Technologies 1200 series |
| **Kolon** | Agilent Intersil ODS kolon, Zorbax Eclipse 4,6 × 150 mm i.d., 3,5 μm partikül büyüklüğü |
| **Kolon sıcaklığı** | 25°C |
| **Mobil Faz** | **A:** MeOH:$CH_3COOH$:$H_2O$ (10:2:88 h/h/h)<br>**B:** MeOH: $CH_3COOH$:$H_2O$ (90:2:8 h/h/h))<br>Mobil faz oranı % 0 B ile başladı ve 5 dk içinde % 10 B'ye yükseltildi. 45 dk içinde B oranı %100'e çıkarıldı ve 5 dakika boyunca bu şekilde devam ettirildi. |
| **Akış hızı** | 1 mL/dk |
| **Dedektör** | Diyod Array Dedektör |
| **Dalga boyu** | Kromatogramlar 320 nm'de elde edilirken, absorpsiyon spektrumları 200-600 nm aralığında tarandı. |
| **Madde konsantrasyonu** | 20 mg/mL |
| **Enjeksiyon hacmi** | 10 μL |
| **Analiz süresi** | 50 dk |

Fenolik bileşiklerin tanımlanması, eşzamanlı analizler kullanılarak mevcut standart bileşiklerle alıkonma süresi ve absorpsiyon spektrumları kullanılarak gerçekleştirildi. Standartların mevcut olmadığı durumda, tanımlama literatürde bildirilen absorpsiyon spektrumlarının karşılaştırılmasına dayandırıldı (Weisz ve diğerleri, 2009; Santos ve diğerleri, 2014; Papetti ve diğerleri, 2017).

### 3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

Deney Protokolü

*Deney hayvanları*

Yapılan çalışmalarda Kobay firması Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 200-250 g ağırlığında Wistar albino dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanların ortama uyum sağlayabilmesi için deneye başlamadan önce laboratuvar

koşullarında en az üç gün bekletildi. Bekleme süresi boyunca hayvanlar su ve standart pellet yem ile beslenerek 21-24 °C'deki oda sıcaklığında, % 40-45 nem ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık uygulaması yapılan laboratuvarda barındırıldılar. Deneyler için her grupta altı hayvan kullanıldı.

*Test numunelerinin hazırlanması*

Biyolojik aktivite deney modellerinde, test numuneleri % 0,5'lik sodyum karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi içerisinde, gerekli durumlarda ultrasonik banyo yardımıyla süspanse edilerek deney hayvanlarına özel mide gavajı vasıtasıyla oral yolla 100 mg/kg dozda uygulandı. Kontrol grubu hayvanlarına ise sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan % 0,5'lik CMC verildi. Endometriyoz deney modelinde test numuneleri 4 hafta boyunca sıçanlara uygulandı.

*Referans madde*

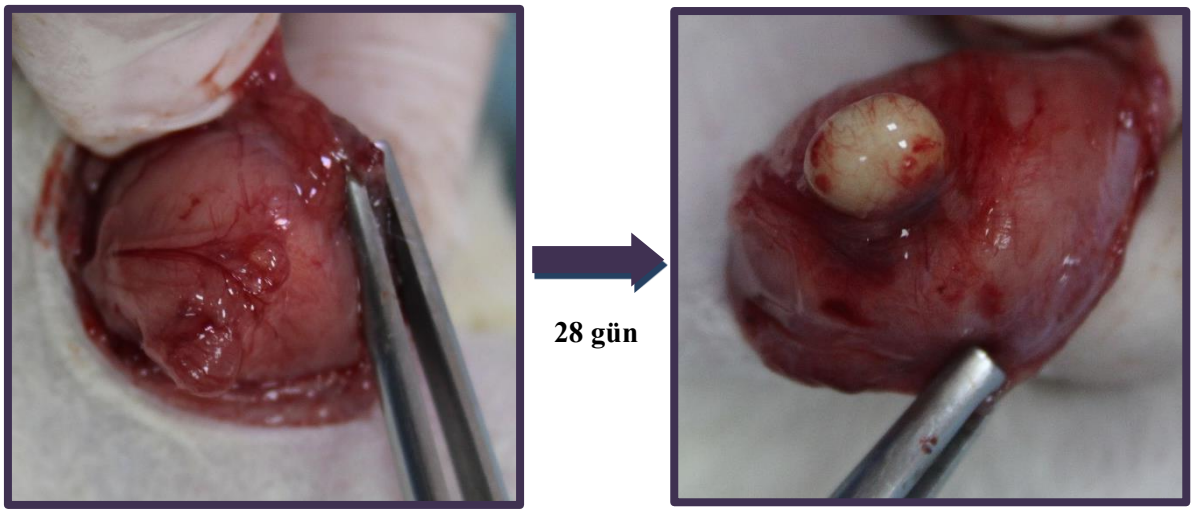
Referans madde olarak buserelin asetat kullanıldı. Deney süresi boyunca sıçanlara haftada bir kez 20 mg/kg dozda subkütan olarak uygulandı.

*İn vivo* aktivite deneyleri

*Endometriyoz sıçan modeli*

Endometriyoz sıçan modeli Vernon ve Wilson (1985) yöntemine göre yapılmıştır.

Proöstrus döneminde bulunan sıçanlar intraperitonal yolla 1 mL ketamin hidroklorür (50 mg/mL) ve 1 mL ksilazin hidroklorür (20 mg/mL) uygulaması ile anesteziye alındı. Anestezi altındaki sıçanların abdomenleri tıraş edilip sonrasında iyot çözeltisi ile dezenfekte edildi. Abdomene bistüri kullanılarak 3 cm'lik insizyon yapıldıktan sonra subkutan ve kas tabakaları ayrılarak abdomen açıldı. Sağ uterus kısmı çıkarıldı ve 15 mm'lik bir parça alındı. Alınan parça boyuna açılarak endometriyum tabakasının miyometriumdan ayrılması sağlandı. Alınan endometriyal doku parçası aynı sıçanın abdominal duvarına dikildi. Abdomenin kas tabakaları ipek iplik kullanılarak kapatıldı. İlk yapılan operasyondan 28 gün sonra ikinci operasyon yapılarak endometriyotik doku bölgeleri ve adezyonlar değerlendirildi. Endometriyal implant boyutları yükseklik, en ve boy olarak mikrometre ile ölçülerek hesaplandı (Resim 3.1).




Resim 3.1. Endometriyotik implant görüntüsü

Elipsoit hacmini hesaplamak amacıyla "π/6 x en x boy x yükseklik" formülü kullanıldı (Altıntaş, Kökçü, Tosun, Çetinkaya ve Kandemir, 2008).

İntraabdominal adezyon skorları aşağıda verilen Blauer'in skorlama sistemine göre değerlendirildi (Blauer ve Collins, 1988).

0: Adezyon yok

1: İnce adezyonlar

2: Bir bölgede kalın adezyon

3: Yayılmış kalın adezyon

4: İç organları da içine alan adezyon

Abdomen aynı prosedür ile kapatıldıktan sonra tedavi grubu sıçanlarına hazırlanan ekstreler, kontrol grubu sıçanlarına % 0,5 CMC, 28 gün boyunca uygulandı. Referans grubuna haftada bir kez buserelin asetat subkütan olarak uygulandı. Tedavi sonrasında sıçanlar yüksek doz anestezik uygulaması ile öldürüldü ve adezyonlar ile endometriyotik doku boyutları tekrar değerlendirilerek bir önceki bulgularla karşılaştırıldı. (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019a).

*İn vitro* aktivite deneyleri

*Peritoneal sıvıda bulunan sitokin seviyelerinin ölçümü*

Endometriyoz deney modelinde, sıçanlarda ikinci operasyonun gerçekleştirilmesi sırasında ve sıçanlar öldürüldükten sonra olmak üzere iki kez peritoneal sıvı alınarak TNF-α, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve IL-6 seviyeleri ölçüldü (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019b).

*Peritoneal sıvıda bulunan TNF-α, VEGF ve IL-6 ve seviyelerinin ölçümü*

Peritoneal sıvıda TNF-α, VEGF ve IL-6 seviyeleri ELISA kitler kullanılarak ölçüldü. Reajanlar, örnekler ve standartlar üretici talimatları esas alınarak hazırlandı. 100 µL standart ve test numunesi 96 kuyucuklu plakanın her bir kuyucuğuna konuldu ve 37 °C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her kuyucuktan sıvılar çıkarıldı ve kuyucuklara 100 µL biotin antikor ilave edilerek 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonrasında kuyucuklar 3 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra kuyucuklar boşaltıldı ve her kuyucuğa 100 µL yaban turpu peroksidazı (HRP)-avidin ilave edilerek tekrar 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar boşaltılarak 5 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra 90 µL 3,3′,5,5′-tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklendi ve 30 dakika boyunca 37 °C'de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Son aşamada 50 µL durdurma çözeltisi ilave edilerek 450 nm'de ELISA mikroplak okuyucu kullanılarak okuma yapıldı.

