

Ljekovito bilje i sindrom policističnih jajnika

Franjčić, Maja

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:285851>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju
Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Maja Franjčić

**LJEKOVITO BILJE I SINDROM
POLICISTIČNIH JAJNIKA**

Završni rad

Osijek, 2024.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju
Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Maja Franjčić

**LJEKOVITO BILJE I SINDROM
POLICISTIČNIH JAJNIKA**

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Osijek, 2024.

Naziv sveučilišta: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

Naziv studija: Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Znanstvena grana: Biokemija i medicinska kemija

LJEKOVITO BILJE I SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA MAJA FRANJČIĆ

Rad je izrađen na: Sveučilište u Osijeku – Odjel za kemiju

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Sažetak: U ovom završnom radu istražuje se učinak pojedinih biljaka na simptome sindroma policističnih jajnika, PCOS-a (engl. *Polycystic ovary sindrom*), te na samu prevenciju i liječenje sindroma. U tu svrhu, napravljen je pregled dugogodišnjih istraživanja ljekovitog bilja (*Aloe vera* (L.) Burm. f., *Curcuma longa* L., *Cinnamomum* Schaeff., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Oenothera biennis* L.) na utjecaj simptoma sindroma policističnih jajnika. Sindrom policističnih jajnika danas je sve učestaliji te predstavlja sve veći problem u životu žena uzrokujući, između ostalog, neplodnost. Prvi izbor liječenja su razni sintetički lijekovi, no s obzirom na nuspojave postojećih lijekova potrebno je istražiti druge metode. Pregledom literature utvrđeno je da *Aloe vera* i cimet vraćaju cikličnost estrusa, normaliziraju spolne hormone i smanjuju inzulinsku rezistenciju. Kurkumin ima antioksidacijski i glikemijski učinak, smanjuje rezistenciju na inzulin te poboljšava metabolizam lipida. Ulje noćurka pozitivno djeluje na morfologiju jajnika i spolne hormone, dok zeleni čaj pozitivno djeluje na gubitak tjelesne mase kod žena s PCOS-om. Zaključno tome, upotreba ljekovitog bilja nudi mogućnost smanjenja potrebe za sintetičkim lijekovima te doprinosi poboljšanju kvalitete života oboljelih žena.

Ključne riječi: *androgen, ovulacija, noćurak, zeleni čaj, Aloe vera, kurkumin.*

Jezik izvornika: hrvatski jezik

Završni rad obuhvaća: 48 stranica, 12 slika, 1 tablica, 87 literaturnih navoda i 1 prilog

Rad prihvaćen: 10. 9. 2024.

Stručno povjerenstvo za ocjenu rada:

1. izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić, predsjednica
2. doc. dr. sc. Ana Amić, mentorica i članica
3. doc. dr. sc. Anamarija Stanković, članica
4. doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji, zamjena člana

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, 31000 Osijek

Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

University Name: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek – Department of Chemistry**

Name of study programme: **University Undergraduate study programme in Chemistry**

Scientific area: Natural sciences

Scientific field: Chemistry

Scientific branch: Biochemistry and medicinal chemistry

MEDICINAL PLANTS AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

MAJA FRANJČIĆ

The paper was created on: Department of Chemistry

Supervisor: doc. dr. sc. Ana Amić

Abstract: This thesis investigates the effects of various plants on the symptoms of polycystic ovary syndrome, PCOS, and on the prevention and treatment of the syndrome. To this end, a review of long-term studies on medicinal herbs (*Aloe vera* (L.) Burm. f., *Curcuma longa* L., *Cinnamomum* Schaeff., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Oenothera biennis* L.) and their impact on symptoms was conducted. Polycystic ovary syndrome is becoming increasingly common and represents a growing problem in women's lives, causing, among other issues, infertility. The first choice of treatment consists of various synthetic drugs, however, due to the side effects of existing medications, it is necessary to explore alternative methods. The literature review has found that Aloe vera and cinnamon restore estrous cyclicity, normalize sex hormones, and reduce insulin resistance. Curcumin has antioxidant and glycemic effects, reduces insulin resistance, and improves lipid metabolism. Evening primrose oil positively affects ovarian morphology and sex hormones, while green tea positively influences weight loss in PCOS women. In conclusion, implementation of medicinal herbs offers the potential to lower the need for medication and contributes to improving the quality of life for affected women.

Keywords: *androgen, ovulation, evening primrose, green tea, Aloe vera, curcumin.*

Original language: Croatian language

Thesis includes: 48 pages, 12 figures, 1 tables, 87 references and 1 attachment

Thesis accepted: 10. 9. 2024.

Reviewers:

1. Assoc. Prof. Mirela Samardžić, PhD, chair
2. Assist. Prof. Ana Amić, PhD, supervisor and member
3. Assist. Prof. Anamarija Stanković, PhD, member
4. Assist. Prof. Aleksandar Sečenji, PhD, substitute member

Thesis deposited in: Library of the Department of Chemistry, Ulica Franje Kuhača 20, Osijek

Repository of the Department of Chemistry, Osijek

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Kratki pregled etiologije, najčešćih simptoma, dijagnoze i liječenja sindroma policističnih jajnika.....	3
2.2. Ljekovito bilje i njegov potencijal u terapiji sindroma policističnih jajnika	7
2.2.1. <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	8
2.2.2. <i>Curcuma longa</i> L.	13
2.2.3. <i>Cinnamomum</i> Schaeff.	20
2.2.4. <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	25
2.2.5. <i>Oenothera biennis</i> L.	31
3. ZAKLJUČAK	38
4. POPIS LITERATURE	39
5. PRILOG	47
5.1. Popis kratica	47

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika, PCOS (engl. *Polycystic ovary sindrom*), predstavlja složen sindrom u čijoj je osnovi hormonalni poremećaj. Složenost simptoma otežava detekciju i determinaciju učestalosti sindroma, koja ovisi i o dijagnostičkim kriterijima. Prema Nacionalnom institutu za zdravlje, NIH (engl. *National Institutes of Health*), od PCOS-a boluje između 6,5 % i 8 % žena, što ugrubo znači da ovaj sindrom pogađa 105 milijuna žena u svijetu. Međutim, prema Europskim kriterijima za dijagnozu PCOS-a proizlazi da od PCOS-a boluje između 15 % i 22 % žena [1,2]. Nazvan je po karakterističnom izgledu jajnika uzrokovanom prisutnošću mnogobrojnih malih folikula koji zbog hormonalne neravnoteže ne sazrijevaju, no PCOS obuhvaća šire područje od same pojave cisti na jajnicima. Najčešći simptomi PCOS-a su: neredovite menstruacije ili potpuni izostanak menstruacija, zbog neredovite ovulacije i nepravilne menstruacije dolazi do poteškoća sa začećem, hirsutizam, debljanje osobito oko trbuha, stanjivanje kose, masna koža te akne [3].

Sindrom je povezan s raznovrsnim reproduktivnim i metaboličkim poremećajima. Glavne značajke ovog sindroma uključuju prisutnost policističnog izgleda jajnika, poremećaje ovulacije i povećanu razinu muških spolnih hormona (hiperandrogenizam). Nadalje, često je povezan s različitim metaboličkim poremećajima poput inzulinske rezistencije (IR), dijabetesa tipa 2, poremećaja lipidnog profila, a može dovesti i do visokog krvnog tlaka te bolesti srca i kardiovaskularnih bolesti [4].

Etiologija PCOS-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, no istraživanja pokazuju kako je za ovaj poremećaj zaslužno više čimbenika [4]. Najvažniju ulogu za razvoj sindroma ima genetska predispozicija uz utjecaj čimbenika kao što su životne navike te okolišni čimbenici [1]. Za liječenje PCOS-a koriste se razne kombinacije kemijskih lijekova koji imaju mnoge nedostatke i nuspojave. Uz farmakološko liječenje bitno je uvesti promjene u stilu života i prehrani. Kao alternativa za ublažavanje simptoma i liječenje PCOS-a mogu se koristiti različiti biljni pripravci [5].

PCOS danas predstavlja sve veći problem u životu žena koji otežava normalan način života. Kako farmakološko liječenje ima svoje posljedice, vrlo je važno istražiti moguće alternative koje mogu pomoći kod liječenja PCOS-a bez mogućih nuspojava i trajnih posljedica. Stoga je cilj ovog rada istražiti i obraditi ljekovite biljke i njihove aktivne supstance koje učinkovito pomažu kod ublažavanja simptoma PCOS-a te su fokus brojnih istraživanja koja nastoje naći lijek za ovaj sindrom. Brojne ljekovite i medicinski značajne biljke, zahvaljujući

raznolikim fitonutrijentima koji pokazuju brojne tipove aktivnosti i mehanizme djelovanja, ublažavaju simptome ovog sindroma. Ove su biljke predmet brojnih istraživanja, a u ovom radu odabrane i istražene neke od njih (*Aloe vera* (L.) Burm. f., *Curcuma longa* L., *Cinnamomum* Schaeff., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Oenothera biennis* L). Navedene biljke uglavnom normaliziraju ženske spolne hormone, smanjuju koncentraciju muških spolnih hormona, smanjuju IR, poboljšavaju metabolizam lipida te stabiliziraju menstrualni ciklus, što je potvrđeno istraživanjima opisanim u ovom radu.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kratki pregled etiologije, najčešćih simptoma, dijagnoze i liječenja sindroma policističnih jajnika

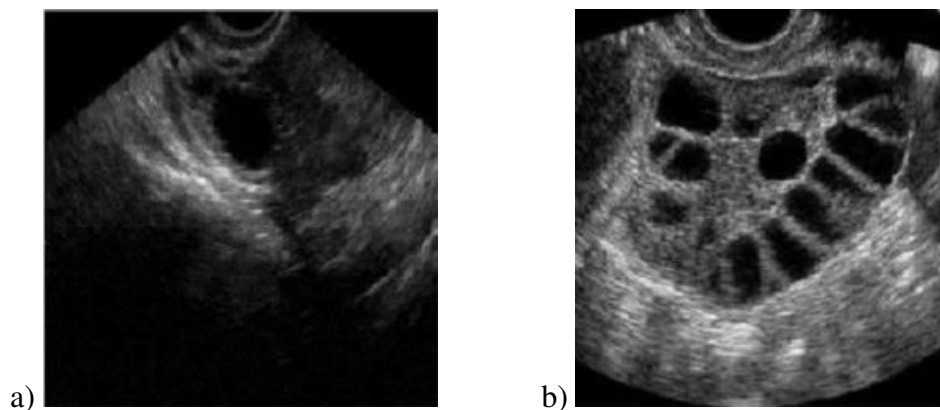
Sindrom policističnih jajnika prvotno je bio poznat kao Stein-Leventhalov sindrom, prema autorima koji su prvi prije gotovo devedest godina opisali povezanost između policističnih jajnika, simptoma hirsutizma i amenoreje. Prema Europskim kriterijima za dijagnozu učestalost sindroma kod žena reproduktivne dobi je visoka. Međutim, postoji olakšavajuća okolnost jer se nakon četrdesete godine života hiperandrogenemija spontano smanjuje, što rezultira češćim ovulacijama. Tako je incidencija sindroma oko 15 % u toj dobi, dok u perimenopauzi iznosi 10 % [2].

Simptomi se najčešće pojavljuju u kasnim tinejdžerskim godinama ili ranim 20-ima, a najčešći su: neredovite menstruacije ili izostanak menstruacija, neredovite ovulacije, poteškoće sa začecem, hirsutizam ili ispadanje kose, debljanje (osobito oko trbuha), stanjivanje kose, masna koža te akne [3]. Iako se policistični jajnici mogu otkriti kod približno 20 % žena, ne moraju uvijek biti povezani s ovim simptomima PCOS-a što može odgoditi dijagnozu sindroma a time i liječenje. PCOS je odgovoran za 75 % svih slučajeva anovulacijske neplodnosti, prisutan je kod 90 % žena s oligomenorejom, više od 90 % onih s hirsutizmom, i preko 80 % žena s trajnim aknama [6].

Etiologija sindroma nije jasna, ali je utvrđena pojava abnormalnosti metabolizma spolnih hormona (androgena i estrogena) [7]. Već dugi niz godina ginekolozi i endokrinolozi pokušavaju odgonetnuti uzroke PCOS-a. Ovaj reprodukcijsko-metabolički poremećaj uključuje disfunkcije više tjelesnih sustava. Iako je osnovni problem povezan s jajnicima, na njega utječu neuroendokrinološki poremećaji, povišene razine androgena, hiperinzulinemija i pretilost. Kronična anovulacija, koja dovodi do manjka progesterona, smanjuje aktivnost dopamina u hipotalamusu. To, zajedno s povišenim razinama androgena, narušava negativnu povratnu spregu između hormona jajnika i gonadotropin-oslobađajućeg hormona, GnRH-a (engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone*). Ova promjena utječe na izlučivanje GnRH-a, što rezultira povećanjem razine luteinizirajućeg hormona (LH), uz poremećaje u frekvenciji i amplitudi njegovog lučenja. U isto vrijeme, razine folikulostimulirajućeg hormona (FSH) često ostaju unutar normalnih granica. Promijenjena sekrecije LH-a djeluje na teka-stanice jajnika, osobito na enzime uključene u steroidogenezu, stoga nastupa povećana proizvodnja androgena u

jajnicima i anovulacija. Kao rezultat toga, policistični jajnik karakterizira veći broj malih antralnih folikula nego normalni jajnik, što mu daje specifičan izgled. Važno je napomenuti da su povišene razine LH češće kod žena s normalnom tjelesnom masom, dok pretile žene obično imaju niže razine LH i više razine androgena. Većina pacijentica s ovim sindromom ima povišene razine LH, a gotovo sve imaju povišen omjer LH/FSH [8]. Ovaj sindrom utječe na mnoge tjelesne sustave i može uzrokovati različite zdravstvene probleme, primjerice poremećaje menstrualnog ciklusa i metabolički sindrom. U oboljelih od PCOS-a utvrđen je povećan rizik za razvoj dijabetesa tipa 2, a još uvijek se vode rasprave o mogućem povećanom riziku za kardiovaskularne bolesti [6].

Za dijagnozu PCOS-a ključna su tri stanja: hiperandrogenizam, kronična anovulacija i prisutnost policističnih jajnika dokazanih ultrazvučnim pregledom (Slika 1.) [1]. Prema Roterdamskom konsenzusu iz 2003. godine, za točnu dijagnozu PCOS-a potrebna su dva od spomenuta tri kriterija. Osim toga, za pravilnu dijagnostiku neophodno je isključiti sva druga stanja i bolesti sa sličnim simptomima (ciste na jajnicima, između ostalog), jer sam policističan izgled jajnika nije dovoljan za potvrdu dijagnoze PCOS-a [9].



Slika 1. Izgled a) zdravog i b) policističnog jajnika [10]

Iako točan uzrok PCOS-a još uvijek nije poznat, istraživanja ukazuju na snažnu genetsku predispoziciju, osim koje veliki značaj mogu imati i čimbenici poput okolišnih čimbenika i životnih navika ili oboje [1]. Na genetsku osnovu za razvoj PCOS-a upućuje visoki stupanj učestalosti ovog sindroma među članovima uže obitelji (od kojih i muški rođaci mogu patiti od IR-a, debljine, dijabetesa ili kardiovaskularnih bolesti). Međutim, točan način nasljeđivanja još uvijek nije poznat [11].

Razvoj PCOS-a povezan je sa socio-ekonomskim statusom i nezdravim načinom života, uključujući pušenje, nezdravu prehranu i tjelesnu neaktivnost [12]. Pretilost također predstavlja značajan rizični čimbenik za razvoj PCOS-a [13] te se smatra da je pretilost povezana s PCOS-om u 38-88 % slučajeva. Nezdrave prehrambene navike (visokokalorična prehrana bogata rafiniranim ugljikohidratima i zasićenim masnoćama, obilne porcije) i nedostak fizičke aktivnosti (tzv. sjedilački način života), doprinose nastanku i pogoršavanju pretilosti. Veliki problem predstavlja visceralno masno tkivo jer može biti metabolički aktivno. U tom slučaju, ono doprinosi razvoju i pogoršavanju simptoma PCOS-a, primjerice u slučaju IR-a, hiperandrogenizma i nepravilnog ciklusa [14].