### 3.2.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 6.0 (San Diego, CA, USA) programı kullanıldı. Tüm parametrelerde ANOVA testi yapıldı ve ardından Dunnett testi uygulandı.

Kontrol ve referans grubu ile karşılaştırılan deney sonuçlarındaki istatistiksel belirginlik aşağıdaki şekillerle ifade edildi:

***** : $p < 0,05$**; **** : $p < 0,01$**; ***** : $p < 0,001$

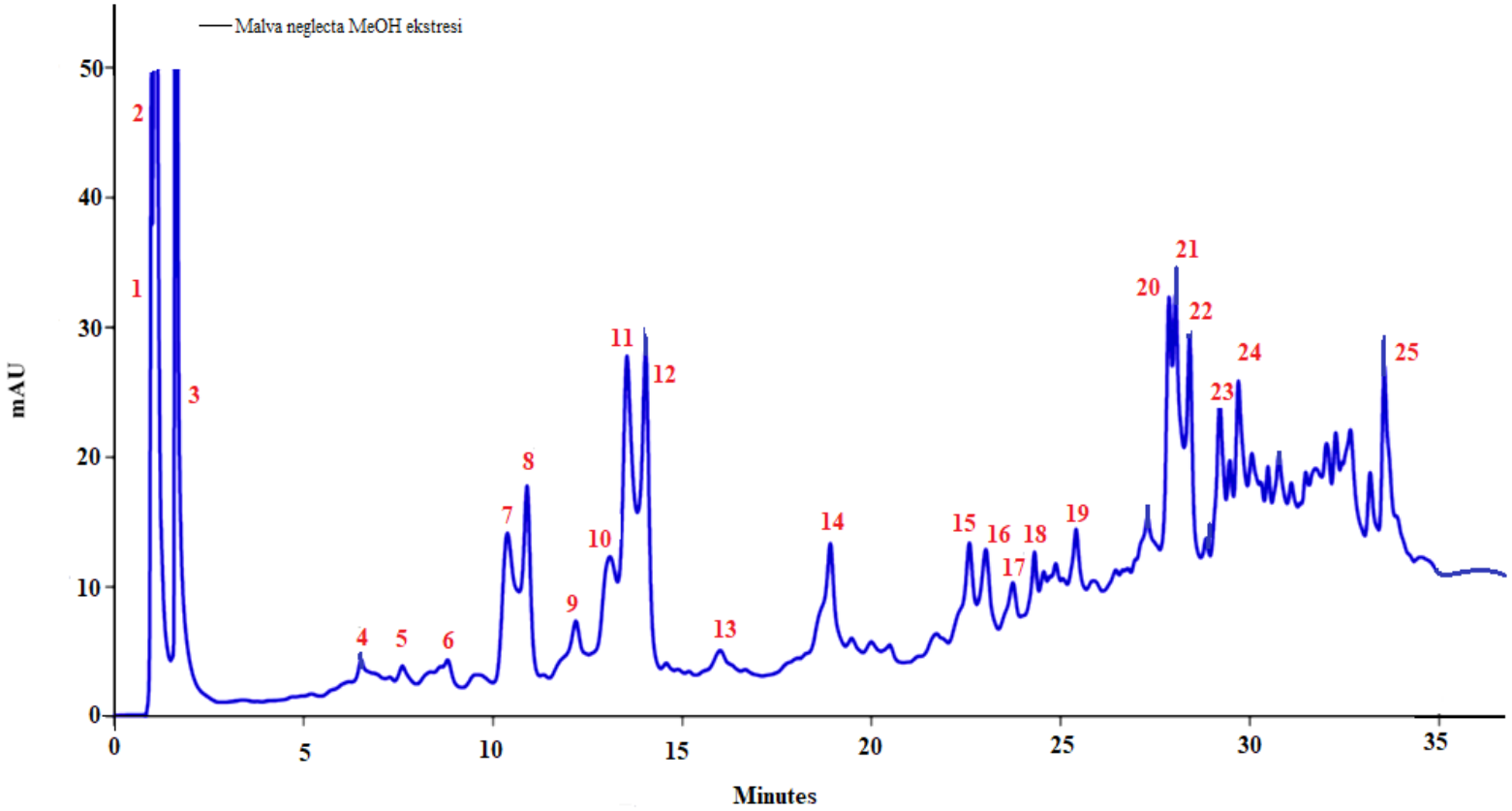
# 4. BULGULAR

## 4.1. Kimyasal Deney Bulguları

### 4.1.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin bileşimi

Endometriyoz sıçan modelinde etkili olduğu belirlenen *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresi YPSK tekniği kullanılarak etkiden sorumlu olduğu düşünülen bileşik/ler belirlenmiştir.

Bu çalışmada, bitki materyalinde yaygın olarak bulunan yirmi beş polifenolik nitelenmiş ve nicelleştirilmiştir. İlk olarak birlikte elüe edilen pikler p-hidroksibenzoik asit ve kumaroil heksozittir. Pik 3 yüksek kompozisyona sahip olan hidroksi tirozoldür ardından takip eden (97,2 mg/g) kumaroilheksozittir. Her biri 10 mg/g'dan daha az olmak suretiyle Tri-O-galloilkinik asit, kaftarik asit, epikateşin, ferulik asit, 3-O-kafeoilkinik asit, 5-O-kafeoilkinik asit, 4-O-kafeoilkinik asit, 3,4-di-O-kafeoilkinik asit, 3,5-di-O-kafeoilkinik asit ve 4,5-di-O-kafeoilkinik asit belirlenmiştir. Kersetin-3-O-rutinozit, kersetin-3-O-glukozit ve kersetin-3-O-(asetil)-glukozit sırasıyla 31,3, 24,2 ve 19,5 mg/g olarak tespit edilmiştir. Pik 17 ve 18, diosmetin (13,2 mg/g) ve izoramnetin-3-kafeoil-7-ramnozit (11,6 mg/g); Pik 19, 15,5 mg/g bileşimi ile kersetin-3(kafeoil diglukozit)-7-glukozit olmuştur. Kemferol-3-(feruloildiglukozit)-7-glukozit ve kemferol-3-(p-kumaroil diglukozit)-7-glukozit nispeten benzer absorpsiyon spektrumları sırasıyla 29,4 ve 37,1 mg/g olarak belirlenmiştir. Pik 22, 23, 24 ve 25, kersetin-3-(sinapoil diglukozit)-7-glukozit (27,1 mg/g), izoramnetin-3-O-glukozit-7-O-glukozit (21,1 mg/g), eriodiktiol-7-O-rutinozit (23,2 mg/g) ve epikateşin-3-O-(4-O-metil)-gallat (31,2 mg/g) olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1 ve Çizelge 4.1). Pik numaraları, Çizelge 4.1 verilen ayrıntılı özelliklere sahip bireysel fenolik bileşiği temsil etmektedir.




Şekil 4.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin YPSK-DAD kromatogramı.

Çizelge 4.1. *Malva neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin YPSK-DAD kullanılarak polifenolik profilinin tanımlanması ve bileşimi