Još jedan od ključnih etioloških čimbenika su endokrini disruptori, EDC (engl. *Endocrine disrupting chemicals*), prirodni ili sintetski spojevi koji su široko rasprostranjeni u svakodnevnom životu. Ovi spojevi ometaju pravilno funkcioniranje endokrinog sustava što dovodi do niza štetnih učinaka na zdravlje ljudi i životinja. Naime, ovi spojevi simuliraju djelovanje hormona, ometaju učinak pravih hormona, utječu na njihov metabolizam i dr. [14]. Poznatiji EDC spojevi su bisfenoli, parabeni i triloksan, a nalaze se u nekoliko proizvoda koji se svakodnevno koriste. Na primjer, 2,2-bis-(4-hidoksifenol)propan ili bisfenol A, BPA (engl. *Bisphenol A*), koristi se za proizvodnju plastike pa je glavna izloženost BPA-u posljedica konzumacije kontaminirane hrane i pića iz plastične ambalaže [15]. BPA je identificiran kao ksenoestrogen zbog njegove sposobnosti da remeti funkcioniranje endokrinog sustava oponašajući prirodni estrogen [16].

Rashidi i sur. (2017) utvrdili su da je razina BPA u žena s PCOS-om značajno viša u odnosu na žene bez PCOS-a. Cilj istraživanja bio je potvrditi povezanost između koncentracija BPA u mokraći, kao endokrinog disruptora, i PCOS-a. U istraživanju je sudjelovala 51 ispitanica s PCOS-om. Ukupni BPA u mokraći mjerio se metodom visokoučinkovite tekućinske kromatografije, HPLC (engl. *High-performance liquid chromatography*). Usporedba razine BPA između dviju grupa pokazala je značajno višu razinu u grupi s PCOS-om u usporedbi s kontrolnom grupom ($3,34 \pm 2,63$ naspram $1,43 \pm 1,57$ ng/mL). Rezultati ove studije ukazuju da BPA moguće ima određenu ulogu u patogenezi PCOS-a [17].

Kawa i sur. (2019) također sugeriraju kako BPA kao endokrini disruptor igra važnu ulogu u patogenezi PCOS-a te doprinosi razvoju i fenotipu PCOS-a. U studiju je bilo uključeno ukupno 49 žena s PCOS-om i 39 zdravih žena. Procijenjene su razine BPA u serumu i ispitana je njihova korelacija s metaboličkim i hematološkim parametrima. Žene s PCOS-om pokazale su više razine BPA u usporedbi sa zdravim ženama ($26,4 \pm 14,9$ naspram $18,95 \pm 8,88$ ng/mL). Utvrđena je značajna povezanost kliničkih obilježja kao što su indeks tjelesne mase, BMI (engl.

Body Mass Index), opseg struka i omjer struk-bokovi s BPA. Razine BPA također su bile snažno povezane s razinama testosterona i biokemijskim abnormalnostima koje opisuju PCOS (koncentracija glukoze u krvi, ukupni kolesterol, trigliceridi, inzulin natašte i sl.) [18].

Terapijske mjere za PCOS uključuju promjenu životnog stila, upotrebu lijekova i kirurške zahvate. Cilj terapije je ublažiti simptome (problemi s kosom i kožom), smanjiti IR i hiperandrogenizam te uspostaviti plodnost. Izbor terapije ovisi o težini simptoma i specifičnih ciljeva koji se žele postići [19]. Pri tome, upotreba lijekova može imati važnu ulogu, iako se većina lijekova koji se koriste za tretman PCOS-a primjenjuje izvan odobrene indikacije. Naime, trenutno Uprava za hranu i lijekove, FDA (engl. *Food and Drug Administration*), i Europska agencija za lijekove, EMA (engl. *European Medicines Agency*), nisu odobrile specifične lijekove za PCOS, tako da univerzalna farmakološka terapija PCOS-a ne postoji [20]. S obzirom na to da je PCOS poremećaj koji karakteriziraju brojni različiti simptomi, liječenje gotovo uvijek uključuje politerapiju [21]. Općenito su metformin, spironolakton, eflornitin i oralni kontraceptivi, unatoč njihovim brojnim nuspojavama, najčešći lijekovi koji se koriste za liječenje PCOS-a [22]. Danas je liječenje PCOS-a sve više usmjereno na uključivanje prirodnih preparata [23].

2.2. Ljekovito bilje i njegov potencijal u terapiji sindroma policističnih jajnika

Ljekovito bilje i njihovi pripravci predstavljaju najstariji način pokušaja liječenja različitih bolesti. Stoga ljekovito bilje ima široku primjenu u očuvanju zdravlja te liječenju raznih bolesti i tegoba. Ljekovito bilje može se preraditi i uzimati na razne načine te u različitim oblicima kao što su čajevi, tinkture, sirupi, eterična ulja, masti, kreme, kapsule, tablete itd. [24]. Danas čak dvije trećine svjetske populacije koristi ljekovito bilje kao glavno sredstvo za liječenje. U svijetu je poznato oko 20 000 ljekovitih biljaka, od kojih je oko 1 100 vrsta detaljno istraženo, dok se od oko 250 biljnih vrsta dobivaju ključni sastojci za proizvodnju modernih lijekova s biljnim aktivnim tvarima [25].

Za liječenje PCOS-a koriste se razne kombinacije lijekova koji imaju mnoge nedostatke i nuspojave. Na primjer, lijek koji se propisuje za izazivanje ovulacije je klomifen citrat. Klomifen citrat se povezuje s nuspojavama kao što su nelagoda u dojčkama, nadutost u trbuhu, mučnina i povraćanje, glavobolja, gubitak kose te poremećaj vida. Smatra se da njegovi antiestrogeni učinci na endometriju i cervikalnu sluz dovode do niske stope začeća od 20 %. Zbog različitih nuspojava lijekova, biljni pripravci s minimalnim ili nikakvim nuspojavama postaju sve popularniji. Komplementarne i alternativne metode, poput biljnih pripravaka i akupunkture mogu pomoći u ublažavanju simptoma i liječenju PCOS-a. Kwon i sur. (2020) sumirali su rezultate 27 studija koje uključuju 22 različite biljke te su utvrdili da ljekovito bilje i njihovi pripravci mogu pomoći u normalizaciji ženskih spolnih hormona, smanjiti koncentraciju muških spolnih hormona, oporaviti i stabilizirati menstrualni ciklus, smanjiti IR i poboljšati metabolizam lipida. Mehanizmi djelovanja biljaka na PCOS povezani su s njihovim protuupalnim svojstvima, smanjenjem oksidacijskog stresa, inhibicijom autofagije i/ili apoptoze te snižavanjem razine faktora rasta živaca, NGF (engl. *Nerve growth factor*), u jajnicima [5].

Iako ne postoji dovoljno dokaza za liječenje PCOS-a biljnim preparatima, oni se mogu smatrati obećavajućim resursima u razvoju učinkovitih terapijskih sredstva za PCOS [5]. Naime, biljke se mogu koristiti duže vrijeme s manje nuspojava u odnosu na lijekove, što je ključno jer PCOS zahtijeva dugotrajno (doživotno) liječenje. Osim toga, istraživanja (od kojih su neka prikazana u ovom radu) pokazuju da je ljekovito bilje učinkovito u liječenju čimbenika koji doprinose PCOS-u, olakšava simptome PCOS-a te jača imunološki sustav. Ono se može kombinirati s prehranom i planom vježbanja prilagođenima PCOS-u [26]. Manouchehri i sur. (2023) daju pregled biljaka (Aloe vera, kamilica, cimet, ginseng, konopljika, komorač, sladić, lan) ispitanih u citiranim istraživanjima koje su pokazale da biljni lijekovi mogu poboljšati

simptome PCOS-a uz minimalne nuspojave, ali s duljim trajanjem liječenja. Na primjer, Aloe vera i kamilica pokazuju pozitivan učinak na PCOS tako što poboljšavaju plodnost povećanjem broja folikula u jajnicima. Također je pokazano da sladić, ginseng i cimet poboljšavaju štetne učinke dijabetesa uzrokovanog PCOS-om snižavanjem razine lipida i glukoze u krvi. Komorač je učinkovit u promjeni parametara endometrijskog tkiva kod PCOS-a smanjenjem razine estrogena i hiperplazije [27].

U nastavku rada dan je osnovni opis odabranih biljaka, *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Curcuma longa* L., *Cinnamomum*, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Oenothera biennis* L, te su istraženi njihovi aktivni spojevi i djelovanje na PCOS, što je potkrijepljeno odgovarajućim istraživanjima.

2.2.1. *Aloe vera* (L.) Burm. f.

Aloe vera (L.) Burm. f. (Slika 2.) je ljekovita biljka koja pripada porodici Asparagaceae te ima brojne sinonime, primjerice *A. barbadensis* Mill. [28]. Ova biljka pripada rodu *Aloe*, čiji naziv potječe od arapske riječi „*alloeh*“ što znači sjajan, dok riječ „*vera*“ u prijevodu znači pravi. Uzgaja se diljem svijeta te se kao ljekovita biljka najviše koristi u Indiji, Kini i Egiptu. Danas je važna za mnoga područja, posebno za farmaceutsku i kozmetičku industriju [29].

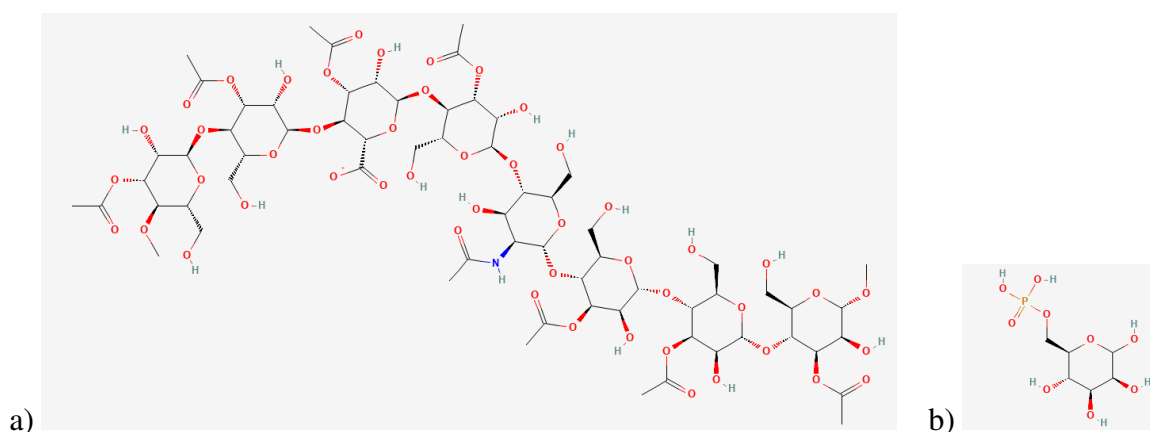


Slika 2. Izgled lista biljke *A. vera* (L.) Burm. f. [30]

Ova biljka sadrži brojne bioaktivne tvari poput antrakinona, naftalenona, aloenina, krizofanola te različite vrste polisaharida, proteina, organskih kiselina itd. Stoga ne čudi da ima brojne pozitivne utjecaje na zdravlje, kao što su antimikrobno, antikancerogeno, antivirusno, antioksidacijsko i protuupalno djelovanje. Uz to, djeluje pozitivno na kožu i pomaže kod zacjeljivanja rana. Za njezinu učinkovitost i pomoć kod terapije PCOS-a i poremećaja uzrokovanih PCOS-om odgovorno je nekoliko bioaktivnih fitokemikalija, primjerice barbaloin,

aloe-emodin-9-antron, isobarbaloin, antron-*C*-glikozidi, kromoni, fitosteroli, aloin, antron, aloe emodin, aloetinska kiselina, kolin, kolin salicilat itd. [29].

Quispe i sur. (2018) analizirali su kemijski sastav Aloe u četiri različita dijela biljke (kora, cvijet, gel i korijen), biljka je uzorkovana na području Pica Oasis (Tarapac, Čile). Identificirano je dvadeset i pet fenolnih spojeva, uključujući cimetne kiseline i njihove derivate, kromone, antracenske spojeve i derivate te nekoliko *C*-flavonoida (orientin, izoviteksin), među ostalima. Gel Aloe vere uglavnom se sastoji od vode (> 98 %) i polisaharida, uključujući pektine, celulozu, hemicelulozu, glukomannan i acemannan (Slika 3. a)), formiran od dužeg lanca acetilirane manoze. U gelu je također identificiran spoj manoz-6-fosfat koji je pokazao ljekovita svojstva za zacjeljivanje rana (Slika 3. b)). Osim toga, neki glikoproteini prisutni u gelu Aloe vere imaju antitumorska i antiulkusna svojstva te mogu povećati proliferaciju normalnih stanica kože [31].



Slika 3. Struktura a) acemannana i b) manoz-6-fosfata [32]

Sok Aloe je gorki žuti eksudat iz pericikličkih tubula u vanjskoj koži lista. Glavne aktivne komponente soka su hidroksiantracenski derivati, koji čine 15-40 % ukupnih komponenti, a među njima su i antrakinonski glikozidi aloin A i B, zajedno s Aloe emodinom. Cvjetovi nisu previše istraživani, no zbog prisutnosti nekoliko fenolnih spojeva kao što su kavena kiselina, klorogena kiselina i ferulična kiselina mogu biti primjenjivani u fitoterapijske svrhe. U korijenu su također identificirani neki fenolni spojevi, uključujući naftokinone i antrakinone [31].

Sok Aloe vere može imati povoljan učinak na sintezu estrogena zbog svojih fitoestrogenih komponenti kao što je β -sitosterol te može povećati razinu estrogena, što su ispitali Poorfarid i sur. (2013). Ispitivan je učinak soka Aloe vere na razine progesterona, estrogena i gonadotropina u 40 ženki štakora podjeljenih u pet grupa: kontrolnu, placebo i tri grupe koje su

primale hidroalkoholni ekstrakt Aloe vere (50, 100 i 200 mg/kg) tijekom 10 dana. Rezultati nisu pokazali značajnu razliku u koncentracijama gonadotropina u eksperimentalnim grupama koje su primale ekstrakt u usporedbi s kontrolnom grupom. Međutim, utvrđeno je da sve tri doze Aloe vere smanjuju koncentraciju progesterona i LH u serumu. Osim toga, koncentracije estrogena su se značajno povećale u eksperimentalnim skupinama koje su primale 100 i 200 mg/kg Aloe vere [33].

Gel Aloe vere također djeluje pozitivno na jajnike jer ima učinke slične estrogenu i FSH-u. Kosif i Aktas (2009) utvrdili su da Aloe vera povećava broj sekundarnih folikula, smanjuje njihove dimenzije te povećava vaskulariziranost jajnika, što su sve učinci slični učincima FSH. Za ovu svrhu korišten je gel Aloe vere te su proučavane tri grupe trudnih ženki Wistar albino štakora. Grupa 1 je primala 25 mg (140 mg/kg) Aloe vere dnevno, i to oralno i putem sonde. Gel Aloe vere je bio sadržan u kapsulama s 500 mg sojinog ulja, stoga je Grupa 2 primala 500 mg sojinog ulja. Grupa 3 je bila kontrolna grupa. Ispitivanje je trajalo 20 dana, odnosno do poroda. U grupi 1 primjećen je značajan porast vaskularizacije i hiperemija jajnika. U jajnicima su se dogodile promjene u broju primarnih folikula, povećanje broja sekundarnih folikula i smanjenje promjera sekundarnih folikula [34].

Maharjan i sur. (2010) su ispitali utjecaj gela Aloe vere na modelu PCOS štakora i utvrdili da gel ima potencijalnu učinkovitost u prevenciji i održavanju PCOS-a. U istraživanju su petomjesečne ženke štakora tretirane letrozolom, nesteroidnim inhibitorom aromataze (važan enzim u biosintezi androgena). Letrozol stvara model PCOS-a koji u mnogim aspektima oponaša ljudski PCOS. On inhibira pretvaranje androgena u estrogen, čime imitira simptome PCOS-a kao što su hiperandrogenizam, poremećaj estrusnog ciklusa, povećana tjelesna masa i masa reproduktivnih organa. Dolazi do hormonske neravnoteže, povišene konc. androgena u serumu, viška androgena unutar jajnika što rezultira formiranjem policističnih jajnika. Upotreba letrozola je povezana s hiperglikemijom i hiperlipidemijom, a obje su povezane s metaboličkim sindromom. PCOS izazvan letrozolom povezan je s peroksidacijom lipida, oslabljenim staničnim antioksidacijskim kapacitetom, upalom i nižim razinama adiponektina (peptidni hormon koji sudjeluje u regulaciji metabolizma lipida i ugljikohidrata). U ovom istraživanju, pola životinja tretiranih letrozolom oralno je hranjeno gelom Aloe vere (1 mL dnevno tijekom 45 dana). Rezultati su pokazali da korištenje letrozola s Aloe vera gelom može spriječiti razvoj PCOS fenotipa. Skupini koja je koristila kombinaciju letrozola i Aloe vere gela, je obnovljena cikličnost estrusa, osjetljivost na glukozu i steroidogena aktivnost. Vraćanje cikličnosti estrusa u normalu nakon korištenja gela može se pripisati fitokemijskim komponentama prisutnim u biljci koje održavaju status steroida, omogućujući ponovno postizanje statusa plodnosti.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je gel Aloe vere bogat fitosterolima i polifenolima koji bi mogli biti aktivni sastojci u kontroli hiperglikemijskih stanja i mijenjanju steroidogeneze. Pretpostavlja se da te komponente djeluju na različite korake enzimatskih kaskada (steroidogenih enzima), vraćajući njihovu aktivnost u normalu [35].

Hemayatkah-Jahromi i Rahmanian-Koushkaki (2016) ispitivali su učinak hidroalkoholnog ekstrakta Aloe vere na liječenje PCOS-a kod štakora. Životinje su bile raspoređene u pet grupa: kontrolnu grupu, grupu s PCOS-om (kojoj je intramuskularno davano 4 mg/kg estradiol valerata) te tri terapijske grupe (1, 2, 3) koje su primale dnevne doze ekstrakta Aloe vere (100, 200 i 400 mg/kg) intraperitonealno, uz 4 mg/kg estradiol valerata. U grupi s PCOS-om zabilježen je porast koncentracije estrogena u odnosu na kontrolnu grupu, dok su terapijske grupe 2 i 3 pokazale značajno smanjenje ove koncentracije. Također, koncentracija progesterona bila je značajno smanjena u grupi s PCOS-om i svim terapijskim grupama u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati ovog istraživanja pokazuju pozitivne učinke hidroalkoholnog ekstrakta Aloe vere na plodnost i poboljšanje simptoma PCOS-a [36].

Radha i sur. (2014) ispitivali su učinak gela Aloe vere (u ovisnosti o dozi) na modelu štakora. Odrasle ženke štakora tretirane su oralno letrozolom (0,5 mg/kg) tijekom 21 dan za razvoj PCOS-a. Kod štakora kod kojih je razvijen PCOS vidljiva je promjena u cikličnosti estrusa te promjena u razinama hormona. Životinje oboljele od PCOS-a podijeljene su u dvije skupine – kontrolnu skupinu i skupinu koja je primala Aloe vera gel. Liječenje gelom Aloe vere provodilo se 60 dana u dozama od 5, 10 i 15 mg. Štakori koji nisu bili tretirani s gelom Aloe vere pokazali su značajno povećanje tjelesne mase u odnosu na skupine tretirane gelom. Štakori tretirani gelom Aloe vere pokazali su redovitu cikličnost estrusa u svima dozama u odnosu na kontrolnu skupinu. Histološki pregledi jajnika štakora pozitivnih na PCOS pokazuju male ciste prisutne u folikulima u usporedbi s normalnim jajnikom, no gel Aloe vere je uzrokovao promjenu u strukturi jajnika. Aloe vera u visokoj dozi tijekom duljeg razdoblja uzrokuje smanjenje atretičnih folikula i vraćanje jajnika u normalno stanje u usporedbi s jajnikom štakora s PCOS-om. Razina inzulina bila je visoka kod netretiranih štakora s PCOS-om u usporedbi s neoboljelim štakorima, dok su štakori s PCOS-om tretirani Aloe verom pokazali značajno smanjenje razine inzulina u svim skupinama. Štakori s PCOS-om pokazali su IR, dok je tretman Aloe verom smanjio IR. Što se tiče razine steroidnih hormona, razina testosterona bila je povišena kod štakora s PCOS-om. Tretman Aloe verom dozom od 5 mg nije pokazao značajnu promjenu u razini testosterona, dok se kod doza 10 i 15 mg značajno smanjila razina testosterona (do normalnih razina). Ostali steroidni hormoni, progesteron i estradiol, nisu pokazali značajne promjene kod štakora tretiranih s Aloe verom. Rezultati istraživanja upućuju

na ovisnost učinkovitosti Aloe vera gela o dozi. Doza od 10 mg gela Aloe vere tijekom 60 dana pokazuje učinkovitost kod tretiranja štakora s PCOS-om, dok manja doza od 5 mg nije pokazala značajnije promjene u steroidnom statusu. S druge strane, doza od 15 mg pokazivala je sličan učinak kao i doza od 10 mg [37].

Smatra se da je Aloe vera gel dobro sredstvo za tretman PCOS-a prije začeća. Radha i Laxmipriya (2016) proveli su istraživanje na modelu štakora. Sindrom je induciran pomoću letrozola i tretiran gelom Aloe vere 2 mjeseca (10 mg dnevno), nakon čega je uslijedila indukcija trudnoće. Različite biokemijske promjene zapažene su u kasnom razdoblju gestacije, tj. 18. do 20. dan, kada su kod PCOS štakora primijećene resorpcije i usporeni rast fetusa u usporedbi s kontrolnom skupinom. Štakori koji su primali gel Aloe vere pokazali su povećanje broja potomstva i poboljšanje postotka plodnosti u usporedbi s PCOS skupinom. Skupina koja je tretirana Aloe verom pokazala je zaštitni učinak protiv letrozola i poboljšanje indeksa plodnosti tijekom gestacijskog razdoblja u usporedbi s PCOS skupinom. Međutim, skupina koja je primala metformin pokazala je manji broj razvijenih fetusa uz nekoliko resorpcija. Histološki pregledi jajnika štakora s PCOS-om pokazali su prisutnost višestrukih perifernih cista u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je imala zdrave rastuće folikule. Liječenje Aloe verom omogućilo je normalan razvoj folikula, značajno smanjenje atretičnih folikula te povratak strukture i funkcije jajnika u normalno stanje u usporedbi s štakorima s PCOS-om. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je reproduktivna aktivnost poboljšana kod štakora s PCOS-om nakon liječenja Aloe verom, što sugerira da je Aloe vera imala zaštitni učinak. Gel Aloe vere je također promijenio steroidni status jajnika i posteljice modifikacijom ekspresije steroidogene akutne regulacije, receptora za luteinizirajući hormon, receptora za androgen i aromataze, što bi se moglo povezati s promjenom hormonskog profila važnih steroida [38].

Bhoye i sur. (2021) ispitivali su učinak gela Aloe vere i čaja od mente na PCOS kod štakora. Kako bi se razvio PCOS kod štakora, odrasle ženke Wistar štakora tretirane su oralno letrozolom u dozi od 1 mg/kg dnevno tijekom 21 dan. Podijeljeni su u pet skupina: skupina T1 koje je sadržavala šest PCOS pozitivnih štakora, skupina T2 primala je klomifen citrat u dozi od 1 mg/kg kao referentni standardni lijek, skupina T3 primala je Aloe vera gel 1 mL dnevno, skupina T4 primala je čaj od mente, dok je skupina T5 primala kombinaciju Aloe vera gela i čaja od mente. Liječenje je trajalo 30 dana. Tijekom indukcije PCOS-a sve skupine pokazale su povećanje tjelesne mase, no nakon tretmana kod T2, T3 i T4 došlo je do smanjenja gubitka tjelesne mase, dok su najznačajniji rezultati vidljivi kod T5 skupine. Utvrđeno je da je skupina T2, tretirana klomifen citratom, i skupina T5, tretirana kombinacijom Aloe vera gela i čaja od mente, uspjela vratiti normalan estrusni ciklus u posljednjem tjednu razdoblja liječenja. Skupina

tretirana Aloe vera gelom nije imala značajne promjene u vraćanju normalnog ciklusa. Smatra se da je to zbog toga što je u ovoj studiji tretman trajao 30 dana, dok je kod studije koju su provodili Mahajan i sur.(2010) tretman trajao 45 dana i došlo je do obnove cikličnosti estrusa. Rezultati studije pokazuju da kombinirano liječenje gelom Aloe vere i čajem od mente daje najkorisnije učinke (od ispitanih) vraćanjem strukture jajnika, hormonskih razina te cikličnosti estrusa [39].

2.2.2. *Curcuma longa* L.

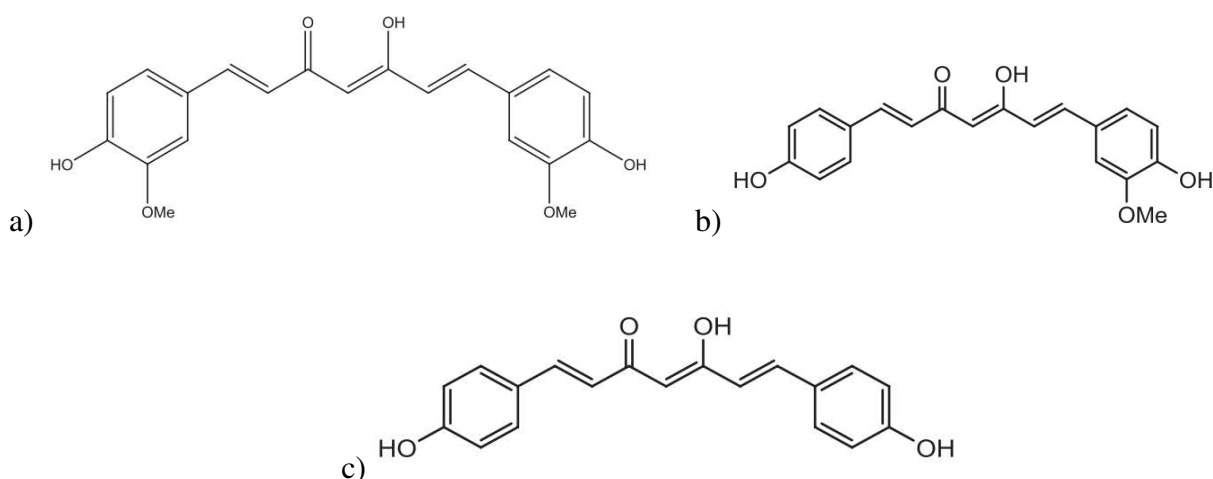
Curcuma longa L. (Slika 4.) je višegodišnja zeljasta biljka koja pripada porodici đumbira (Zingiberaceae), poznata kao i kurkuma. Poznato je oko 70 vrsta ljekovitog bilja roda kurkume s raznim terapijskim učincima koje se koristi u tradicionalnoj medicini, kao konzervansi za hranu, kao boje i kao prehrambeni začini. *C. longa* L. rasprostranjena je u južnoj Aziji, Indoneziji i Indiji, a uglavnom se uzgaja u južnoj Indiji. Može narasti do visine 1 m, ima široke kopljaste listove koji obično narastu oko 70 cm dužine te žute cvjetove skupljene u cvatove koji rastu u srednjem dijelu biljke. Predmet je istraživanja kojima se ispituje farmakološko djelovanje i značaj ove biljke u terapiji Alzheimerove bolesti, dijabetesa, artritisa, bolesti jetre i bubrega, kardiovaskularnih bolesti te mnogih vrsta raka [40].



Slika 4. Prikaz osnovnih dijelova biljke *C. longa* L. [41]

Utvrđeno je da ova ljekovita biljka ima značajno antioksidacijsko, antifungalno, antibakterijsko, antivirusno, antiparazitsko, analgetsko i protuupalno djelovanje. U terapijske svrhe, ali i ako začini, konzervansi i pigment, koristi se rizom koji se kuha, osuši i dobije se kurkuma prah. Prah je žute boje što je posljedica prisutnosti glavnog sastojka kurkume,

kurkumina [40]. Uz kurkumin u kurkumi su prisutna još tri kurkuminoida, dimetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin i nedavno otkriveni ciklokurkumin. Komercijalni kurkumin mješavina je kurkuminoida koja sadrži 77 % kurkumina, 18 % dimetoksikurkumina i 3 % bisdemetoksikurkumina (Slika 5). Kurkuma prah koristi se kao vanjski antiseptik. Kurkumin se koristi kao dodatak prehrani (kapsule, tablete) te se nalazi u sapunima, energetskim pićima i u kozmetičkim preparatima [42].



Slika 5. Glavne komponente kurkume: a) kurkumin, b) dimetoksikurkumin i c) bisdemetoksikurkumin [42]

Kurkumin je glavni polifenolni kurkuminoid izveden iz rizoma kurkume [42]. Netopljiv je u vodi te je stabilan pri kiselim pH vrijednostima, npr. u želucu. U zadnje vrijeme kurkumin je naveliko proučavan i prihvaćen zbog širokog spektra ljekovitih svojstava. Posjeduje antitumorska, antioksidacijska i protuupalna svojstva te se proučava njegov značaj za prevenciju raka. Stoga ima široku primjenu u tretmanu različitih vrsta bolesti (npr. dijabetes, alergije, artritis te mnoga kronična i upalna stanja), no zbog niske bioraspodivnosti njegova upotreba je ograničena [40]. Mehanizam terapijskog djelovanja kurkumina temelji se na inhibiciji nekoliko staničnih signalnih putova, imunomodulaciji, učincima na enzime kao što su ciklooksigenaza i glutation-transferaza te učincima na angiogenezu i metastaze [43]. Osim navedenih, kurkuma sadrži druge sastojke kao što su hlapljiva ulja, proteini, šećeri i smole, no, dokazano je da je za terapijski učinak biljke odgovoran kurkumin [42].

Kurkumin ima blagotvorne učinke na reproduktivne poremećaje kod žena kao što su PCOS, bolesti jajnika i endometrioza. Smanjuje hiperglikemiju, hiperlipidemiju,

hiperandrogenizam i IR kod različitih stanja, uključujući PCOS [22]. Jamilian i sur. (2020) su ispitali učinak kurkumina na tjelesnu masu, kontrolu glikemije i serumskih lipida kod žena koje pate od PCOS-a. Kliničko ispitivanje provedeno je na 60 ispitanica s PCOS-om, u dobi od 18 do 40 godina. Pacijentice su nasumično raspoređene da uzimaju 500 mg kurkumina dnevno (30) i placebo (30) tijekom 12 tjedana. Rezultati istraživanja pokazali su značajno smanjenje mase kod skupine koja je uzimala kurkumin. Također, u usporedbi s placebo skupinom, kurkumin je značajno smanjio razinu glukoze u krvi i inzulina te povećao inzulinsku osjetljivost. Osim toga, uzimanje kurkumina značajno je smanjilo koncentraciju LDL kolesterola, LDL (engl. *Low-density lipoprotein*), a povećalo koncentraciju HDL kolesterola, HDL (engl. *High-density lipoprotein*) [44].