| **Pik No** | **Rt (dk)** | **Bileşik** | **Absorbans (nm)** | **Bileşimi (mg/g)** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 0,9 | p-Hidroksi benzoik asit | 252 | 3,7 ± 0,2 | Standart |
| **2** | 1,0 | Kumaroil heksozit | 264 | 97,2 ± 3,1 | Papetti ve diğerleri (2017) |
| **3** | 1,7 | Hidroksitirozol | 230, 280 | 107,1 ± 3,2 | Standart |
| **4** | 6,5 | Tri-*O*-galloilkinik asit | 270 | 1,6 ± 0,1 | Santos ve diğerleri (2014) |
| **5** | 7,7 | Kaftarik asit | 265 | 1,5 ± 0,1 | Standart |
| **6** | 8,8 | Epikateşin | 230, 270 | 2,1 ± 0,2 | |
| **7** | 10,3 | Ferulik asit | 327 | 5,3 ± 0,4 | |
| **8** | 10,8 | 3-*O*-Kafeoilkinik asit | 305, 328 | 7,0 ± 0,5 | |
| **9** | 12,1 | 5-*O*- Kafeoilkinik asit | 305, 327 | 3,4 ± 0,2 | |
| **10** | 13,2 | 4-*O*-Kafeoilkinik asit | 327 | 5,1 ± 0,4 | Weisz ve diğerleri (2009) |
| **11** | 13,4 | 3,4-Di-*O*- kafeoilkinik asit | 327 | 9,3 ± 0,6 | |
| **12** | 14,0 | 3,5-Di-*O*- kafeoilkinik asit | 328 | 7,4 ± 1,1 | |
| **13** | 16,1 | 4,5-Di-*O*- kafeoilkinik asit | 295, 327 | 1,3 ± 0,2 | |
| **14** | 18,8 | Kersetin-3-*O*-rutinozit | 256, 358 | 31,3 ± 1,1 | Standart |
| **15** | 22,7 | Kersetin-3-*O*-glukozit | 256, 352 | 24,2 ± 1,4 | |
| **16** | 23,0 | Kersetin-3-*O*-(asetil)-glukozit | 255, 352 | 19,5 ± 1,6 | |
| **17** | 23,6 | Diosmetin | 252, 346 | 13,2 ± 0,5 | |
| **18** | 24,2 | Izoramnetin-3-kafeoil-7-ramnozit | 270, 330 | 11,6 ± 0,4 | |
| **19** | 25,3 | Kersetin-3-(Kafeoildiglukozit)-7-glukozit | 254, 335 | 15,5 ± 0,6 | |
| **20** | 27,9 | Kemferol-3-(feruloildiglukozit)-7-glukozit | 240, 330 | 29,4 ± 1,1 | Santos ve diğerleri (2014) |
| **21** | 28,0 | Kemferol-3-(p-kumaroildiglukozit)-7-glukozit | 245, 330 | 37,1 ± 3,3 | Standart |
| **22** | 28,3 | Kersetin-3-(sinapoil diglukozit)-7-glukozit | 250, 340 | 27,1 ± 1,4 | |
| **23** | 29,1 | Izoramnetin-3-*O*-glukozit-7-*O*-glukozit | 253, 340 | 21,1 ± 1,1 | Santos ve diğerleri (2014) |
| **24** | 29,6 | Eriodiktiol-7-*O*-rutinozit | 285 | 23,2 ± 2,0 | |
| **25** | 33,7 | Epikateşin-3-*O*-(4-*O*-metil)-gallat | 275 | 31,4 ± 3,5 | |
| **Toplam** | | | | 536,6 | |

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

### 4.2.1. Adezyon skorlarının değerlendirilmesi

*M. neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan farklı polaritedeki ekstrelerinin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implantlardaki adezyon skorları Çizelge 4.2'de sunulmuştur.

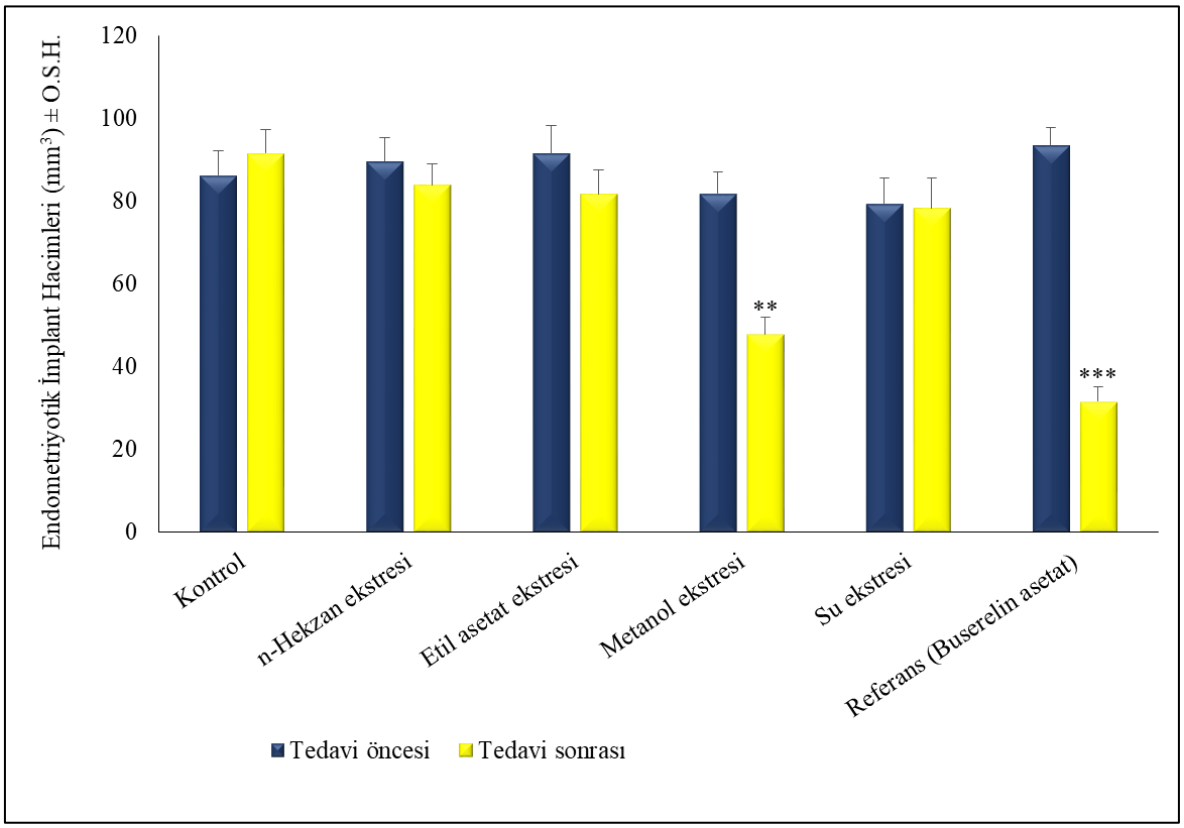
Çizelge 4.2. *M. neglecta* yaprak ekstrelerinin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implantlardaki intra-abdominal adezyon skorları

| **Gruplar** | **Ekstre tipi** | **Adezyon skorları ± O.S.H.** | | **Adezyon skorlarında azalma (%)** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Tedavi öncesi** | **Tedavi sonrası** | |
| Kontrol | | 3,4 ± 0,7 | 3,5 ± 0,9 | - |
| *Malva neglecta* | *n*-Hekzan | 3,2 ± 0,5 | 2,9 ± 0,8 | 9,4 |
| | Etil asetat | 3,3 ± 0,9 | 2,7 ± 0,6 | 18,2 |
| | Metanol | 3,3 ± 0,8 | 1,4 ± 0,5* | 57,6 |
| | Su | 3,1 ± 1,1 | 2,9 ± 0,9 | 6,5 |
| Referans | Buserelin asetat | 3,3 ± 0,9 | 0,0 ± 0,0*** | 100 |

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

### 4.2.2. Endometriyotik implant hacimlerinin değerlendirilmesi

*Malva neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan ekstrelerin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implant hacimleri üzerine etkisi Şekil 4.2 ve Resim 4.1'de sunulmuştur.




Şekil 4.2. *Malva neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan ekstrelerin sıçanlarda oluşturulan endometriyotik implant hacimleri üzerine etkisi

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata



**Kontrol grubu** **MeOH ekstresi grubu** **Referans grubu**

Resim 4.1. *Malva neglecta* bitki yapraklarından hazırlanan ekstrelerin tedavi sonrası endometriyotik implant görüntüleri

### 4.2.3. Sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi

*Malva neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan ekstrelerin peritoneal sitokin seviyeleri üzerine etkisi Çizelge 4.3'de sunulmuştur.

Çizelge 4.3. *M. neglecta*'nın sıçanlarda oluşturulan endometriyoz modelinde peritoneal sıvılardaki sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi

| **Gruplar** | **Ekstre** | **Peritoneal TNF-α seviyesi (pg/mL) ±O.S.H.** | | **Peritoneal VEGF seviyesi (pg/mL) ±O.S.H.** | | **Peritoneal IL-6 seviyesi (pg/mL) ±O.S.H.** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Tedavi öncesi** | **Tedavi sonrası** | **Tedavi Öncesi** | **Tedavi sonrası** | **Tedavi öncesi** | **Tedavi sonrası** |
| **Kontrol** | | 9,3 ± 3,1 | 8,8 ± 2,0 | 25,1 ± 5,2 | 27,4 ± 4,8 | 51,5 ± 9,2 | 52,5 ± 7,1 |
| ***Malva neglecta*** | *n*-Hekzan | 9,1 ± 2,8 | 8,6 ± 2,1 | 19,1 ± 4,6 | 17,3 ± 5,1 | 48,7 ± 7,3 | 46,6 ± 6,2 |
| | Etil asetat | 9,9 ± 3,2 | 8,3 ± 2,2 | 23,3 ± 5,8 | 20,2 ± 7,9 | 50,4 ± 5,4 | 57,9 ± 4,8 |
| | Metanol | 9,6 ± 2,4 | **4,9 ± 0,7*** | 24,6 ± 5,1 | **12,1 ± 3,8*** | 43,1 ± 5,1 | **34,1 ± 4,6*** |
| | Su | 8,4± 3,3 | 7,9 ± 2,6 | 18,7 ± 4,8 | 19,0 ± 4,1 | 50,4 ± 6,8 | 48,2 ± 7,3 |
| **Referans** | Buserelin asetat | 8,8 ± 1,4 | **2,3± 0,7***** | 20,4 ± 5,1 | **9,2 ± 2,8***** | 49,2 ± 4,9 | **21,2 ± 4,3***** |

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

# 5. TARTIŞMA

Endometriyoz, endometriyal dokunun uterus sınırları dışında, başlıca pelvis yüzeyinde ve overlerde ya da daha uzak bölgelere implante olması şeklinde oluşan jinekolojik bir rahatsızlıktır. Üreme dönemindeki kadınların % 10, infertilite tanısı alan kadınların % 2-50'sinde görülen sık rastlanan jinekolojik durumdur (Dabrosin, Gyorffy, Margetts, Ross ve Gauldie, 2002; Viganò, Parazzini, Somigliana ve Vercellini, 2004; Kasapoğlu, 2011; Machairiotis ve diğerleri, 2013). Endometriyozda sıklıkla; baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar, dismenore ve ağrılı cinsel ilişki gibi semptomlar görülmektedir (Özler, Yaldız ve Değirmencioğlu, 2010; Kold, Hansen, Vedsted-Hansen ve Forman, 2012). Hastalık tedavisinde kullanılan bu ilaçlar semptomların giderilmesini sağlarken hastalığı tamamen tedavi etmemektedir. Kullanılan ilaçların bırakılması halinde mevcut semptomlar tekrardan oluşabilmektedir (Bedaiwy ve diğerleri, 2017).

Endometriyoz tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların etkilerinin yetersiz kalması ve yan etki potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle tedavide alternatif olabilecek ürünlere olan eğilim günümüzde önem kazanmıştır (Schweppe ve Assmann, 1984; Mounsey ve diğerleri, 2006; Rafique ve Decherney, 2017). Türkiye'de ve dünyanın birçok yerinde halk arasında jinekolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bitkiler ile ilgili zengin bir bilgi birikimi bulunmaktadır (Baytop, 1999; Yeşilada ve diğerleri, 1999; Sezik ve diğerleri, 2001; Ososki ve diğerleri, 2002; Tuzlacı, 2006; Yeşil, 2007; Tita ve diğerleri, 2009; Uysal ve diğerleri, 2010). Ayrıca endometriyoz tedavisinde kullanılmaya alternatif olabilecek birçok bitki de literatürde kayıtlıdır (Neto ve diğerleri, 2011; Demirel, Süntar, İlhan, Keleş ve Küpeli Akkol, 2014; Saltan ve diğerleri, 2016; İlhan, Ali, Khan, Tastan ve Küpeli Akkol, 2019a; İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2020).

Çalışmamızda, halk arasında jinekolojik rahatsızlıklara karşı kullanıldığı tespit edilen *M. neglecta* bitkisinin aktivitesi sıçanlarda oluşturulan endometriyoz modelinde değerlendirilmiştir. Bitkinin kurutulmuş yapraklarından farklı polaritelerde hazırlanan ekstrelerden en yüksek aktivitenin metanollü ekstrede tespit edilmesi nedeniyle çalışmalarımızın metanollü ekstre üzerinden devam ettirilmesine karar verilmiştir.

Endometriyoza karşı oluşan etkinliği değerlendirmek amacıyla deneysel olarak oluşturulmuş sıçan modeli kullanılmıştır. Oluşturulan modelde test materyalleri 4 hafta süresince sıçanlara uygulanmıştır. Bu süre sonunda tüm sıçanlar yüsek doz anestezi ile öldürülmüş ve

endometriyotik implant hacimleri, adezyon skorları ve periton sıvılarında sitokin seviyeleri değerlendirilmiştir. Bitkiden hazırlanan *n*-hekzan ekstresi adezyon oluşumunu % 9,4; etil asetat ekstresi % 18,2 ve sulu ekstre % 6,5 oranında azaltmasına rağmen bu değerlerin kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşmeyi göstermediği belirlenmiştir. Buna karşın, metanol ekstresinin adezyon oluşumunu % 57,6 oranında azalttığı ve görülen sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

Endometriyoz sıçan modelinde değerlendirilen bir başka parametre olan endometriyotik implant hacimleri oluşan implantların eni, boyu ve yüksekliği ölçülerek hesaplanmıştır. *M. neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve sulu ekstrelerinin implant hacimini düşürdüğü ancak elde edilen sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (Şekil 4.2), buna karşın metanol ekstresinin implant hacmini % 47,2 (Şekil 4.2 ve Resim 4.1) oranında düşürdüğü tespit edilmiştir.

Endometriyozlu hastaların periton sıvılarında enflamatuvar sitokinler önemli bir rol oynar (Oral ve diğerleri, 1996; Harada, Iwabe ve Terakawa, 2001; Gazvani ve Templeton, 2002). Yapılan birçok çalışma endometriyoz durumunda, peritoneal sıvıda bulunan sitokin seviyesinin arttığını ve bu artışın hastalığın evresiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (Tsudo ve diğerleri,2000; Xavier, 2006). Pro-enflamatuvar bir sitokin olan TNF-α, hücrelerin farklılaşması, dokunun yenilenmesi ve yeniden yapılanmasını sağlamaktadır. Ayrıca enflamatuvar faktörlerin peritoneal boşluğa geçişinin hızlanması ve peritonda bulunan lokalize kan damarlarının geçirgenliğinin artışına sebep olarak peritoneal enflamasyonun artışına neden olmaktadır (Asghari ve diğerleri, 2018). Yapılan çalışmalarda, TNF-α seviyelerindeki artışa bağlı olarak adezif hücre sayılarının (Mackay, Loetscher, Stueber, Gehr ve Lesslauer, 1993) ve endometriyotik stromal hücrelerin arttığı (Iwabe ve diğerleri, 2000) tespit edilmiştir.

Endometriyoz patojenezinde rol oynayan sitokinlerden olan IL-6 hem pro-enflamatuvar sitokin hem de anti-enflamatuvar myokin olarak davranan bifazik immün bir moleküldür. Endometriyotik dokuların sitokin kaynağı olduğunu gösteren bir çalışmada, endometriyotik hücrelerde sentezlenen IL-6'nın makrofajlardan sentezlenen IL-6 miktarı ile benzer seviyede olduğu rapor edilmiştir (Tsudo ve diğerleri,2000). IL-6'nın endometriyal hücrelerin implantasyonuna katkı sağladığı (Harada, Iwabe ve Terakawa, 2001) ve endometriyozdan

muzdarip kadınların periton sıvısındaki seviyelerinin belirgin düzeyde arttığı (Wu ve Ho, 2003) bildirilmiştir.

Damarsal geçirgenlik faktörü olarak da bilinen VEGF endometriyozda anjiyojenez oluşumuna katkı sağlayan heparin bağlı bir glikoproteindir (Charnock-Jones ve diğerleri, 1993; Smith, 1998; Wu ve Ho, 2003). Yapılan çalışmalarda, endometriyozlu hastalarda peritonda oluşan belirgin damarlanma nedeniyle periton sıvısında VEGF seviyesinin arttığını ve hastalığın ileri seviyelerinde VEGF düzeyinin daha çok yükseldiği rapor edilmiştir (McLaren ve diğerleri, 1996; Abramov, Barak, Nisman ve Schenker 1997).

Çalışmamızda *M. neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan, etilasetat ve sulu ekstrelerinin, TNF-α, VEGF ve IL-6 seviyelerini azalttığı ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Buna karşın, metanollü ekstresinin peritoneal TNF-α seviyesini % 48,9; VEGF seviyesini % 50,8 ve IL-6 seviyesini % 20,9 oranında düşürdüğü belirlenmiştir (Çizelge 4.3). Sonuçlar *M. neglecta* bitkisinin endometriyozda artan sitokin seviyelerini düşürerek tedaviye katkı sağladığını göstermiştir.

Etkiden sorumlu bileşik/lerin belirlenmesi amacıyla, endometriyoz sıçan modelinde yüksek aktivite gösteren metanollü ekstrenin YPSK-DAD tekniği ile bileşiminin aydınlatılması çalışmaları yürütülmüştür. Çalışma sonucunda *M. neglecta* bitkisinin yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenini fenolik asitler açısından zengin olduğu belirlenmiştir. Özellikle malik, 4-hidroksi benzoik ve salisilik asitin diğer maddelere kıyasla oldukça yüksek olduğu; flavonoit grubu bileşiklerin ise oldukça az miktarda olduğu dikkat çekmiştir.