Tufekci i Kaplan (2022) utvrdili su zaštitni učinak kurkumina na strukturu jajnika i folikulogenezu, osobito kod razvoja dijabetesa ili u kasnijim fazama bolesti. Istraživanje je provedeno na 56 ženki Wistar albino štakora u dobi od 12 tjedana koje su podijeljene u 7 skupina. U kontrolnoj skupini nije primijenjen nikakav tretman. Placebo skupina dobila je 5 mL/kg kukuruznog ulja, a skupina liječena kurkuminom 30 mg/kg kurkumina. U skupinama s dijabetes melitusom, DM (engl. *Diabetes Mellitus*), dijabetes je induciran jednom intraperitonealnom dozom od 50 mg/kg streptozotocina. Skupine s DM-om primale su 30 mg/kg kurkumina nakon 7 dana ili 21 dan ili zajedno s injekcijom streptozotocina. Utvrđeno je da su se broj folikula i volumen žutog tijela, krvnih žila, masa gonada u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, koncentracija FSH i superoksid dismutaze značajno smanjili u štakora s DM-om, a došlo je i do povećanja tjelesne mase, volumena vezivnog tkiva i aktivnosti katalaze. Liječenje kurkuminom imalo je zaštitni učinak na broj primarnih folikula te na broj antralnih folikula. Kurkumin je također pokazao pozitivne učinke na aktivnost katalaze, koncentraciju superoksid dismutaze, razinu glukoze u krvi, volumen žutog tijela, vezivno tkivo i krve žile te je poboljšao razine FSH. Ovi rezultati upućuju na pozitivan učinak kurkumina na strukturu jajnika i formiranje folikula [45].

Provedeno je istraživanje učinka kurkumina na metaboličke pokazatelje i razinu androgena te na karakteristike menstruacije i hirsutizam. Ghanbarzadeh-Ghashti i sur. (2023) proveli su trostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano ispitivanje na ženama s PCOS-om. Pacijentice su bile raspoređene u dvije skupine. Jedna skupina dobivala je tretman od dvije tablete kurkumina od 500 mg dnevno tijekom dvanaest tjedana, dok je kontrolna skupina dobivala placebo. Prema rezultatima studije, primjena kurkumina dovela je do smanjenja razine šećera u krvi natašte, ali nije imala značajan utjecaj na druge metaboličke pokazatelje kao što su trigliceridi, kolesterol, inzulin i testosteron, ni hirsutizam. Što se tiče učestalosti amenoreje i

oligomenoreje, brojke u skupini s kurkuminom bile su značajno niže nego u placebo skupini, no nije bilo značajne razlike između skupina u pogledu trajanja menstruacije [46].

Zahrobi i sur. (2023) proveli su istraživanje učinka kombinacije Dijetalnog pristupa zaustavljanju hipertenzije, DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), i kurkumina na glikemijske parametre kod žena s PCOS-om normalne i prekomjerne tjelesne mase koje se podvrgavaju postupku *in vitro* oplodnje. U ovoj studiji sudjelovalo je 104 neplodnih žena podijeljenih u četiri skupine obzirom na uvjete liječenja i BMI. Tijekom 12 tjedana, dobivale su 500 mg kurkumina dvaput dnevno ili placebo, zajedno s DASH dijetom ili standardnom prehranom, temeljeno na sastavu makronutrijenata (52 % ugljikohidrata, 18 % proteina i 30 % ukupnih masti). Rezultati ove studije pokazali su da 12-tjedna DASH dijeta nema značajan učinak na glikemijske parametre, ali istovremena primjena kurkumina (ukupno 1000 mg/dan) može značajno smanjiti razinu inzulina. Također, IR se značajno smanjila. Ovom studijom pokazano je da kombinirana primjena kurkumina i DASH dijetete ima značajan učinak na razinu inzulina [47].

Shah i Shrivastava (2022) pokazali su terapijski učinak ekstrakta kurkume u liječenju PCOS-a. Provedeno je istraživanje na štakorima, gdje su napravljeni različiti modeli s PCOS-om izazvanim letrozolom, kako bi se ispitaio učinak ekstrakta kurkume u liječenju PCOS-a te se njegova učinkovitost usporedila s metforminom. Za istraživanje su bile potrebne 24 odrasle ženke Swiss Albino miša podijeljene u 4 skupine. Prva skupina je bila normalna kontrolna skupina, druga neliječeni PCOS, treća je liječenje PCOS-a pomoću kurkume i četvrta je liječenje PCOS-a pomoću metformina. Kako bi se inducirao PCOS, štakori su dobivali letrozol oralno tijekom 21 dana nakon čega su podijeljeni u tri skupine – neliječeni PCOS, PCOS + ekstrakt kurkume (175 mg/kg) i PCOS + metformin (150 mg/kg). Određenu terapiju su primali 30 dana. Rezultati su pokazali pozitivno djelovanje ekstrakta kurkume u ublažavanju endokrinih metaboličkih poremećaja povezanih s PCOS-om. Kod gotovo polovice pokusnih štakora došlo je do nakupljanja masnog tkiva u abdomenu i povećanja tjelesne mase u odnosu na kontrolnu skupinu. U usporedbi s kontrolnom skupinom, razine LH u serumu su bile više, dok su razine progesterona, estrogena i FSH bile značajno niže kod onih oboljelih od PCOS-a. Kod skupina liječenih kurkumom i metforminom, razina LH je pala, dok su razine progesterona značajno porasle, u odnosu na neliječenu skupinu. Nema nikakve značajne razlike kod liječenja kurkumom i metforminom. Kolesterol, glukoza i trigliceridi bili su značajno viši kod štakora s PCOS-om u odnosu na kontrolnu skupinu. Kod skupine liječene metforminom i kurkumom primijećen je značajan pad koncentracije glukoze u krvi u odnosu na neliječenu skupinu, isto kao i triglicerida i kolesterola. U usporedbi skupine koja je primala kurkumu sa skupinom koja

je primala metformin nema značajne razlike. U usporedbi s kontrolnom skupinom, štakori s PCOS-om imali su više razine interleukina 6 (IL-6) u plazmi. Uz oksidacijski stres, hiperglikemija i hiperinzulinemija stimuliraju upalnu signalizaciju, što objašnjava više razine IL-6 u slučaju PCOS-a. Nalazi ove studije pokazuju kako oksidacijski stres i upale mogu igrati ključnu ulogu kod osnovnih simptoma PCOS-a. Kod skupine tretirane ekstraktom kurkume i metforminom dolazi do značajnog pada razine IL-6. Kod životinja s PCOS-om uočeno je značajno smanjenje adiponektina u plazmi u usporedbi s kontrolnom skupinom, no on se značajno povećao kod skupine liječene ekstraktom kurkume. Ekstrakt kurkume pokazuje obećavajuće učinke u liječenju PCOS-a budući da poboljšava profil hormona i lipida, antioksidacijskog i glikemijskog statusa te morfologije jajnika. Navedeni učinci mogu se pripisati višestrukim farmakološkim djelovanjima kurkumina, koja uključuju regulaciju estrogena, antihiperlipidemička, antioksidacijska i hipoglikemijska svojstva, a sve to može pomoći kod regulacije PCOS-a i spriječiti disfunkciju stanica jajnika, poboljšati ovulaciju i plodnost [23].

Shannag i sur. (2024) ispitivali su potencijalne učinke kurkume na PCOS (na nekoliko hormonskih parametara), kao i na razinu šećera u krvi i morfologiju jajnika te ih usporedili s učinkom metformina. Istraživanje se provelo na šestotjednim ženjkama štakora kod kojih je PCOS induciran letrozolom. Životinje su podijeljene u pet skupina: prva skupina je kontrolna skupina, a skupine dva do pet su primale terapiju tijekom 20 dana: skupina 2 primala je otopinu metformina 500 mg/kg, skupina 3 primala je 100 mg/kg kurkumina otopljenog u maslinovom ulju kao oralne kapi, skupina 4 primala je kombinaciju 100 mg/kg kurkumina u oralnim kapima i 500 mg/kg metformina, dok je skupina 5 služila kao kontrolna skupina i primala 2 mL/kg oralnih kapi maslinovog ulja. Zanimljivo je da su u dobi od dvanaest tjedana, nakon različitih tretmana za PCOS, samo štakori tretirani kurkuminom imali značajno drugačiju masu u usporedbi s kontrolnim štakorima – pokazali su značajan porast tjelesne mase u usporedbi s kontrolnom skupinom i skupinom koja je dobivala kombinaciju kurkumina i metformina. Nakon tri tjedna injekcija letrozola, u dobi od devet tjedana, štakori su imali značajno povećanu koncentraciju testosterona te smanjenu koncentraciju progesterona. Metformin, kurkumin, njihova kombinacija, kao i maslinovo ulje rezultirali su smanjenjem koncentracije testosterona na vrijednost kontrolne skupine. U štakora tretiranih letrozolom uočeno je više folikularnih cisti različitih veličina s poremećenim normalnim folikularnim razvojem te nedostatak žutog tijela. Nalazi triju tretiranih skupina pokazali su povećan broj žutih tijela i antralnih folikula te smanjen broj subkapsularnih folikularnih cista. Rezultati ove studije pokazuju kako kurkumin ima potencijal ublažiti neke znakove PCOS-a djelujući jednako dobro kao i metformin [48].

Reddy i sur. (2016) također su ispitivali povoljan učinak kurkumina na PCOS izazvan letrozolom u ženki štakora. Studija se sastojala od 30 ženki albino Wistar štakora podijeljenih u pet skupina. Skupina 1 je bila kontrolna skupina, skupina 2 je skupina s induciranim PCOS-om, skupina 3 je bila standardna skupina, a skupine 4 i 5 su bile tretirane kurkuminom. Za indukciju PCOS-a letrozol je primjenjivan peroralno tijekom 21 dan. Standardna skupina je primjenjivala klomifen citrat u dozi od 1 mg/kg, a terapijske skupine 4 i 5 dobivale su kurkumin u dozi od 100 mg/kg (niska doza) te 200 mg/kg (visoka doza) peroralno tijekom 15 dana. Primjena letrozola dovela je do značajnog smanjenja mase maternice u usporedbi s kontrolnom skupinom. Primjena niske i visoke doze kurkumina značajno je spriječila smanjenje mase maternice. Razine testosterona u serumu značajno su se povećale u skupini s induciranim PCOS-om, dok su se razine progesterona i estradiola značajno smanjile u usporedbi s kontrolnom skupinom. Značajan pad testosterona uočen je u standardnoj skupini, niskoj i visokoj dozi kurkumina. Razine progesterona su se značajno povećale kod sve tri tretirane skupine, dok se značajan porast razine estradiola pokazao samo kod standardne skupine i skupine liječene visokom dozom kurkumina. Skupina s induciranim PCOS-om pokazala je značajan porast razine glukoze, dok su sve liječene skupine pokazale značajan pad razine glukoze. Kod primjene letrozola došlo je do povećanja razine triglicerida, LDL i HDL kolesterola. Liječenje klomifen citratom značajno je smanjilo razine triglicerida, lipoproteina i LDL, kao i niska doza kurkumina, no nisu utjecali na razinu HDL-a. Visoka doza kurkumina također je značajno smanjila razinu triglicerida, lipoproteina i LDL-a, a također i značajno povećala razinu HDL-a. Skupina s induciranim PCOS-om pokazala je očigledno smanjenje aktivnosti superoksid dismutaze, glutationa i katalaze te povećanje lipidne peroksidacije. Standardna skupina obnovila je samo aktivnost katalaze. Niska doza pokazala je svoj učinak povećanjem aktivnosti superoksid dismutaze i katalaze te smanjenjem lipidne peroksidacije, dok je visoka doza značajno povećala aktivnost antioksidacijskih enzima i smanjila razinu lipidne peroksidacije. Kod štakora tretiranih letrozolom uočene su brojne subkapsularne ciste. Žuto tijelo je bilo u potpunosti odsutno, što ukazuje na anovulaciju. Tretman klomifen citratom doveo je do nestanka cista, pojave zdravih folikula i žutog tijela. Skupina s niskom dozom kurkumina pokazivala je folikule većih dimenzija i nekoliko žutih tijela. Kod visoke doze pronađeni su normalno razvijeni zdravi folikuli te je povećana brojnost žutog tijela. Na temelju rezultata ove studije može se zaključiti kako kurkumin ima mnoge blagotvorne učinke slične onima klomifen citrata kod liječenja PCOS-a i induciranja ovulacije. Kurkumin je obnovio hormonalni i lipidni profil, antioksidacijski i glikemijski status, kao i morfologiju jajnika kod životinja s PCOS-om. Ovi učinci mogu se pripisati njegovom estrogenskom,

hipolipidemijskom, antioksidacijskom i hipoglikemijskom učinku, što bi moglo biti korisno u upravljanju PCOS-om i prevenciji disfunkcije jajnih stanica, poboljšanju ovulacije i plodnosti [49].

Nasiri Bari i sur. (2021) utvrdili su pozitivan učinak kurkumina na *in vitro* oplodnju jajnih stanica kod PCOS-a. U ovoj eksperimentalnoj studiji korišteni su miševi stari šest do osam tjedana. Miševi su podijeljeni u pet skupina: kontrolna skupina, eksperimentalna PCOS skupina te skupine koje su primale kurkumin u koncentracijama od 6, 12 i 24 μM . Za induciranje PCOS-a, miševima je intraperitonealno ubrizgan estradiol valerat (100 mg/kg). Na kraju su dodane određene koncentracije kurkumina u medij za kulturu jajnih stanica PCOS skupine. Rezultati su pokazali kako u PCOS skupini visoki postotak jajnih stanica za oplodnju nije bio u dobrom stanju (broj i kvaliteta). Postotak oplodnje u mediju za kulturu bio je viši kad je dodan kurkumin i iznosio je 89,64 % pri dodavanju 6 μM , 91,16 % pri dodavanju 12 μM i 91,40 % pri dodavanju 24 μM , u usporedbi s PCOS skupinom koja je imala 75,35 %. Postotak embrija koji su dosegli stadij blastociste u mediju za kulturu također je bio značajno viši kada je dodan kurkumin: koncentracije su bile 38,15 %, 34,54 % i 37,16 % pri dodavanju 6 μM , 12 μM i 24 μM kurkumina, redom, u usporedbi s PCOS skupinom koja je imala 27,78 %. U ovoj studiji, kurkumin je bio povezan s manjim destruktivnim učincima, većom stopom oplodnje, višim postotcima dvostaničnih embrija i blastocista te manjim brojem zaustavljenih embrija. Utvrđeno je da dodavanje kurkumina u medij za kulturu ima određenu ulogu u razvoju embrija [50].

Abd-Alqader i sur. (2024) provodili su studiju čiji je cilj istražiti učinke kurkumina u dva oblika (kao dodatak prehrani i standardni oblik), cinka te njihovu kombiniranu primjenu na razine glukoze, inzulina, IR i Anti-Mullerov hormon, AMH (engl. *Anti-Müllerian Hormone*). Eksperiment se provodio na modelu ženki štakora s induciranim sindromom korištenjem 1 mg/kg/dan letrozola tijekom 21 dan. Nakon čega je uslijedilo razdoblje liječenja od 14 dana koje je uključivalo različite tretmane s cinkom (30 mg/kg), standardnim kurkuminom (200 mg/kg), kurkuminom kao dodatak (200 mg/kg), kurkuminom standard + cink, kurkuminom dodatak + cink te metforminom kao standardnim lijekom. Rezultati pokazuju da je primjena letrozola kao inhibitora aromataze rezultirala značajnim povećanjem koncentracije AMH, glukoze, inzulina i IR u modelu PCOS-a. Kurkumin (standardni ili dodatak) i cink pokazali su značajno smanjenje razine inzulina u svim grupama liječenja, dok je učinak bio izraženiji kada je cink uziman s kurkuminom kao dodatkom. Rezultati su također pokazali značajno smanjenje koncentracije glukoze i IR-a, što ukazuje na sposobnost kurkumin dodatka i cinka da vrate koncentraciju glukoze i IR na normalnu razinu u zdravoj kontrolnoj grupi. AMH značajno je

smanjen u svim grupama koje su uzimale oba oblika kurkumina te kurkumin i cink zajedno, dok je smanjenje bilo izrazito značajno kod kurkumin dodatka i cinka. Kurkumin je bio učinkovit u oba oblika u smanjenju povišenih razina inzulina, AMH i glukoze kod štakora s induciranim PCOS-om. Ova studija pokazala je kurkumin u kombinaciji s cinkom kao sigurnu i učinkovitu alternativu tradicionalnim medicinskim terapijama za PCOS [51].

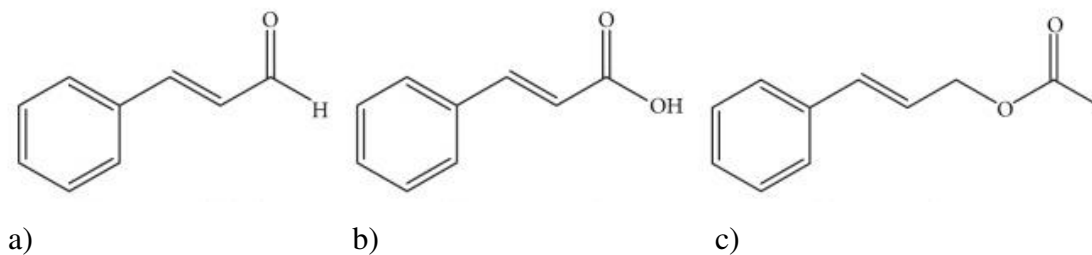
2.2.3. Cinnamomum Schaeff.

Cimet je biljka iz roda *Cinnamomum* Schaeff., koji pripada porodici Lauraceae Juss. [52]. Poznato je mnogo vrsta roda *Cinnamomum*, a najpoznatije su *Cinnamomum verum* J. Presl i *C. cassia* (Nees & T. Nees) J. Presl (kineski cimet) (Slika 6.) [28,53]. Identificirano je oko 250 vrsta roda cimetovca, koje su rasprostranjene diljem svijeta. Drvo cimeta (*C. verum* J. Presl) je tropska zimzelena biljka koja u prirodi može narasti do 7 m, no uglavnom se uzgaja kao grm visine do 3 m. Ima debelu ljuskavu koru i jake grane. Kora je ugodnog mirisa, slatkog okusa te blijedo smeđe boje. Listovi su jajasto duguljastog oblika i dugi 7-18 cm, blago ljutog i gorkog okusa. Cvjetovi formiraju zelenkaste metlice, dok je plod ljubičast, dug 1 cm s jednom sjemenkom [54].



Slika 6. Stablo, list i cvat *C. verum* J. Presl [55]

Cimet (list, kora i korijen) sadrži niz smolastih spojeva poput cinamaldehida, cinamata, cimetne kiseline (Slika 7. a)-c)) i brojnih eteričnih ulja [56]. Singh i sur. (2007) naveli su kako su ljut okus i miris posljedica prisutnosti cinamaldehida i nastaju zbog apsorpcije kisika. Kako cimet stari, njegova boja tamni te raste sadržaj smolastih spojeva [57].



Slika 7. Strukture a) cinamaldehyda, b) cimetne kiseline i c) cinamata [56]

Glavni sastojak kore debila cimeta je cinamaledih (65-80 %), dok je primarna komponenta u ekstraktu lista eugenol (70-95 %). Ostali sastojci u cimetu su fenolne kiseline, kumarin, tanini, ugljikohidrati i terpeni [56].

Kora drveta raznih vrsta popularan je i važan začim, a osim što se koristi za kuhanje, važan je sastojak u pripravcima tradicionalne medicine. Zahvaljujući specifičnom mirisu koristi se u industriji aroma i esencija za proizvodnju različitih vrsta prehrambenih proizvoda, parfema te medicinskih proizvoda. Cimet se također može naći kao jedan od sastojaka u žvakaćim gumama jer ostavlja osvježavajući učinak na usta i uklanja loš zadah. Tradicionalno se koristi za liječenje zubobolje, problema sa zubima i lošeg zadaha. Ova biljka je najpoznatija kao začim, no njezina eterična ulja i drugi sastojci imaju mnoga važna djelovanja poput antimikrobnog, antifungalnog, antioksidacijskog i antidijabetičkog [56]. Ima široki raspon povijesne upotrebe u različitim kulturama, uključujući liječenje proljeva, artritisa i raznih menstrualnih poremećaja. Vrlo je učinkovit kod reumatizma i upala. Izvana se koristi kao rubefacient i za suzbijanje uboda otrovnih insekata [54].

Za ljekovita svojstva ove biljke najviše su zaslužna hlapljiva eterična ulja koja sadrže već spomenuti cinamaldehyd i eugenol te safrol. Navedeni spojevi imaju djelovanje slično inzulinu. Cimet smanjuje razinu masti i glukoze u krvi te sprječava oksidaciju organskih tvari u tijelu i smanjuje koncentraciju slobodnih radikala jer ima jaka antioksidacijska svojstva. Također može biti koristan za regulaciju menstrualnog ciklusa i poboljšanje ginekoloških problema [27].

Wang i sur. (2007) pokazali su da ekstrakt cimeta smanjuje otpornost na inzulin u studijama *in vitro* i *in vivo* povećanjem aktivnosti fosfatidil-inozitol-3-kinaze u inzulinskom signalnom putu i time pojačava djelovanje inzulina. U istraživanju ju sudjelovalo 15 žena s PCOS-om, koje su nasumično podijeljene u dvije skupine – jedna je primala placebo, a druga 333 mg ekstrakta cimeta tri puta dnevno tijekom 8 tjedana. Provedeni su testovi osjetljivosti na inzulin prije i poslije uzimanja ekstrakta cimeta. Rezultati su pokazali značajno smanjenje IR-a kod skupine koja je uzimala ekstrakt cimeta. Hiperinzulinemija može pridonijeti patogenezi PCOS-a jer potiče jače lučenje androgena i ometa folikulogenezu te menstrualni ciklus [58].

Khodaeifar i sur. (2019) utvrdili su kako hidroalkoholni ekstrakt cimeta (*C. zeylanicum* Garcin ex Blume, što je zapravo sinonim za *C. verum* J. Presl) efikasno djeluje na regulaciju razine testosterona, estrogena, LH i FSH u plazmi štakora oboljelih od PCOS-a. Trideset dvije ženke štakora podijeljene su u četiri skupine: kontrolna skupina (G1), PCOS skupina bez terapije (G2), PCOS skupina koja je primala dnevni unos hidroalkoholnog ekstrakta cimeta (200 mg/kg oralno) tijekom 2 tjedna (G3) te skupina bez PCOS-a uz dnevni unos ekstrakta cimeta tijekom 2 tjedna (G4). PCOS je kod štakora induciran pomoću estradiol valerata s jednom dozom injekcije intramuskularno. Između G1 i G2 skupine zabilježena je značajna promjena razine glukoze u krvi, inzulina, LH, FSH i testosterona u plazmi, dok su nakon provedenog eksperimenta grupe G3 i G4 pokazale značajan pad tih parametara u odnosu na grupu G2. Osim toga, razina estrogena značajno je bila smanjena u G2 u odnosu na G1, dok je u grupi G3 značajno porasla u odnosu na grupu s PCOS-om. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ekstrakt cimeta može regulirati razinu steroidnih hormona te smanjiti oksidacijski stres. Također su pokazali da je broj folikula prvo značajno smanjen u PCOS grupi, dok je kasnije zabilježeno značajno povećanje broja cističnih folikula u toj grupi. Te pojave se pripisuju hiperandrogenizmu, koji rezultira povećanjem broja cističnih folikula smanjujući broj normalnih folikula. Terapija ekstraktom cimeta povećava broj normalnih folikula, a smanjuje broj cističnih folikula, što se zapravo pripisuje djelovanju cimeta na smanjenje koncentracije inzulina u plazmi i IR-a [59].

Peivandi i sur. (2024) ispitivali su učinak cimeta na volumen jajnika, androgeni profil te metaboličke i antropometrijske parametre kod žena s PCOS-om. U istraživanju je sudjelovalo 39 žena s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću i PCOS-om. Tijekom šest mjeseci, sudionicama u grupi s cimetom (500 mg) (n = 19) i placebo grupi (n = 20) davane su tri kapsule dnevno. Što se tiče BMI, koncentracije lipida i androgenih biomarkera, nisu zabilježene značajne razlike u grupama s cimetom i placebo. Debljina subkutane abdominalne masnoće smanjila se tijekom studije u grupi koja je uzimala cimet, dok se u placebo grupi nije promijenila. Ukupni volumen jajnika značajno je smanjen u grupi koja je uzimala cimet, dok se u placebo grupi nije smanjio. Prema ovim rezultatima, mehanizam promjene volumena jajnika uzrokovan cimetom može biti povezan s učincima bioaktivnih tvari u cimetu na metabolizam glukoze i lipida [60].

Dou i sur. (2018) sugeriraju da suplementacija cimetom poboljšava IR i može biti potencijalni terapijski agens za liječenje PCOS-a. Cilj studije bio je odrediti učinak i mehanizam cimeta na PCOS koristeći mišji model PCOS-a induciran dehidroepiandrosteronom (DHEA). Miševi su podijeljeni u kontrolnu grupu, DHEA grupu (6 mg/100 g) i DHEA + cimet (6 mg/100

g DHEA + 10 mg/100 g) grupu te su tretirani tijekom 20 dana. Svi miševi u kontrolnoj grupi (10 od 10, 100 %) imali su normalnu estrusnu cikličnost, dok su miševi tretirani DHEA-om imali abnormalne estrusne cikluse (20 od 25 miševa, 80 %). Tretman cimetom obnovio je poremećeni estrusni ciklus uzrokovan DHEA-om kod 68 % miševa (17 od 25). Ukupni testosteron raste od kontrolne grupe ($0,033 \pm 0,009$ ng/mL), preko grupe s DHEA-om i cimetom ($0,052 \pm 0,011$ ng/mL), do DHEA grupe ($0,079 \pm 0,015$ ng/mL), pri čemu su razlike među njima bile značajne. Postojala je tendencija povećanja serumske razine FSH-a od DHEA grupe ($5,02 \pm 0,31$ ng/mL), grupe s DHEA-om i cimetom ($5,81 \pm 0,51$ ng/mL) do kontrolne grupe ($7,13 \pm 0,74$ ng/mL). Također, zabilježen je opadajući trend serumske razine LH-a od DHEA grupe ($3,75 \pm 0,57$ ng/mL), grupe s DHEA-om i cimetom ($1,35 \pm 0,61$ ng/mL) do kontrolne grupe ($0,69 \pm 0,34$ ng/mL). Razlike u omjeru LH prema FSH među kontrolnom grupom, DHEA grupom i grupom s DHEA-om i cimetom bile su značajne. Serumska razina inzulina bila je značajno viša u miševima tretiranim DHEA-om ($1,61 \pm 0,31$ ng/mL) nego u kontrolnoj grupi ($0,93 \pm 0,19$ ng/mL), a cimet je ublažio učinak DHEA na inzulin u mišjem modelu ($1,27 \pm 0,23$ ng/mL). Istraživanje je utvrdilo da oralna primjena ekstrakta cimeta obnavlja cikličnost, smanjuje razinu testosterona i poboljšava osjetljivost na inzulin u miševima s PCOS-om induciranim DHEA-om [61].

Učinak suplementacije cimetom na antioksidacijski status i serumske lipide u žena s PCOS-om također je predmet raznih studija. Borzoei i sur. (2018) proveli su takvo ispitivanje na prekomjerno teškim ili gojaznim pacijenticama s PCOS-om, u dobi od 20 do 38 godina. Pacijentice u grupi s cimetom ($n = 42$) i grupi s placebo ($n = 42$) uzimale su 3 kapsule cimeta (500 mg cimeta u jednoj kapsuli) ili placebo tijekom 8 tjedana. Razine ukupnog serumskog kapaciteta, TAC (engl. *Total antioxidant capacity*), značajno su se povećale u grupi s cimetom za 9,28 % na kraju studije. Značajno smanjenje razine malondialdehida (MDA) u serumu od 7,87 % postignuto je u grupi s cimetom tijekom 8 tjedana u usporedbi s početnim vrijednostima. Utvrđeno je da suplementacija cimetom značajno smanjuje razine ukupnog i LDL kolesterola, dok povećava razine HDL kolesterola. Suplementacija cimetom ima antioksidacijski potencijal i smanjuje oksidacijski stres. Povećanje TAC-a u grupi koja je primala cimet moglo bi biti posljedica smanjenog unosa slobodnih radikala i njihove neutralizacije, što je potvrđeno smanjenjem razine MDA i poboljšanjem razine TAC-a. [62]

Hajimonfarednejad i sur. (2017) istraživali su učinak kapsula s cimetom na IR, antropometrijske mjere, glukozu i lipidne profile te androgene kod žena s PCOS-om. Od 80 žena kojima je dijagnosticiran PCOS prema Rotterdamskim kriterijima, 66 je uključeno u ovu randomiziranu dvostruko slijepu placebo-kontroliranu kliničku studiju. Sve su sudionice

uzimale medroksiprogesteron acetat 10 mg/dan tijekom posljednjih 10 dana menstrualnog ciklusa. Sudionice su nasumično raspoređene u dvije skupine. Prva skupina primala je kapsule s cimetom (1,5 g/dan u tri podijeljene doze) tijekom 12 tjedana, dok je druga skupina primala placebo. Nakon 12 tjedana, suplementacija s 1,5 g cimeta dnevno rezultirala je smanjenjem svih antropometrijskih čimbenika (masa, BMI i opseg struka), šećera u krvi natašte, razine glukoze u krvi 2 sata nakon obroka, lipidnog profila i razine androgena u serumu, međutim te promjene nisu bile statistički značajne. Razina inzulina natašte, homeostatski model procjene IR-a, HOMA-IR (engl. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*), LDL i HDL kolesterola u skupini s cimetom bile su značajno niže u usporedbi s placebo skupinom. Uloga IR-a u patogenezi PCOS-a podržana je poboljšanjem hiperandrogenog profila uz upotrebu inzulinskih senzibilizatora kao što je metformin ili promjenama načina života uz agresivne programe mršavljenja. Istraživanjem je pokazano da je suplementacija cimetom u dnevnoj dozi od 1,5 g tijekom 12 tjedana u kombinaciji s terapijom progesteronom dobro podnošljiva te je značajno poboljšala osjetljivost na inzulin i smanjila razinu inzulina i LDL-a kod žena s PCOS-om [63].

Rezultati studije koju su provodili Kort i Lobo (2014) pokazuju da suplementacija cimetom poboljšava menstrualnu cikličnost i može biti učinkovita opcija liječenja za neke žene s PCOS-om. U istraživanju je sudjelovalo 45 žena koje su randomizirane da prime dodatke cimeta (1,5 g/dan) ili placebo tijekom 6 mjeseci. Nakon 6-mjesečnog tretmana, menstrualna cikličnost značajno se poboljšala i bila je učestalija kod žena koje su uzimale cimet u odnosu na žene koje su dobivale placebo, gdje se ona nije mijenjala. Nije došlo do značajnih promjena i odstupanja u razini glukoze, mjeri inzulinske osjetljivosti ni razini testosterona [64].

Salehpour i sur. (2015) uspoređivali su učinke ekstrakta cimeta s učincima metformina na IR, omjer apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 i BMI pretilih adolescentica s PCOS-om. U istraživanju je sudjelovalo 112 adolescentnih djevojčica (12-17 godina) s PCOS-om te su uzimale ekstrakt cimeta (500 mg dva puta dnevno), metformin (500 mg dva puta dnevno) ili placebo tijekom jedne godine. Rezultati pokazuju značajno smanjenje IR-a i razine osjetljivosti na inzulin, kao i omjer apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 kod adolescentica koje su uzimale cimet i adolescentica koje su primale metformin. Također, u obje liječene grupe došlo je do blagog, ali značajnog, pada BMI u odnosu na placebo. Prema dobivenim rezultatima, primjena cimeta može se smatrati učinkovitim tretmanom za smanjenje IR-a i mase kod pretilih adolescentica s PCOS-om [65].