Bitkilerde farklı oranlarda bulunan ve endometriyozda önemli rol oynayan flavonoitler, lignanlar, fenolik yapıda olmayan metabolitler, diğer polifenoller, fenolik asitler ve stilbenler olmak üzere altı ana gruptan oluşan polifenoller, başta antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikler olmak üzere çoklu fonksiyonel sağlığı geliştirici faydaları ile tanınan geniş bir biyoaktif bileşik grubudur. Bu bileşikler yapısal olarak farklı polifenol bileşiklerine bağlı olarak günümüzde endometriyoz tedavisinde yeni stratejiler geliştirmek için umut verici adaylar olarak görülmektedir.

Polifenolik yapılı bileşiklerin endometriyozda östrojen reseptörleri üzerine etkilerini gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. Resveratrolün düşük konsantrasyonlarda östrojenik, yüksek konstrasyonlarda ise antiöstrojenik etki gösterdiği ve epitelyal östrojenik

reseptör α düzeyinin azalmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunu azalttığı belirlenmiştir (Amaya ve diğerleri, 2014). Kurkiminin östrodiol seviyesini azaltarak hücre çoğalmasını azaltığı (Zhang, Cao, Yu, Peng ve Zhang, 2013); genisteinin sıçanlarda östrojen varlığında endometriotik implantlara karşı antagonistik aktivite gösterdiği (Tsuchiya, 2007) rapor edilmiştir. Polifenolik yapılı bileşiklerden kersetin, apigenin, wogonin, rozmarinik asit ve kurkuminin çeşitli yollarla endometrial dokunun büyümesini önlediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Tsuchiya, 2007; Bin, 2012; Ferella ve diğerleri, 2018; Signorile, Viceconte ve Baldi, 2018; İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019a; Globek, Kowalska ve Olejnik, 2021).

Yapılan çalışmalarda, polifenollerin IL-6 ve TNF-α ekspresyonunu yüksek oranda inhibe ettiği rapor edilmiştir (İlhan, Ali, Khan, Taştan ve Küpeli Akkol, 2019a; Khodarahmian ve diğerleri, 2021). Polifenollerin anjiyogenez ve enflamasyon belirteçlerinden olan VEGF seviyelerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalarda sıçanlarda anjiyogenezi inhibe ettiği belirlenmiştir (Khodarahmian ve diğerleri, 2021, Liu ve diğerleri, 2005).

Fenolik asitlerin antioksidan, anti-enflamatuvar, anti-tümör ve anti-anjiyojenik etkilerine bağlı olarak endometrioz tedavisinde uygun olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ferella ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, fenolik asit olan rozmarinik asit ve fenolik diterpen yapısından olan karnosik asitin farelerde hücre proliferasyonunu baskıladığı ve endometriyotik lezyonların boyutunu azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, rozmarinik asitin endometriotik dokuda apoptozu teşvik ettiği ve primer endometriotik stromal hücrelerde hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini azalttarak oksidasyonu engellediği rapor edilmiştir (Ferella ve diğerleri, 2018).

Östrojen seviyesi ile endometriyoz arasındaki bağlantının araştırıldığı çalışmalarda, östrojen seviyesindeki baskılanmanın endometriyal lezyonların iyileşmesini sağladığı, östrojen seviyesindeki artışın ise lezyonların büyümesine neden olduğu belirlenmiştir (Kitawaki ve diğerleri, 2002). Bedaiwy ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, endometriyotik implantların canlılığının sürdürebilmesi için östrojene ihtiyaç duydukları rapor edilmiştir (Bedaiwy ve diğerleri, 2017).

Yapılan önceki çalışmalar da göz önüne alındığında, tarafımızdan yapılan biyolojik aktivite ve fitokimyasal çalışmalar sonucunda *M. neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin polifenol içeriğinin oldukça yüksek olduğu, endometriyoza karşı gösterdiği yüksek aktivitenin polifenollerin antiöstrojenik etkinliklerinden kaynaklandığı ve bunun yanısıra

sitokinler üzerindeki inhibitör etkinliğinin de endometriyoz tedavisine katkı yaptığı düşünülmüştür.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalarda halk arasında jinekolojik rahatsızlıklara karşı kullanıldığı tespit edilen *M. neglecta* bitkisinin endometriyoz üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, *Malva* cinsi üzerinde pek çok çalışmanın mevcut olmasına karşın *M. neglecta* bitkisinin endometriyoz üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmada *M. neglecta* yapraklarından *n*-hekzan, etil asetat, metanol ve su ekstreleri hazırlanmış ve bu ekstrelerin sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan endometriyoz modeli üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Endometriyoz sıçan modelinde, *M. neglecta* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstresinin yüksek etkiye sahip olması nedeniyle bu ekstre üzerinde fitokimyasal analiz çalışması yapılarak bitkinin fitokimyasal içeriğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda, YPSK-DAD analizi sonucunda bitkinin polifenol içeriğinin oldukça zengin olduğu belirlenmiştir. Polifenoller üzerinde yapılan daha önceki çalışmalarda bu grupta yer alan bileşiklerin büyük bir kısmının endometriyoz üzerinde etkinliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Bu bağlamda, çalışma materyalimizin endometriyoz tedavisinde göstermiş olduğu etkinin, bitkinin içerdiği polifenollerden kaynaklananabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışma ile ülkemizde farklı bölgelerde yetişen ve etnobotanik çalışmalarda halk arasında jinekolojik rahatsızlıklara karşı kullanıldığı belirlenen *M. neglecta* yapraklarının endometriyoz tedavisindeki etkinliği bilimsel platformda kanıtlanmıştır. Bundan sonraki aşamada, aktiviteden sorumlu bileşik/lerin izolasyonu ve etki mekanizmalarının aydınlatılması suretiyle aktif bileşik/ler üzerinden standardize bir bitkisel ürünün hazırlanması mümkün olacaktır.

# KAYNAKLAR


Abramov, Y., Barak, V., Nisman, B., and Schenker, J.G. (1997) Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical 61tones61 in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility Sterility*, 67, 261–265.

Ahmad, F., Hameed, M., and Ahmad, M. S. A. (2022). Taxonomic significance of palynological studies for identification of two morphologically similar Malva species. *Microscopy Research and Technique*,1-9.

Ahmad, M., Khan, M. P. Z., Mukhtar, A., Zafar, M., Sultana, S., and Jahan, S. (2016). Ethnopharmacological survey on medicinal plants used in herbal drinks among the traditional communities of Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, *184*, 154–186.

Ahmad, S., Saeed, K., Shahzad, Q., and Dad, R. (2020). In Vivo identification of pharmacological activities of *Malva neglecta* Wallr. *International Conference on Energy, Environment and Bioengineering* (C. 185).

Akaydın, G., Şimşek, I., Arıtuluk, Z. C., and Yeşilada, E. (2013). Turkish Journal of Biology An ethnobotanical survey in selected towns of the Mediterranean subregion (Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 37, 230–247.

Akgul, A., Akgul, A., Senol, S. G., Yildirim, H., Secmen, O., and Dogan, Y. (2018). An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14(12), 1–18.

Al-Snafi, A. E. (2019). Medical benefit of *Malva neglecta*-A review. *Journal of Pharmacy*, *9*(6), 60–67.

Altintas, D., Kokcu, A., Tosun, M., Cetinkaya, M.B., and Kandemir, B. (2008). Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 34(6), 1014-1019.

Amaya, S.C., Savaris, R.F., Filipovic, C.J., Wise, J.D., Hestermann, E., Young, S.L., and Lessey, B.A. (2014). Resveratrol and Endometrium: A Closer Look at an Active Ingredient of Red Wine Using in Vivo and in Vitro Models. *Reproductive Sciences*. 21(11), 1362–1369.

Amuthan, A., Anandh, S., Musharraf, S., Agarwal, N., Devi, V., Shenoy, R. P., and Nayal, B. (2015). Effect of Notchi kudineer (*Vitex negundo* aqueous extract) on surgically induced Endometriosis in Sprague Dawley rats. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*, *4*(3), 35–43.

Arumugam, K., and Templeton, A. A. (1992). Endometriosis and Race. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 32(2), 164–165.

Asghari, S., Valizadeh, A., Aghebati-Maleki, L., Nouri, M., and Yousefi, M. (2018). Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106, 163-174.

Batzer, F. R. (2006). GnRH analogs: Options for endometriosis-associated pain treatment. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 13(6), 539–545.

Bayer, C. And Kubitzki, K. (2003). *The Families and Genera of Vascular Plants, Malvales, Capparales and Non-Betalain Caryophyllales*, Vol. 5, Berlin, 225-311.

Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., ve Kızıl, O.A.S. (2010). *Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin arttırılması olanakları.* Ziraat Mühendisligi VII. Teknik Kongresi, Ankara, 11-15.