Dastgheib i sur. (2022) ispitali su učinke unosa cimeta, đumbira i metformina na poboljšanje razine spolnih hormona, metaboličkog zdravlja (lipidni profil, razina inzulina i

glukoza natašte) i antropometrijskih indeksa (masa, BMI itd.) kod žena s PCOS-om. Ukupno 100 žena s PCOS-om nasumično je raspoređeno u četiri skupine te su tijekom osam tjedana primale: cimeta (500 mg cimeta, 3 × dnevno), đumbir (500 mg đumbira, 3 × dnevno), metformin (500 mg metformina, 3 × dnevno) ili placebo. Međutim, 17 sudionica je isključeno iz raznih razloga, te je na kraju analizirano 83 sudionika. Konzumacija đumbira smanjila je FSH i LH u usporedbi s placebo grupom. Značajno smanjenje razine testosterona uočeno je nakon konzumacije metformina i cimeta u usporedbi s placebo. Tjelesna masa i BMI značajno su se smanjili u sve tri intervencijske grupe, dok u placebo skupini nije zabilježena promjena. Skupina metformina značajno je smanjila razinu inzulina u usporedbi s placebo, dok skupine s đumbirom i cimetom nisu pokazale značajne promjene. No, cimet i metformin izrazito su smanjili IR u usporedbi s placebo skupinom. Suplementacija cimetom uzrokuje slična smanjenja tjelesne mase, IR-a i testosterona kao i metformin. Suplementacija đumbirom smanjila je FSH, LH i globulin koji veže spolne hormone, SHBG (engl. *Sex hormone binding globulin*), hormonalne učinke koji nisu zabilježeni nakon konzumacije metformina. Općenito, suplementi cimeta i đumbira mogli bi se koristiti kao alternativni tretmani za žene s PCOS-om. Buduće studije trebale bi procijeniti kombiniranu konzumaciju metformina s tim biljnim dodacima kako bi se utvrdilo može li se postići dodatno poboljšanje. Važno je pronaći alternativne strategije za liječenje PCOS-a budući da konzumacija metformina može uzrokovati nelagodu i nuspojave [66].

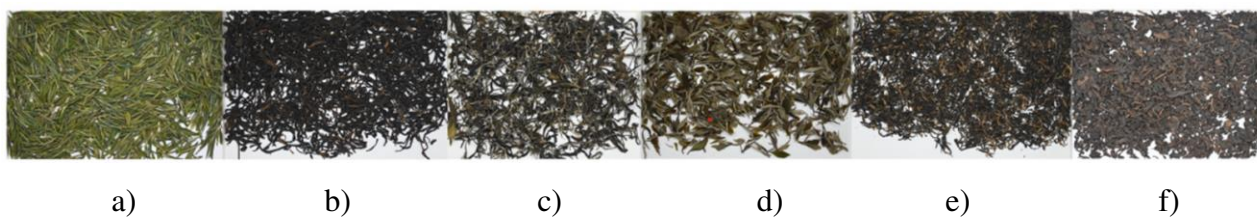
2.2.4. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

Kineski čajevac, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, pripada porodici čajevki, Theaceae. Stabla kineskog čajevca općenito su podijeljena u tri vrste: grmove, stabla i manja stabla. Prirodno može narasti i do 10 m visine, no uzgaja se do 1-1,5 m visine kako bi se potaknuo rast malih listova koji se beru. Cvjetovi su bijele boje, promjera 4 cm te se javljaju pojedinačno ili u paru. Smeđezeleni plodovi sadrže jednu do četiri kuglaste ili spljoštene sjemenke. Veličina lista je različita u različitim vrstama čaja, od 3,8 do 25 cm (Slika 8) [67].



Slika 8. List i cvijet kineskog čajevca [68]

Ova biljka prirodno raste u južnoj, jugoistočnoj i istočnoj Aziji. Odgovara joj tropski položaj te tropska klima, a optimalna temperatura za uzgoj je između 10 i 30 °C. Listovi se beru na biljkama koje su stare 3 godine te se skupljaju mladi listovi svijetlozelene boje [68]. Od ove biljne vrste može se dobiti šest vrsta čaja – crni čaj, zeleni čaj, oolong čaj, bijeli čaj, tamni čaj i žuti čaj s različitim okusima i aromama, a dobiveni različitim tehnikama (Slika 9. a)-f)) [67].



Slika 9. Uzorci čaja: a) zeleni, b) oolong, c) žuti, d) bijeli, e) crni i f) tamni čaj [67]

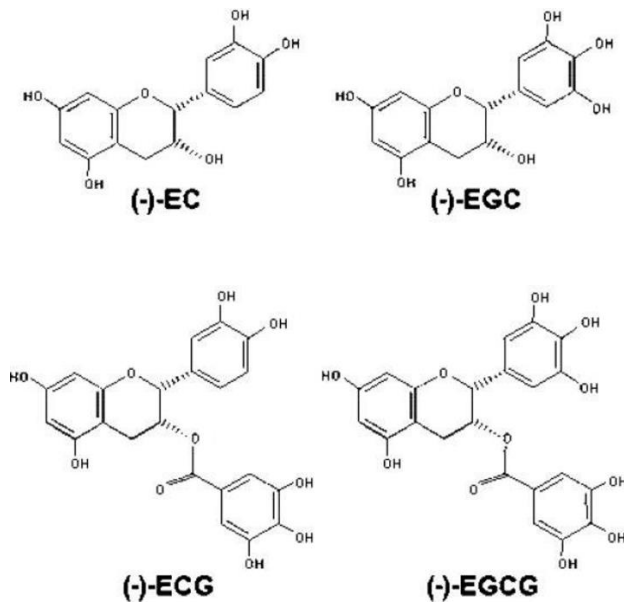
Vrste čaja razlikuju se po organoleptičkim svojstvima i kemijskom sastavu. U Tablici 1. pokazane su razlike između zelenog i crnog čaja [69]. Ono što izdvaja zeleni čaj od ostalih je način na koji se priprema. Listovi zelenog čaja kuhaju se na pari, čime se sprječava oksidacija epigalokatehin galata, EGCG (engl. *Epigallocatechin gallate*). S druge strane, crni i oolong čaj sadrže fermentirane listove, kod kojih je došlo do pretvorbe EGCG u druge spojeve koji nisu ni približno tako učinkoviti u prevenciji i borbi protiv raznih bolesti [70].

Tablica 1. Razlike između zelenog i crnog čaja [69].

	Zeleni čaj	Crni čaj
Proces	Kratki, nema fermentacije	Duga fermentacija
Boja	Zelena ili žuta	Crvena ili crna
Okus	Sladak, kasnije gorak	Jak okus
Antioksidansi	Više polifenola	Više flavonoida
Kafein	Manje	Najviše
Kvaliteta	Bolja u svježem	Ovisi o mjestu proizvodnje
Utjecaj na zdravlje	Općenito pozitivan, može iritirati prazan želudac	Kardiovaskularni sustav

Zeleni čaj koristio se u kineskoj medicini više od 4000 godina. Stara kineska poslovice „Bolje biti lišen hrane za tri dana, nego čaja za jedan dan“ ukazuje na važnost čaja u svakodnevnom životu. Kinezi su od davnina poznavali ljekovita svojstva zelenog čaja te ga koristili za široki spektar bolesti, od glavobolje do depresije [70].

Kemijski sastav zelenog čaja dosta varira, što ovisi o klimi, godišnjem dobu, načinu uzgoja i položaju lista na biljci. Polifenoli su najvažniji sastojci u zelenom čaju, a glavne vrste polifenola su flavonoidi. Četiri glavna flavonoida u zelenom čaju su katehini: epikatehin, EC (engl. *Epicatechin*), epigalokatehin, EGC (engl. *Epigallocatechin*), epikatehin galat, ECG (engl. *Epicatechin gallate*) i EGCG (Slika 10.). EGCG se smatra najvažnijim aktivnim sastojkom, a najviše ga sadrže prvi listovi i lisni pupoljci. Ukupna koncentracija svih polifenola u osušenom listu zelenog čaja je između 8 i 12 %. Osim polifenola, u osušenom listu zelenog čaja nalazi se i galna kiselina, kvercetin, kampferol, miricetin, kavena kiselina i klorogena kiselina [70].



Slika 10. Glavni sastojci zelenog čaja [71]

Katehini zelenog čaja imaju ulogu u zaštiti od degenerativnih bolesti. Vjeruje se da je zeleni čaj moćan izvor korisnih antioksidansa, poput onih koji se nalaze u voću i povrću. Mnoga su istraživanja potvrdila aktivnost EGCG-a za uklanjanje radikala *in vitro* i *in vivo*. Utvrđeno je kako su katehini bolji antioksidansi od vitamina C i E. Antioksidacijska svojstva ovog čaja mogu pomoći kod ateroskleroze, posebno kod bolesti koronarne arterije [69]. Osim antioksidacijskog djelovanja, ima antibakterijsko i antivirusno djelovanje. Zeleni čaj se može koristiti za ublažavanje simptoma brojnih bolesti, uključujući različite vrste raka, bolesti srca, jetre, dijabetes, poremećaje kože, mršavljenje te upalne bolesti crijeva [70]. Štiti od ultraljubičastog zračenja, povećava mineralnu gustoću kostiju, smanjuje kolesterol i trigliceride te smanjuje IR [71].

Samavat i sur. (2019) su ispitali učinke ekstrakta zelenog čaja na spolne hormone u serumu i proteine slične inzulinu. U istraživanju je sudjelovalo 538 zdravih postmenopausalnih žena koje su primale ekstrakt zelenog čaja te 537 žena u placebo skupini. Ispitanice su primale oralno 1315 mg katehina, uključujući 843 mg EGCG-a. Spolni hormoni (estron, estradiol, androstenedion, testosteron i SHBG) i inzulinu sličan čimbenik rasta, IGF (engl. *insulin-like growth factor*), kvantificirani su na početku ispitivanja te nakon 6 i 12 mjeseci. Rezultati su prikazali značajno više razine estradiola u krvi kod skupine žena koja je uzimala zeleni čaj u 12. mjesecu u odnosu na placebo skupinu. Koncentracije IGF proteina u cirkulaciji bile su usporedive između liječene skupine i placebo skupina u sva 3 vremena mjerenja. Nadalje, postojala je i statistički značajna razlika u smanjenju testosterona kod skupine liječene

ekstraktom zelenog čaja. Zeleni čaj nije imao nikakav ukupni ni modificirajući učinak na cirkulirajuće koncentracije estrona, androstenediona ili SHGB-a. Ovi rezultati sugeriraju da 12-mjesečna suplementacija značajno povećava koncentracije estradiola u cirkulaciji kod zdravih postmenopauzalnih žena [72].

Ghafurniyan i sur. (2015) ispitivali su učinak hidroalkoholnog ekstrakta zelenog čaja na štakore s PCOS-om. Istraživanje je provedeno na 96 odraslih ženki štakora mase 200 ± 20 grama (7-8 tjedana starosti). Za poticanje PCOS-a kod štakora koristile su se injekcije estradiol valerata jednom dnevno. Nakon 60 dana štakori su podijeljeni u 5 skupina: kontrolna skupina, PCOS skupina i tri eksperimentalne skupine kojima je davano 50, 100 i 200 mg/kg čaja 10 dana, intraperitonealno. Promatrale su se promjene koncentracija FSH, LH, testosterona, inzulina te glukoze. Kod skupine s PCOS-om došlo je do povećanja razine LH i testosterona u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod sve tri skupine liječene različitim dozama zelenog čaja uočeno je značajno smanjenje razine LH i testosterona u usporedbi sa skupinom s PCOS-om. Rezultati su također pokazali smanjenje količine glukoze u eksperimentalnim skupinama u odnosu na skupinu oboljelu od PCOS-a. Kod skupina liječenih ekstraktom zelenog čaja primijećeno je neznajčajno smanjenje razine inzulina, no izračunato je značajno smanjenje IR-a. Također, ispitivale su se promjene tjelesne mase te su rezultati pokazali da ekstrakt zelenog čaja smanjuje masu u eksperimentalnim skupinama. Što se tiče mase jajnika, nakon indukcije PCOS-a masa jajnika se povećala, a zatim je zeleni čaj značajno smanjio veličinu policističnih jajnika u odnosu na skupinu s PCOS-om. Također, nakon indukcije PCOS-a primijećen je veći broj cističnih folikula koji je smanjen primjenom ekstrakta zelenog čaja, dok je povećan broj normalnih folikula. Uočene promjene su značajnije kod većih doza zelenog čaja. Broj žutih tijela, pokazatelja ovulacije, povećao se u odnosu na skupinu s PCOS-om. Rezultati ove studije pokazuju kako konzumacija zelenog čaja uzrokuje smanjenje IR-a, gubitak mase štakora i poboljšava morfologiju jajnika. Na taj način, zeleni čaj je uspio povećati stopu reprodukcije kod PCOS štakora smanjenjem cista na jajnicima i povećanjem pojave žutog tijela [71].

Tehrani i sur. (2017) istraživali su učinak zelenog čaja na promjene u masi i hormonskom statusu kod žena koje pate od PCOS-a. Sedamdeset žena s prekomjernom masom i pretiulošću u dobi između 20 i 40 godina s PCOS-om nasumično je podijeljeno u dvije skupine. Eksperimentalnoj skupini propisane su kapsule zelenog čaja od 500 mg (2 puta dnevno), dok je kontrolnoj skupini propisan placebo. Slobodni testosteron i inzulin natašte uspoređivani su u obje grupe na početku i 12 tjedana nakon početka studije, kao i masa sudionica. U obje skupine prije intervencije nije bilo značajne razlike u prosječnoj masi, razini inzulina natašte i razini

slobodnog hormona. Rezultati ukazuju da je u eksperimentalnoj grupi došlo do značajnog gubitka mase, smanjenja inzulina te smanjenja slobodnog testosterona [73].

Chan i sur. (2006) također su proučavali učinak čaja na tjelesnu masu te biokemijske i hormonalne profile pretilih žena s PCOS-om. 34 žene s PCOS-om su podijeljene u dvije grupe: grupa koja je uzimala zeleni čaj koji je sadržavao ekvivalent od 540 mg EGCG-a te kontrolna grupa, koja je primala placebo. Istraživanje je trajalo 3 mjeseca. Na početku studije, četrnaest pacijentica imalo je amenoreju, uključujući šest (33 %) u grupi koja je uzimala zeleni čaj i osam (50 %) u kontrolnoj grupi. Na kraju studije, dvije (11 %) pacijentice u grupi koja je uzimala zeleni čaj i šest (38 %) pacijentica u kontrolnoj grupi ostale su amenoreične. Nije bilo razlika u razinama hormona mjerenih u bilo kojoj grupi. Biokemijski profili dviju grupa također su bili slični, osim što je došlo do malog, ali značajnog porasta razine triglicerida u grupi koja je uzimala zeleni čaj. Tjelesna masa smanjila se u grupi koja je uzimala zeleni čaj za 2,4 %, dok se tjelesna masa, BMI i udio masti u kontrolnoj grupi značajno povećao tijekom 3 mjeseca [74].

Maryam i sur. (2020) uspoređivali su učinak tretmana zelenim čajem i metforminom na antropometrijske indekse žena s PCOS-om. U ovoj dvostruko slijepoj, randomiziranoj kliničkoj studiji, 45 žena u dobi od 18 do 35 godina s PCOS-om raspoređene su u tri grupe: grupa koja je uzimala zeleni čaj u obliku tableta (500 mg) tri puta dnevno, grupa koja je uzimala tablete metformina od 500 mg tri puta dnevno i kontrolna grupa koja je primala placebo tijekom 12 tjedana. Masa, BMI, opseg struka, opseg kukova i omjer struka i kukova mjerili su se prije, 1 mjesec nakon i 3 mjeseca nakon intervencije u svakoj grupi. Rezultati statističke obrade pokazuju da je prosjek svih varijabli, osim omjera struka i bokova, značajno smanjen u grupi koja je primala zeleni čaj. Na primjer, u grupi koja je primala zeleni čaj, prosječna tjelesna masa smanjila se sa $75,33 \pm 6,47$ kg na početku, na $75,00 \pm 6,24$ kg nakon 1 mjeseca, $73,53 \pm 6,10$ kg nakon 2 mjeseca, i konačno na $72,81 \pm 5,96$ kg nakon 3 mjeseca. U slučaju omjera struka i bokova, iako je opao s $0,837 \pm 0,039$ na početku, na $0,825 \pm 0,051$ nakon 3 mjeseca, ovaj pad nije bio statistički značajan. U grupi koja je primala metformin, zabilježen je blagi pad u prosječnoj vrijednosti BMI-a i tjelesne mase te blagi porast obujma struka i bokova te omjera struka i bokova. U kontrolnoj grupi, zabilježen je blagi porast u svim proučavanim varijablama. Na temelju studije može se zaključiti da korištenje zelenog čaja pacijenticama s PCOS-om može imati potencijalne pozitivne učinke na smanjenje pretilosti [75].

Sadoughi i Rahbarian (2017) ispitivali su učinak vodenog ekstrakta zelenog čaja i katehina na status spolnih hormona i jajnik na modelu štakora s PCOS-om. U ovom istraživanju, 42 ženke Wistar štakora podijeljeno je u 7 grupa: kontrolna, kontrolna PCOS, PCOS tretirana vodenim ekstraktom zelenog čaja (50 i 100 mg/kg, 24 dana), PCOS tretirana katehinom (50 i

100 mg/kg, 24 dana) i PCOS tretirana klomifen citratom (1,5 mg/kg, 24 dana). Sindrom je induciran injekcijom estradiol valerata (4 mg/kg). Na kraju razdoblja primjene, izmjerene su serumske razine LH, FSH, β -estradiola, progesterona i testosterona korištenjem enzimski povezanog imunosorbentnog testa, ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Također, izbrojen je broj jajnih folikula. U usporedbi s kontrolnom PCOS grupom, serumske razine LH, β -estradiola, testosterona i broj cističnih folikula u grupama tretiranim klomifen citratom, 100 mg/kg vodenim ekstraktom zelenog čaja te 50 i 100 mg/kg katehinom značajno su smanjene, dok su serumske razine FSH, progesterona i broj preantralnih, antralnih, preovulacijskih folikula i žutih tijela značajno povećani. Istraživanjem je pokazano da zeleni čaj i katehini imaju povoljan učinak na status spolnih hormona i jajnike kod štakora s PCOS-om. U usporedbi sa zelenim čajem, katehin ima povoljniji učinak na poboljšanje hormonskih parametara, posebno hormona FSH i povećanje broja jajnih folikula kod PCOS-om oboljelih štakora [76].

2.2.5 *Oenothera biennis* L.

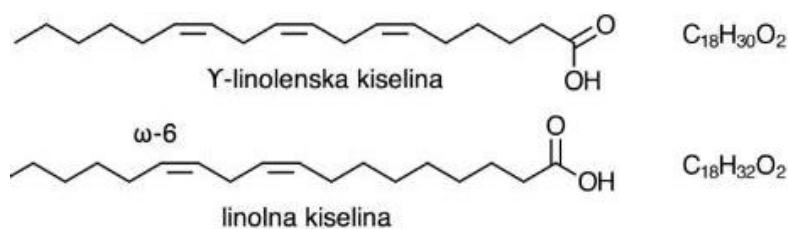
Noćurak, *Oenothera biennis* L., pripada porodici Onagraceae te je najdominantnija i najproučavanija vrsta svoje porodice. Podrijetlom je iz Amerike (umjerene tropske klimatske zone), dok se rod *Oenothera* (drugi najveći rod cvjetnica) pruža u raznim zonama planeta te obuhvaća približno 145 vrsta. Noćurak ima najbolje istraženu biološku aktivnost od svih članova porodice i posjeduje širok raspon ljekovitih svojstava [77]. To je dvogodišnja zeljasta biljka, visine do 130 cm. Sadrži brojne listove duge oko 10 cm, svijetlozelene boje, a na vrhu stabljike nosi blijedo žute cvijetove (mirisni, promjera 2-3 cm, lapovi zakrivljeni prema unutra). Cvate od lipnja do listopada. Cvjetovi se otvaraju predvečer, a obično uvenu već idućeg jutra. Zbog toga je noćurak dobio naziv „noćna svjećica“ (Slika 11.) [78].



Slika 11. Cvijet noćurka [79]

Timoszuk i sur. (2018) istražili su kemijski sastav različitih dijelova noćurka. Naveli su kako se u nadzemnim dijelovima biljke mogu naći razne fenolne kiseline i flavonoidi. U listovima su također prisutni neki fenolni spojevi i flavonoidi te tanini i ugljikohidrati. Korijen noćurka sadrži različite sterole, triterpene, ugljikohidrate i tanine. Sjemenke noćurka sadrže oko 20 % ulja, a količina ulja ovisi o raznim čimbenicima kao što su starost sjemena, kultivar i uvjeti rasta. Općenito, ulje noćurka dobiva se iz sjemenki hladnim prešanjem te se sastoji od oko 98 % triacilglicerola, uz malu količinu drugih lipida. Vrlo je bogato linolnom (70-74 %) i γ -linolenskom (8-10 %) kiselinom. Ostale masne kiseline prisutne u ulju su: palmitinska, stearinska, oleinska te u manjim količinama miristinska, oleopalmitinska, vakcenska, eikozanska i eikozenska kiselina. Frakcija fosfolipida čini samo 0,05 % ulja, a u njoj su identificirani sljedeći fosfolipidi: fosfatidilkolini (31,9 %), fosfatidilinozitol (27,1 %), fosfatidiletanolamini (17,6 %), fosfatidilgliceroli (16,7 %) i fosfatidne kiseline (6,7 %). Ulje noćurka također sadrži i alifatske alkohole, triterpene i malu količinu tokoferola. Sjeme noćurka također sadrži fenolne kiseline koje su prisutne u slobodnom obliku te kao esterski i glikozidni derivati. Utvrđeno je da sjeme sadrži oko 15 % proteina i 43 % ugljikohidrata (u obliku celuloze, zajedno sa škrobom i dekstrinom). U sjemenu se također nalazi lignin te aminokiseline: triptofan (1,60 %), lizin (0,31 %), treonin (0,35 %), cistein (1,68 %), valin (0,52 %), izoleucin (0,41 %), leucin (0,87 %) i tirozin (1,05 %). Nadalje, sjeme sadrži minerale, uglavnom kalcij, kalij i magnezij, te vitamine A, B, C i E [80].

Terapijski učinak ulja noćurka rezultat je njegovog kemijskog sastava, a najznačajnije su omega-6 masne kiseline, odnosno linolna kiselina, opće formule $C_{18}H_{32}O_2$, i γ -linolenska kiselina, opće formule $C_{18}H_{30}O_2$, koje su prikazane na Slici 12. [80].



Slika 12. Strukture linolne i γ -linolenske kiseline [81]

Linolna i γ -linolenska kiselina doprinose pravilnom funkcioniranju mnogih tkiva ljudskog tijela jer djeluju protuupalno. Stoga ulje noćurka može utjecati na upalne bolesti, uključujući probleme s kožom. Linolna kiselina igra važnu ulogu u pravilnom funkcioniranju

kože. Naime, utvrđeno je kako linolna kiselina sprječava ljuštenje kože i gubitak vode kroz epidermu, a istovremeno poboljšava mekoću i elastičnost kože [80]. γ -linolenska kiselina primarno djeluje protuupalno. Linolna kiselina može se prevesti u γ -linolensku kiselinu, a ona zatim u prostaglandine (tvari slične hormonima koji reguliraju brojne biokemijske procese: sprječavaju trombozu i snižavaju krvni tlak, omogućuju učinkovitije djelovanje inzulina, sprječavaju upale i kontroliraju artritis, usporavaju brzinu nastanka kolesterola, poboljšavaju perifernu cirkulaciju, održavaju kožu normalnom i zdravom te kontroliraju menstrualni ciklus). Ljudski organizam može pretvoriti linolnu kiselinu u γ -linolensku kiselinu, no niz čimbenika može utjecati na pretvorbu. Biološki aktivni oblik linolne kiseline je *cis* oblik, a manje aktivan je *trans* oblik koji utječe na pretvorbu. Sva prerađena hrana, uključujući i biljna ulja, sadrži velike količine *trans* oblika. Ostali čimbenici koji sprječavaju pretvorbu uključuju prehranu bogatu zasićenim masnim kiselinama i kolesterolom, alkohol, starenje, stres, nikotin, dijabetes i virusne infekcije [78].

Ulje noćurka stimulira metabolizam te pomaže sagorijevati kalorije i regulirati tjelesnu masu. Osim toga, olakšava menstrualne tegobe, predmenstrualni sindrom, PMS (engl. *Premenstrual Syndrome*), i tegobe kod menopauze. Zbog protuupalnog djelovanja ublažava bolove izazvane artritisom te je uspješno u liječenju kroničnih ekcema. Ulje noćurka također se može koristiti kod liječenja dijabetičke neuropatije, povišenog krvnog tlaka, srčanih smetnji, astme te multiple skleroze [78].

Atteia i sur. (2020) prokušali su utvrditi modulacijski učinak ulja noćurka na upalu, reproduktivne hormone i nepravilnosti estrusnog ciklusa kod pretilih ženki štakora. Trideset i dvije ženke štakora bile su raspoređene u 4 skupine: (i) normalni, (ii) dijetetski pretili kontrolni štakori, te (iii i iv) dijetetski pretili štakori tretirani s uljem noćurka (5 ili 10 g/kg). Pretili štakori pokazali su značajan porast tjelesne mase, nepravilne produžene estrusne cikluse (83,33 %), povećane razine inzulina, leptina, prolaktina i testosterona u serumu te smanjene razine gonadotropina. Liječenje velikom dozom ulja noćurka značajno je smanjilo dobitak na tjelesnoj masi u usporedbi s pretilom kontrolnom skupinom. Također, terapijske doze (5 i 10 g/kg) značajno su smanjile indeks masnog tkiva u usporedbi s pretilom skupinom. Pretila kontrolna skupina pokazala je veće razine tieroglobulina (TG) i LDL kolesterola u serumu te niži HDL kolesterol u usporedbi s normalnom skupinom. Ulje noćurka (5 ili 10 g/kg) jednako i značajno je smanjilo visoku razinu TG u serumu bez utjecaja na druge parametre. Razine inzulina u serumu te stoga i HOMA-IR indeksa kod pretilih kontrolnih ženki štakora bile su veće od razina zabilježenih kod normalnih ženki štakora. Ulje je poboljšalo razinu inzulina natašte i HOMA-IR indeks u usporedbi s pretilom kontrolnom skupinom, a za koje se pokazalo da je djelovanje

ovisno o dozi. Razina adiponektina u serumu bila je značajno niža kod pretilih štakora, s izraženim povećanjem nakon liječenja uljem (10 g/kg). Važno je napomenuti da su pretile ženke štakora pokazale visok postotak nepravilnosti estrusnog ciklusa koji su se normalizirali s primjenom obje doze ulja. Nadalje, pretile kontrolne ženke štakora pokazale su hiperprolaktinemiju i veće razine testosterona i estrogena u serumu u usporedbi s normalnim ženkama štakora. Nasuprot tome, razine progesterona, FSH i LH u serumu bile su niže u usporedbi s normalnim ženkama štakora. Liječenje s obje doze ulja noćurka (5 ili 10 g/kg) značajno je poboljšalo razine tih hormona u serumu u usporedbi s pretilim kontrolnim ženkama. Tretman uljem noćurka pokazao je ljekoviti učinak na nepravilnosti estrusnog ciklusa i patologiju jajnika povezanih s pretilošću. Temeljni molekularni mehanizam mogao bi biti povezan sa smanjenjem sustavne upale, ublažavanjem IR-a i modulacijom ekspresije adipokina [82].

Watanabe i sur. (2005) istraživali su učinak γ -linolenske kiseline ulja noćurka u liječenju PMS-a. Dvadeset osam žena s dijagnozom PMS-a konzumiralo je biljno ulje koje sadrži γ -linolensku kiselinu te su ispitane na trajanje i težinu simptoma PMS-a. Ispitanice su nasumično podijeljene u dvije skupine: skupinu koja je primala kapsule ulja s γ -linolenskom kiselinom (180 mg/dan) i skupinu koja je uzimala placebo. Poboljšanje trajanja i težine simptoma PMS-a u cjelini (fizičkih, mentalnih i socijalnih) bilo je veće u skupini koja je primala ulje s γ -linolenskom kiselinom, nego u placebo grupi nakon trećeg ciklusa od primjene kapsula. Osim toga, razine stearinske i oleinske kiseline bile su značajno niže kod žena s PMS-om koje su primale ulje s γ -linolenskom kiselinom, bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa. Primjena γ -linolenske kiseline dovela je do progresivnog povećanja razina γ -linolenske kiseline u plazma fosfolipidima u usporedbi s razinama prije tretmana. Svakodnevni unos biljnog ulja koje sadrži 180 mg γ -linolenske kiseline značajno je ublažio simptome PMS-a. Ovi rezultati upućuju na potencijalnu učinkovitost γ -linolenske kiseline u liječenju simptoma PMS-a [83].

Mohammadlo i sur. (2022) potvrdili su terapijski učinak ulja noćurka kod adolescentica s PCOS-om. Sedamdeset šest pacijentica je podijeljeno u dvije skupine: 38 u placebo skupini te 38 u skupini koja je primala ulje noćurka. Pacijentice su uzimale oralno placebo ili ulje noćurka (1000 mg/dan) 12 tjedana. Rezultati su za početak pokazali regulaciju menstrualnog ciklusa. Menstrualni ciklus u skupini koja je primala ulje noćurka bio je drugačiji od onog u skupini koja je primala placebo. Dakle, u skupini koja je primala placebo, redoviti menstrualni ciklus bio je 13,2 % dok je neredoviti bio 86,8 %, a u skupini koja je primala ulje noćurka redoviti menstrualni ciklus bio je 42,1 %. Razine inzulina, testosterona i slobodnih androgena kod skupine koja je primala ulje noćurka bile su niže od onih u placebo skupini. Razina SHBG

u skupini koja je primala ulje noćurka bila je viša od onih u skupini koja je primala placebo. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da ulje noćurka može biti učinkovito u poboljšanju hormonskog stanja i menstrualne nepravilnosti kod žena s PCOS-om [84].

Zand Vakili i sur. (2017) procijenili su učinak ulja noćurka na promjene u spolnim hormonima, razinama glukoze i inzulina u serumu te osjetljivosti na inzulin kod PCOS-a. U ovom eksperimentalnom istraživanju, 30 ženki Sprague Dawley štakora s redovitim spolnim ciklusom podijeljeno je u pet skupina (n = 6). Skupina 1: kontrolna skupina. Skupina 2: (kontrolna skupina s tretmanom) primala je oralno 1000 mg/kg ulja noćurka tijekom 21 dana. Skupina 3: PCOS induciran estradiol valeratom. Skupina 4: Nakon indukcije PCOS-a primala je oralno 1000 mg/kg ulja noćurka tijekom 21 dana. Skupina 5: Nakon indukcije PCOS-a primala je oralno 2000 mg/kg ulja noćurka tijekom 21 dana. Razina FSH značajno je porasla u 4. i 5. skupini u usporedbi s 3. skupinom. Razine LH i testosterona bile su značajno niže u 4. i 5. skupini nego u 3. skupini. Nisu utvrđene značajne razlike u razini FSH i LH među ostalim skupinama. Razine inzulina i glukoze u serumu u 4. i 5. skupini bile su značajno niže nego u 3. skupini. Također, osjetljivost na inzulin bila je veća u tretiranim skupinama nego u 3. skupini. Nisu utvrđene značajne razlike u razinama inzulina, glukoze i osjetljivosti na inzulin među ostalim skupinama. Promjenom koncentracija FSH, LH i testosterona u PCOS-u, ulje noćurka može smanjiti komplikacije uzrokovane poremećajem tih hormona. Također smanjuje razine inzulina i glukoze u serumu te povećava osjetljivost na inzulin kod PCOS-a [85].