Baysın, H. (2019). *Türkiye'de Yetişen Bazı Althaea L. Türleri Üzerinde Farmasötik Türkiye'de Yetişen Bazı Althaea L. Türleri Üzerinde Farmasötik Botanik Araştırmalar*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 10-15.

Bedaiwy, M.A., Alfaraj, S., Yong, P., and Casper, R. (2017). New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 107(3), 555-565.

Bibi, T., Ahmad, M., Bakhsh Tareen, R., Mohammad Tareen, N., Jabeen, R., Rehman, S. U., Sultane, S., Zafar, M., and Yaseen, G. (2014). Ethnobotany of medicinal plants in district Mastung of Balochistan province-Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 79–89.

Bin, L. (2012). Estrogen-Independent Inhibition of Curcumin on Formation of Endometriotic Foci in Rats with Experimental Endometriosis. *Medical Journal West China*, 5.

Birjees, M., Ahmad, M., Zafar, M., Nawaz, S., Jehanzeb, S., Ullah, F., and Zaman, W. (2020). Traditional knowledge of wild medicinal plants used by the inhabitants of Garam Chashma valley, district Chitral, Pakistan. *Acta Ecologica Sinica*, 42, 19-33.

Blanco, E., Macía, M. J., and Morales, R. (1999). Medicinal and veterinary plants of El Caurel (Galicia, northwest Spain). *Journal of Ethnopharmacology*, 65, 113–124.

Blauer, K.L., and Collins, R.L. (1988). The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertility and Sterility*, 49(1), 144-149.

Blumenkrantz, M. F., Gallagher, N., Bashore, R. A., and Tenckhoff, H. (1981). Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstetrics and Gynecology*, 57(5), 667–670.

Ceylan, F., ve Yücel, E. (2015). Düzce ve Çevresinde Gıda Olarak Tüketilen Yabani Bitkilerin Tüketim Biçimleri ve Besin Öğesi Değerleri. *Afyon Kocatepe University Journal of Sciences and Engineering*, 15, 1–17.

Charnock-Jones, D.S., Sharkey, A.M., Rajput-Williams, J., Burch, D., Schofield, J.P., Fountain, S.A., Boocock, C.A., and Smith, S.K. (1993). Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. Biology of Reproduction, 48(5), 1120-1128.

Cullen J. Malvaceae. (1996). In P.H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands.* Edinburgh: University of Edinburgh Press, 2, 401-407.

Cumhur, H. (2020). *İnfertilite Tedavisi Gören Kadınlarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Olarak Bitkisel Ürün Kullanım Sıklığının ve Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2-14.

Çakılcıoğlu, U., Khatun, S., Türkoğlu, İ., and Hayta, Ş. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 469–486.

Dabrosin, C., Gyorffy, S., Margetts, P., Ross, C., and Gauldie, J. (2002). Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *American Journal of Pathology*, 161(3), 909–918.

Dalar, A., and Konczak, I. (2013). Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products*, 44, 383–390.

Dalar, A., Mukemre, M., Unal, M., and Ozgokce, F. (2018). Traditional medicinal plants of Ağrı Province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 56–72.

Dalar, A., Türker, M., and Konczak, I. (2012). Antioxidant capacity and phenolic constituents of *Malva neglecta* Wallr. and *Plantago lanceolata* L. from Eastern Anatolia Region of Turkey. *Journal of Herbal Medicine*, 2(2), 42–51.

Dalar, A., Uzun, Y., Turker, M., Mukemre, M., and Konczak, I. (2016). Health attributes of ethnic vegetables consumed in the Eastern Anatolia region of Turkey: Antioxidant and enzyme-inhibitory properties. *Journal of Ethnic Foods*, 3(2), 142–149.

Dei Cas, L., Pugni, F., and Fico, G. (2015). Tradition of use on medicinal species in Valfurva (Sondrio, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 113–134.

Demir, İ. (2020). Hizan İlçesinde Kullanılan Tıbbi Bitkilerin Etnobotanik İncelemesi (Bitlis-Türkiye). *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, *30*(4), 732–741.

Demirel, M. A., Süntar, I., İlhan, M., Keleş, H., and Küpeli Akkol, E. (2014). Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: Histopathological evaluation and determination of cytokine levels. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 175, 172–177.

Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A.W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., and Nelen, W. (2014). ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29(3), 400–412.

Erarslan, Z. B., and Koçyiğit, M. (2019). The Important Taxonomic Characteristics of the Family Malvaceae and the Herbarium Specimens in ISTE. *Turkish Journal of Bioscience and Collections*, 3(1), 1–7.

Ertuğ, F. (2000). An Ethnobotanıcal Study In Central Anatolıa (Turkey). *Economic Botany*, 54(2), 155–182.

Evers, J. L. H., Dunselman, G. A. H., Land, J. A., and Bouckaert, P. X. J. M. (1991). Is there a solution for recurrent endometriosis?. *British Journal of Clinical Practice*, 45, 45–50.

Ferella, L., Bastón, J.I., Bilotas, M.A., Singla, J.J., González, A.M., Olivares, C.N., and Meresman, G.F. (2018). Active compounds present in *Rosmarinus officinalis* leaves and *Scutellaria baicalensis* root evaluated as new therapeutic agents for endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online*, 37(6), 769–782.

Gazvani, R., and Templeton, A. (2002). New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 76(2), 117-126.

Gençler Özkan, A. M., ve Koyuncu, M. (2005). Traditional medicinal plants used in Pınarbaşı area (Kayseri-Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 63–82.

Göksu, M. (2020). *Endometriozis Hastalarında Preoperatif Ve Postoperatif Dönemde Depresyon Ve Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi*. Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, 2-14.

Göktaş, Ö., ve Gıdık, B., (2019). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2(1).

Görmez, S. (2020). *Açıklanamayan İnfertilite İle Tiroid Fonksiyon Bozukluğu İlişkisi*. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2-10.

Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. (2001). Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Human Reproduction*, 16(12), 2668–2671.

Guarrera, P. M., Salerno, G., and Caneva, G. (2005). Folk phytotherapeutical plants from Maratea area (Basilicata, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 367–378.

Güder, A. (2008). *Urtica Dioica L. ve Malva Neglecta Wallr. Bitkilerinin ve Karışımlarının Antioksidant Aktivitesinin Belirlenmesi.* Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz mayıs üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 38-101.

Gül, A. , Özçelik, H., ve Uzun, Ö. (2014). Isparta Yöresindeki Bazı Doğal Yerörtücü Bitkilerin Adaptasyonu ve Özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* 16 (2) , 133-145.

Günbatan, T. , Gürbüz, İ., and Özkan, A. M. G. (2016). The current status of ethnopharmacobotanical knowledge in Çamlıdere (Ankara, Turkey) . *Turkish Journal of Botany*, 40 (3) , 241-249.

Güneş, S., Savran, A., Paksoy, M. Y., Koşar, M., and Çakılcıoğlu, U. (2017). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Karaisalı and its surrounding (Adana-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, *8*, 68–75.

Gürbüz, I., Özkan, A. M., Yesilada, E., and Kutsal, O. (2005). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 313–318.

Gürses, Ö. L., ve Artık, N. (1984). Pazı, Ebegümeci, Semizotu ve Ispanak Sebzelerinin Bileşimi Üzerinde Araştırmalar. *Gıda*, *9*(2).

Halme, J., Becker, S., and Wing, R. (1984). Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148(1), 85–90.

Harada, T., Iwabe, T., and Terakawa, N. (2001). Role of cytokines in endometriosis. *Fertility and Sterility*, 76(1), 1-10.

Hasimi, N., Ertaş, A., Varhan Oral, E., Alkan, H., Boğa, M., Yılmaz, M. A., Yener, İ., Gazioğlu I., Özaslan C., Akdeniz M., and Kolak, U. (2017). Chemical Profile of *Malva Neglecta* and *Malvella Sherardiana* by Lc- MS/MS, GC/MS and Their Anticholinesterase, Antimicrobial and Antioxidant Properties with Aflatoxin-Contents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(3), 471–484.

Huzafa, M., Jamal, Z., and Ahmed, A.,(2020). Qualitative Phytochemical Analysis of *Incarvillea emodi* (Royle ex Lindl.) Chatterjee and *Malva neglecta* Wallr. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 93-95.

Imtiaz, B., Waheed, A., Rehman, A., Ullah, H., Iqbal, H., Wahab, A., Almas, M., and Ahmad, I. (2012). Antımıcrobıal Actıvıty Of *Malva Neglecta* and *Nasturtıum Mıcrophyllum*. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, *3*(6), 808–810.

Iwabe, T., Harada, T., Tsudo, T., Nagano, Y., Yoshida, S., Tanikawa, M., and Terakawa, N. (2000). Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. J*ournal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(2), 824-829.

İlhan, M. (2019). *Halk Arasında Jinekolojik Rahatsızlıklarda Kullanılan Bitkilerin Etkinlikleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3-210.

İlhan, M., Ali, Z., Khan, I.A., Taştan, H., and Küpeli Akkol, E. (2019a). Promising Activity of *Anthemis austriaca* Jacq. on the Endometriosis Rat Model an Isolation of its Active Constituents. *Saudi Pharmaceutical Journal* 27,889-899.

İlhan, M., Ali, Z., Khan, I.A., Taştan, H., and Küpeli Akkol, E. (2019b). Bioactivity-guided isolation of flavonoids from *Urtica dioica* L. and their effect on endometriosis rat model. *Journal of Ethnopharmacology* 243, 112100.

İlhan, M., Ali, Z., Khan, I.A., Taştan, H., and Küpeli Akkol, E. (2020). The regression of endometriosis with glycosylated flavonoids isolated from *Melilotus officinalis* (L.) Pall. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 59, 211-219

İlhan, M., Süntar, İ., Demirel, M. A., Yeşilada, E., Keleş, H., and Küpeli Akkol, E. (2016). A mixture of St. John's wort and sea buckthorn oils regresses endometriotic implants and affects the levels of inflammatory mediators in peritoneal fluid of the rat: A surgically induced endometriosis model. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *55*(6), 786–790.

Jenkins, S., Olive, D. L., and Haney, A. F. (1986). Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstetrics and Gynecology*, 67(3), 335–338.

Karcı, E. (2013). *Bafra (Samsun) halk ilaçları*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 54-55.

Kasapoğlu, I. (2011). *Endometriyozis Varlığının ve Endometriyozis Kist Eksizyonunun Over Rezerv Belirteçleri Üzerine Etkisi*. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, 3-8.

Keser, F. (2018). *Bazı Yenilebilir Bitkilerin Antiradikal, Antibakteriyel ve Antikanser*

*Özellikleri ile İçerdikleri Fitokimyasal Bileşiklerin Saptanması*. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 20-59.

Khodarahmian, M., Amidi, F., Moini, A., Kashani, L., Salahi, E., Danaii-Mehrabad, S., Nashtaei, M.S., Mojtahedi, M.F., Esfandyari, S., and Sobhani, A. (2021). A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF-α 2 expression in endometriosis women. *Journal of Reproductive Immunology*, 143, 103248.

Kitawaki, J., Kado, N., Ishihara, H., Koshiba, H., Kitaoka, Y., and Honjo, H. (2002). Endometriosis: The pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 83(1-5), 149-155.

Kruitwagen, R. F. P. M., Poels, L. G., De Rondet, I. J. Y., Willemsen, W. N. P., Jap, P. H. K., and Rolland, R. (1991). Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertility and Sterility*, 55(2), 297–303.

Kupeli Akkol, E., Demirel, M.A., Bahadir Acikara, O., Suntar, I., Ergene, B., Ilhan, M., Ozbilgin, S., Saltan, G., Keles, H., and Tekin, M. (2015). Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. And *Alchemilla persica* Rothm. İn rat endometriosis model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(3), 619-628.

Lessey, B. A. (2000). Medical management of endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*, *73*(6), 1089–1096.

Liu, D., and Hitchcock, A. (1986). Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 93, 859–862.

Liu, L.Z., Fang, J., Zhou, Q., Hu, X., Shi, X., and Jiang, B.H. (2005). Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung 66tones cells: Implication of chemoprevention of lung 66tones. *Molecular Pharmacology*, 68(3), 635-643

Machairiotis, N., Stylianaki, A., Dryllis, G., Zarogoulidis, P., Kouroutou, P., Tsiamis, N., Katsikogiannis, N., Sarika, E., Courcoutsakis, N., Tsiouda, T., Gschwendtner, A., Zarogoulidis, K., Sakkas, L., Baliaka, A., and Machairiotis, C. (2013). Extrapelvic endometriosis: A rare entity or an under diagnosed condition?. *Diagnostic Pathology*, 8(194).

Mackay, F., Loetscher, H., Stueber, D., Gehr, G., and Lesslauer, W. (1993). Tumor necrosis factor-α (TNF-α)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *Journal of Experimental Medicine*, 177(5), 1277-1286.

Marc, E. B., Nelly, A., Annick, D. D., and Frederic, D. (2008). Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3), 315–334.

Mavi, A., Terzi, Z., Özgen, U., Yildirim, A., and Coşkun, M. (2004). Antioxidant properties of some medicinal plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sempervivoides* (Crassulaceae), *Malva neglecta* (Malvaceae), Cruciata taurica (Rubiaceae), Rosa pimpinellifolia (Rosaceae), *Galium verum* subsp. Verum (Rubiaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(5), 702–705.

McLaren, J., Prentice, A., Charnock-Jones, D.S., Millican, S.A., Muller, K.H., Sharkey, A.M., and Smith, S.K. (1996). Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *Journal of Clinical Investigation*, 98(2), 482-489.

Minko Essono, S., Mvondo, M. A., Ngadjui, E., Kemka Nguimatio, F. X., and Watcho, P. (2020). The Ethanol Extract of Avocado (*Persea americana* Mill. (Lauraceae)) Seeds Successfully Induces Implant Regression and Restores Ovarian Dynamic in a Rat Model of Endometriosis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.

Mounsey, A. L., Wılgus, A., and Slawson, D. C. (2006). Diagnosis and Management of Endometriosis. *American Family Physician*, 74(4), 594–600.

Mvondo, M. A., Essono, S. M., Tatsinkou, F. D. B., Ateba, S. B., and Njamen, D. (2017). The root aqueous extract of *Entada africana* Guill. Et Perr. (Mimosaceae) inhibits implant growth, alleviates dysmenorrhea, and restores ovarian dynamic in a rat model of endometriosis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.

Nayeem, N., Imran, M., and Alsuwayt B. (2019). Phytochemical Screening Of Extracts Of *Malva neglecta* and Evaluation Of Their Biological Activity. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 457-463.

Neto, J. N., Coelho, T. M., Aguiar, G. C., Carvalho, L. R., De Araújo, A. G. P., Girão, M. J. B. C., and Schor, E. (2011). Experimental endometriosis reduction in rats treated with *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 154, 205–208.

Olgun, Ş. (2019). *Arıcak(Elazığ) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri*. Yüksek Lisans Tezi, Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bingöl, 100-105.

Olive, D. L., and Henderson, D. Y. (1987). Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstetrics and Gynecology*, 69(3), 412–415.

Oral, E., Olive, D.L., and Arici, A. (1996). The peritoneal environment in endometriosis. *Human Reproduction Update*, 2(5), 385-398.

Özbakır Özer, M., and Aksoy, M. (2019). Mineral composition and nutritional properties of *Malva neglecta* and *Malvella sherardiana* consumed as vegetable in Central Black Sea Region of Turkey. *Turkish Journal of Food and Agriculture Sciences*, 1(1), 18–23.

Özcan, C. (2015). *Fertil Ve İnfertil Endometriyozis Hastalarının Ötopik Endometriyum Dokularında Hoxa-10 Gen Ekspresyonunun Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli, 3-7.

Özdemir, E., and Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde – Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53–65.

Özel Kaya, G. (2013). *Althaea officinalis L. Bitkisinin Fitoterapi Yönünden Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 4-5.

Özgen, U., Kaya, Y., and Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilıca District

(Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 36(1), 93–106.

Özkol, H. U., Calka, Ö., Akdeniz, N., and Pınar, S. M. (2014). Phytodermatitis in eastern turkey: A retrospective, observational study. *Dermatitis*, 25(3), 140–146.

Özler, A., Yaldız, Ş., ve Değirmencioğlu, A. İ. (2010). Karın duvarı endometriozisi: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* (C. 37).

Özüdoru, B., Akaydın, G., Erik, S., and Yesilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 85–98.

Pakravan, M., Abedinzadeh, H., and Safaeepur, J. (2007). Comparative studies of mucilage cells in different organs in some species of Malva, Althaea and Alcea. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(15), 2603–2605.

Papetti, A., Maietta, M., Corana, F., Marrubini, G., and Gazzani, G., (2017), Polyphenolic profile of green/red spotted Italian Cichorium intybus salads by RP-HPLC-PDA-ESI-$MS^n$, *Journal of Food Composition and Analysis*, 63, 189-197.

Polat, R. (2019). Ethnobotanical study on medicinal plants in Bingöl (City center) (Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 16.

Polat, R., Cakilcioglu, U., and Satil, F. (2013). Traditional uses of medicinal plants in Solhan (Bingöl – Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 148(3), 951–963.

Polat, R., Cakilcioglu, U., Kaltalioglu, K., Ulusan, M. D., and Türkmen, Z. (2015). An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 1–11.

Rafique, S., and Decherney, A. H. (2017). Medical Management of Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 485–496.

Rehman, K., Mashwani, Z.-U.-R., Khan, M. A., Ullah, Z., and Chaudhary, H. J. (2015). An ethno botanical perspective of traditional medicinal plants from the Khattak tribe of Chonthra Karak, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 251–259.

Rolla, E. (2019). Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*, 8, 529.

Rolland, R., and van der Heijden, P. F. M. (1990). Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(2), 586–588.

Saçıcı, E. (2011). *Avrupa Farmakopesi Esas Alınarak Althaeae Flos Monografının Hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 6-9.

Saleem, M., Hussain, A., Akhtar, M. F., Saleem, A., Sadeeqa, S., and Naheed, S. (2021). Ameliorating effect of *Malva Neglecta* on hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*,57.

Saleem, U., Akhtar, R., Anwar, F., Shah, M. A., Chaudary, Z., Ayaz, M., and Ahmad, B. (2021). Neuroprotective potential of *Malva neglecta* is mediated via down-regulation of cholinesterase and modulation of oxidative stress markers. *Metabolic Brain Disease*.

Saleem, U., Khalid, S., Zaib, S., Anwar, F., Ahmad, B., Ullah, I., Zeb, A., and Ayaz, M. (2020). Phytochemical analysis and wound healing studies on ethnomedicinally important plant *Malva neglecta* Wallr. *Journal of Ethnopharmacology*, 249, 112401.

Saltan, G., Süntar, I., Ozbilgin, S., Ilhan, M., Demirel, M. A., Oz, B. E., Keles, H., and Kupeli Akkol, E. (2016). *Viburnum opulus* L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 450–455.

Sampson, J. A. (1927). Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 14(4), 422–469.

Santos, J., Oliveiraa, M.B.P.P., Ibánez, E., and Herrero. M, (2014). Phenolic profile evolution of different ready-to-eat baby-leaf vegetables during storage. *Journal of Chromatography A*, 1327, 118–131.

Saremi, J., Kargar-Jahroomi, H., and Poorahmadi, M. (2015). Effect of *Malva neglecta* Wallr. on ethylene glycol induced kidney 69tones. *Urology Journal*, 12(6), 2387–2390.

Schenken, R. S. (1990). Gonadotropin-releasing hormone analogs in the treatment of endometriomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(2), 579–581.

Schweppe, K. W., and Assmann, G. (1984). Changes of plasma lipids and lipoprotein levels during danazol treatment for endometriosis. *Hormone and Metabolic Research*, 16(11), 593–597.

Seyyednejad, S. M., Koochak, H., Darabpour, E., and Motamedi, H. (2010). A survey on *Hibiscus rosa-sinensis*, *Alcea rosea* L. and *Malva neglecta* Wallr as antibacterial agents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 351–355.

Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaıshı, Y., Fnjita, T., Tanaka, T., and Takeda, Y. (1997). Tradıtıonal Medıcıne in Turkey VIII Folk Medıcıne in East Anatolıa; Erzurum, Erzican, Ağrı, Kars, Iğdır Provınces. *Economic Botany*, 51(3), 195–211.

Signorile, P.G., Viceconte, R., and Baldi, A. (2018). Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *Journal of Cellular Physiology*, 233, 5920–5925.

Smith, S.K. (1998). Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Human Reproduction Update*, 4(5), 509-519.

Surrey, E. S. (1999). Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Fertility and Sterility*, 71(3), 420–424.

Şenkardeş, İ. (2014). *Nevşehir' İn Güney İlçelerinde (Acıgöl, Derinkuyu, Gülşehir, Nevşehir-Merkez, Ürgüp) Etnobotanik Araştırmalar*. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 224-228.

Tanker, N. (2002). *Farmasötik Botanik Uygulama*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 167.

Tanker, N., Koyuncu, M., ve Coşkun, M. (1993). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 318- 321.

Taşçı, E., Bolsoy, N., Kavlak, O., ve Yücesoy, F. (2008). İnfertil Kadınlarda Evlilik Uyumu, *5*(2), 105–10.

Taylor, E., ve Williams, C. (2010). Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *Fertility and Sterility*, 93(1), 57–61.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 86(4), 18–27.

TNSA. (2019). *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 3-10.

Tsuchiya, M., Miura, T., Hanaoka, T., Iwasaki, M., Sasaki, H., Tanaka, T., Nakao, H., Katoh, T., Ikenoue, T., Kabuto, M., and Tsugane, S. (2007). Effect of Soy Isoflavones on Endometriosis: Interaction with Estrogen Receptor 2 Gene Polymorphism. *Epidemiology*, 18(3), 402–408.

Tsudo, T., Harada, T., Iwabe, T., Tanikawa, M., Nagano, Y., Ito, M., Taniguchi, F., and Terakawa, N. (2000). Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertility Sterility* 73(2), 205-211.

Turan, M., Kordali, S., Zengin, H., Dursun, A., and Sezen, Y. (2003). Macro and micro mineral content of some wild edible leaves consumed in Eastern Anatolia. *Acta Agriculturae Scandinavica Section B: Soil and Plant Science*, 53(3), 129–137.

Türker, M., and Dalar, A. (2013). In vitro antioxidant and enzyme inhibitory properties and phenolic composition of *M. neglecta* Wallr. (Malvaceae) fruit: A traditional medicinal fruit from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products*, 51, 376–380.

Vernon, M.W., and Wilson, E.A. (1985). Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertility and Sterility*, 44(5), 684-694.

Viganò, P., Parazzini, F., Somigliana, E., and Vercellini, P. (2004). Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18(2), 177–200.

Vitalini, S., Iriti, M., Puricelli, C., Ciuchi, D., Segale, A., and Fico, G. (2013). Traditional knowledge on medicinal and food plants used in Val San Giacomo (Sondrio, Italy) – An alpine ethnobotanical study. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 517–529.

Vitalini, S., Tomè, F., and Fico, G. (2009). Traditional uses of medicinal plants in Valvestino (Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 121(1), 106–116.

Weisz, G. M., Kammerer, D. R., and Carle R., (2009). Identification and quantification of phenolic compounds from sunflower (*Helianthus annuus* L.) kernels and shells by HPLC-DAD/ESI-MSn. *Food Chemistry*, 115(2), 758-765.

Wu, M.Y., and Ho, H.N. (2003). The role of cytokines in endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 49(5), 285-296.

Xavier, P., Belo, L., Beires, J., Rebelo, I., Martinez-de-Oliveira, J., Lunet N., and Barros, H. (2000). Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet,* 273(4), 227-231

Yeşil, Y. (2007). *Kürecik (Akçadağ/Malatya) Bucağında Etnobotanik Bir Araştırma*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 163-164.

Yeşil, Y., and Akalın, E. (2009). Folk Medıcınal Plants In Kürecik Area (Akçadağ/Malatya-Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(3), 207–220.

Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y., and Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(3), 133–152.

Yeşilyurt, E. B., Şimşek, I., Tuncel, T., Akaydın, G., ve Erdem, Y. (2017). Marmara Bölgesi'nin Bazı Yerleşim Merkezlerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 132–148.

Younessi-Hamzekhanlu, M., Ozturk, M., Altay, V., Nojadeh, M. S., and Alakbarli, F. (2020). Ethnopharmacological study of medicinal plants from Khoy city of West Azerbaijan-Iran. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 19(2), 251–267.

Yumru, A. E., ve Öndeş, B. (2011). İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 1, 57–60.

Yücel, E., Güney, F., and Yücel Şengün, İ. (2010). A food in Mihalıççık district (Eskişehir/Turkey) and consumption forms of these plants district (Eskişehir/Turkey) and consumption forms of these plants. *Biological Diversity and Conservation*, 3(1), 158–175.

Yücel, E., Tapirdamaz, A., Yücel Şengün, İ., Yilmaz, G., and Ak, A. (2011). Determining the usage ways and nutrient contents of some wild plants around Kisecik Town (Karaman/Turkey). *Biological Diversity and Conservation*, 4(3), 71–82.

Zare, P., Mahmoudi, R., Shadfar, S., and Ehsani, A. (2012). Efficacy of chloroform, ethanol and water extracts of medicinal plants, *Malva sylvestris* and *Malva neglecta* on some bacterial and fungal contaminants of wound infections. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(29), 4550–4552.

Zhang, Y., Cao, H., Yu, Z., Peng, H.-Y., and Zhang, C.-J. (2013). Curcumin Inhibits Endometriosis Endometrial Cells by Reducing Estradiol Production. *Iranian Journal Reproductive Medicine*, 11(5), 415–422.

Zondervan, K. T., Becker, C. M., and Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244–1256.



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR…*