Nasri i sur. (2018) ispitivali su učinak suplementacije vitamina D i ulja noćurka na lipidne profile i biomarkere oksidacijskog stresa kod žena s PCOS-om koje su imale nedostatak vitamina D. U istraživanju je sudjelovalo 60 žena s PCOS-om i nedostatkom vitamina D koje su raspoređene u dvije skupine kako bi primale ili 1000 internacionalnih jedinica, IU (engl. *International Unit*), vitamina D3 i 1000 mg ulja noćurka (n = 30) ili placebo (n = 30) tijekom 12 tjedana. Prosječna dob, visina, masa i BMI na početku, 6. tjednu i na kraju ispitivanja nisu se statistički razlikovali između dviju grupa. Nakon 12-tjedne intervencije, stope alopecije i akni ostale su nepromijenjene nakon suplementacije vitaminom D i uljem noćurka u usporedbi s placebo grupom. U usporedbi s placebo grupom, žene u grupi koja je uzimala vitamin D i ulje imale su značajno smanjene trigliceride, LDL, omjer ukupnog/HDL kolesterola i MDA. Nisu primijećeni značajni učinci unosa vitamina D i ulja na druge lipidne profile i markere oksidacijskog stresa. Doze vitamina D i ulja noćurka u ovom istraživanju su relativno niske tako da su potrebna daljnja dugotrajna istraživanja s višim dozama vitamina D kako bi se ispitali njihovi učinci na PCOS. Zaključno, suplementacija vitaminom D i uljem noćurka tijekom 12

tjedana kod žena s PCOS-om koje su bile deficitarne u vitaminu D značajno je poboljšala razine triglicerida, LDL kolesterola i MDA [86].

Ali i sur. (2023) ispitali su učinak ulja noćurka na lipidni profil, razinu hormona i BMI kod žena s PCOS-om te su također procijenili sigurnost upotrebe ulje noćurka. Studija je provedena među 48 sudionica čiji je BMI =25,0-29,9, koje su podijeljene u dvije grupe: kontrolnu (n = 24) i grupu liječenja (n = 24). Sve sudionice u kontrolnoj i grupi liječenja primale su konvencionalne lijekove (prema preporuci liječnika) i modificirani plan prehrane tijekom 10 tjedana, dok su sudionice u grupi liječenja također primale 1000 mg ulja noćurka dnevno. Od sudionica je zatraženo da ne mijenjaju svoju uobičajenu rutinu vježbanja i da se suzdrže od korištenja dodatnih prehrambenih suplemenata. Uzorci za biokemijske testove LH, FSH, testosterona, estrogena, ukupnog kolesterola i LDL kolesterola prikupljeni su u prvom tjednu i nakon 10 tjedana studije. Prosječna masa grupe konvencionalnog liječenja bila je $69,96 \pm 7,46$ kg prije liječenja i smanjila se na $61,36 \pm 5,72$ kg nakon liječenja. Stoga je prosječna promjena mase sudionica grupe konvencionalnog liječenja bila 12,29 % nakon liječenja. Prosjek grupe s uljem noćurka prije liječenja bio je $70,00 \pm 8,08$ kg i smanjio se na $57,28 \pm 6,50$ kg nakon liječenja. Stoga je prosječna promjena mase sudionica grupe s uljem noćurka bila 18,17 % nakon liječenja. Rezultati pokazuju da je prosječna masa smanjena više kod sudionica grupe liječene s noćurkom u usporedbi sa sudionicama grupe konvencionalnog liječenja. Zbog smanjenja mase, BMI se također smanjio nakon 10 tjedana studije. U grupi liječenoj noćurkom, BMI se smanjio s $26,9 \pm 1,29$ na $22,35 \pm 1,30$, dok se u grupi konvencionalnog liječenja smanjio s $26,77 \pm 1,48$ na $23,22 \pm 0,87$. Prosjek razine LDL kolesterola u grupi konvencionalnog liječenja prije liječenja bio je $126,6 \pm 17,8$ mg/dL i smanjio se na $109,9 \pm 15,5$ mg/dL nakon liječenja. Prosjek razine LDL kolesterola u grupi liječenoj noćurkom prije liječenja bio je $134,6 \pm 20,0$ mg/dL i smanjio se na $90,4 \pm 15,1$ mg/dL nakon liječenja. Rezultati pokazuju da je prosječna razina LDL kolesterola smanjena u većem opsegu kod sudionica grupe s noćurkom u usporedbi sa sudionicama grupe konvencionalnog liječenja. Prosjek ukupnog kolesterola u grupi konvencionalnog liječenja prije liječenja bio je $233,4 \pm 27,63$ mg/dL i smanjio se na $195,3 \pm 25,37$ mg/dL nakon liječenja. Prosjek razine ukupnog kolesterola u grupi intervencije prije liječenja bio je $234,4 \pm 27,14$ mg/dL i smanjio se na $179,9 \pm 24,53$ mg/dL nakon liječenja. Značajne su promjene bile i kod smanjenja razina reproduktivnih hormona, poput LH i testosterona, u obje grupe. Vidljiv rast kose na različitim područjima lica bio je prisutan kod žena s PCOS-om u obje skupine. U grupi s konvencionalnim liječenjem, 76 % sudionica imalo je vidljiv rast kose na licu, 63 % na gornjoj usni, a 55 % na području brade prije liječenja. Nakon 10 tjedana liječenja uz modificirani plan prehrane i konvencionalne lijekove, broj sudionica s

rastom dlaka smanjio se, ali je i dalje bilo 60 % s rastom dlaka na licu, 59 % na gornjoj usni i 50 % na području brade. U intervencijskoj grupi, 80 % sudionica imalo je vidljiv rast dlaka na licu, 60 % na bradi, a 61 % na gornjoj usni prije liječenja. Nakon 10 tjedana liječenja s uljem noćurka 1000 mg/dan uz modificirani plan prehrane i konvencionalne lijekove, broj sudionica s rastom dlaka smanjio se na 73% na licu, 58 % na bradi i 49 % na gornjoj usni. U grupi s konvencionalnim liječenjem, 55 % i 62 % sudionica prijavilo je akne i masnu kožu, što se smanjilo na 49 % i 52 % nakon liječenja, dok je u intervencijskoj grupi zapaženo značajno smanjenje od 47 % i 42 % na 37 % i 33 % sudionica s aknama i masnom kožom. Kod sudionica koje su uzimale 1000 mg/dan ulja noćurka zabilježene su sljedeće nuspojave: mučnina kod samo 5 sudionica, proljev kod 6 sudionica i glavobolja kod 8 sudionica tijekom prvog i drugog tjedna studije. Rezultati ove studije pokazuju da ulje noćurka ima značajan utjecaj na lipide, hormonske razine i BMI kod žena s PCOS-om te su dobiveni bolji rezultati kod skupine tretirane uljem noćurka od konvencionalnog liječenja. Također, važno je napomenuti da tijekom razdoblja studije nisu prijavljene ozbiljne nuspojave, što sugerira određenu sigurnost korištenja ulja noćurka. Ovi rezultati sugeriraju na potencijalno korištenje ulja noćurka kao dodatne terapije za upravljanje PCOS-om [87].

3. ZAKLJUČAK

Danas je PCOS stanje sa sve većom incidencijom u žena reproduktivne dobi. Obilježavaju ga poremećaj hormonskog statusa organizma i raznoliki simptomi. Važnost ovog stanja leži u činjenici da je PCOS danas jedan od glavnih uzroka neplodnosti. U mnogim slučajevima u pozadini tog sindroma je IR koji može voditi do pojave dijabetesa tipa 2. Farmakološki pristupi uglavnom su usmjereni na višak androgena, neredovite ovulacije i IR. Ponuđene su različite medicinske terapije za liječenje ovog sindroma, no potencijalne nuspojave dugotrajnih terapija kao i njihova ograničena učinkovitost, učinili su alternativne tretmane sve popularnijim izborom. Najčešće primjenjivani sintetički lijekovi za PCOS su metformin i klomifen citrat, no oni su povezani s mnogim nedostacima i nuspojavama.

Ljekovito bilje uglavnom pomaže u regulaciji spolnih hormona, smanjuje IR i glukozu u krvi, djeluje na metabolizam lipida te poboljšava menstrualni ciklus. Pregledom literature utvrđeno je da Aloe vera ima estrogenski učinak, normalizira razine hormona, obnavlja cikličnost estrusa i vraća strukturu jajnika te također smanjuje IR. Za terapijski učinak kurkume zaslužan je njezin sastojak kurkumin. Kurkumin ima hipoglikemijski i hipolipidemijski učinak, smanjuje razinu inzulina te poboljšava ovulaciju i plodnost kod osoba s PCOS-om. Cimet djeluje efikasno na regulaciju testosterona, estrogena, LH i FSH, obnavlja cikličnost estrusa te poboljšava osjetljivost na inzulin. Također, utvrđeno je da smanjuje razinu LDL kolesterola, a povećava HDL kolesterol. Kineski čajevac, odnosno zeleni čaj koji se priprema od listova kineskog čajevca, sadrži katehine koji su zaslužni za farmakološki učinak ove biljke. Studije pokazuju kako zeleni čaj smanjuje kolesterol i trigliceride te IR kod osoba s PCOS-om. Također, povećava koncentraciju estradiola i može smanjiti broj cista na jajnicima. Vrlo je značajan jer djeluje na smanjenje mase i BMI kod osoba s PCOS-om. Ulje noćurka pokazalo je ljekoviti učinak na nepravilnosti estrusnog ciklusa te poboljšanje hormonskog stanja. Također, pokazao se boljim izborom liječenja od konvencionalnih lijekova.

Uzimajući u obzir sveobuhvatan pregled ljekovitog bilja i njegovih potencijalnih učinaka na PCOS, može se zaključiti da fitoterapija predstavlja važnu komplementarnu opciju u liječenju ovog sindroma. Iako je potrebno provesti dodatne i opsežnije studije za potvrdu učinkovitosti pojedinih biljaka, postojeći dokazi sugeriraju da *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Curcuma longa* L., *Cinnamomum*, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Oenothera biennis* L. mogu pomoći u prevenciji i ublažavanju simptoma PCOS-a.

4. POPIS LITERATURE

1. R. J. Norman, D. Derwailly, R. S. Legro, T. E. Hickey, Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. **2007**, *370*, 658-697.
2. D. Pavičić Baldani, Sindrom policističnih jajnika (PCOS). *Medix*. **2013**, 124-130.
3. United Kingdom National Health Service, Polycystic ovar syndrome, Overview. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/polycystic-ovary-syndrome-pcos/> (23. 5. 2024.)
4. E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif, Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. **2012**, *33*, 1945-7189.
5. C. Y. Kwon, I. H. Cho, K. S. Park, Therapeutic Effects and Mechanisms of Herbal Medicines for Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Front. Pharmacol*. **2020**, *11*.
6. R. Homburg, Polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. **2008**, *22*, 261-274.
7. S. Langley-Evans, *Nutrition: A Lifespan Approach*, Willey-Blackwell, Chichester, U.K., **2009**, Str. 52.
8. I. Pentz, Sindrom policističnih jajnika. *Medicus*. **2010**, *19*, 5-11.
9. S. Franks, Controversy in clinical endocrinology: Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: In Defense of the Rotterdam Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. **2006**, *91*, 786-789.
10. A. A. Nazarudin, N. Zulkarnain, A. Hussain, S. S. Mokri, L. N. A. M. Nordin, Review on automated follicle identification for polycystic ovarian syndrome. *Bull. Electr. Eng. Inform*. **2020**, *9*, 588-593.
11. J. M. Vink, S. Sadzadeh, C. B. Lambalk, D. I. Boomsma, Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. **2006**, *91*, 2100-2104.
12. G. S. Barkley, Factors Influencing Health Behaviors in the National Health and Nutritional Examination Survey, III (NHANES III). *Soc Work Health Care*. **2008**, *46*, 57-79.
13. R. L. Rosenfield, Clinical review: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **2007**, *92*, 787-796.
14. P. Fenichel, C. Rougier, S. Hieronimus, N. Chevalier, Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann. Endocrinol. (Paris)*. **2017**, *78*, 176-185.
15. T. Srnovršnik, I. Virant-Klun, B. Pinter, Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan) – A Systematic Review. *Life*. **2023**, *13*, 138.

16. R. Mukhopadhyay, N. B. Prabhu, S. Prasada Kabekkodu, P. S. Rai, Review on bisphenol A and the risk of polycystic ovarian syndrome: an insight from endocrine and gene expression. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2022**, *29*, 32631-32650.
17. B. H. Rashidi, M. Amanlou, T. B. Lak, M. Ghazizadeh, F. Haghollahi, M. Bagheri, B. Eslami, The Association Between Bisphenol and Polycystic Ovarian Syndrome: A Case-Control Study. *Acta Med. Iran.* **2017**, *55*, 759-764.
18. I. A. Kawa, A. Masood, M. A. Ganie, Q. Fatima, H. Jeelani, S. Manzoor, S. M. Rizvi, M. Muzamil, F. Rashid, Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation. *Obes. Med.* **2019**, *14*, 100090.
19. D. J. Salmi, H. C. Zisser, L. Jovanovic, Screening for and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Teenagers. *Exp Biol Med (Maywood)*. **2004**, *229*, 369-377.
20. H. F. Escobar-Morreale, Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* **2018**, *14*, 270-284.
21. M. O. Goodarzi, D. A. Dumesic, G. Chazenbalk, R. Azziz, Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* **2011**, *7*, 219-231.
22. T. Akter, S. Zahan, N. Nawal, H. Rahman, T. N. Tanjum, K. I. Arafat, A. Moni, M. N. Islam, J. Uddin, Potentials of curcumin against polycystic ovary syndrome: Pharmacological insights and therapeutic promises. *Heliyon.* **2023**, *9*, e16957.
23. M. Zahoor ul Haq shah, V. Kumar Shrivastava, Turmeric extract alleviates endocrine-metabolic disturbances in letrozole-induced PCOS by increasing adiponectin circulation: A comparison with Metformin. *Metabolism Open.* **2022**, *13*, 100160.
24. National Library of Medicine, Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92773/> (4. 8. 2024.)
25. K. Galle Toplak, *Zdravilne Rastline na Slovenskom*, Ljubljana, Mladinska knjiga založba d.d., **2015**, p. 9.
26. S. G. Khanage, T. Y. Subhash, I. R. Bhaiyyasaheb, Herbal drugs for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its complications. *Pharmaceut. Reson.* **2019**, *2*, 5-13.
27. A. Manouchehri, S. Abbaszadeh, M. Ahmadi, F. Khajoei Nejad, M. Bahmani, N. Dastyar, Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assist. Reprod.* **2023**, *27*, 85-91.
28. The Plant List, Aloe vera (L.) Burm.f. URL: <http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-298116> (18. 8. 2024.)

29. K. Chakraborty, THERAPEUTIC IMPLICATION OF *Aloe barbadensis* Mill. (aloe vera) FOR THE MANAGEMENT OF Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): a systematic review. *JOBI*. **2022**, *9*, 22-26.
30. Waterwise botanicals, Plant Catalog, Aloe vera barbadensis. URL: <https://www.waterwisebotanicals.com/plants/Aloe-vera-barbadensis-p158035843> (27. 6. 2024.)
31. C. Quispe, M. Villalobos, J. Borquez, M. J. Simirgiotis, Chemical Composition and Antioxidant Activity of Aloe vera from the Pica Oasis (Tarapac'a, Chile) by UHPLC-Q/Orbitrap/MS/MS. *J. Chem.* **2018**, *2018*, 1-12.
32. National Library of Medicine, PubChem, Mannose-6-phosphate. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mannose-6-phosphate> (18. 8. 2024.)
33. M. Poorfarid, H. Karimi Jashni, F. Houshmand, The effects of Aloe Vera sap on progesterone, estrogen and gonadotropin in female rats. *J Jahrom Univ Med Sci.* **2013**, *10*, 6-10.
34. R. Kosif, R. G. Aktas, Investigation of the Effects of *Aloe barbadensis* on Rat Ovaries: A Preliminary Study. *J Med Food.* **2009**, *12*, 1393-1397.
35. R. Maharjan, P. S. Nagar, L. Nampoothiri, Effect of *Aloe barbadensis* Mill. formulation on Letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model. *J Ayurveda Integr Med.* **2010**, *1*, 273-279.
36. V. Hemayatkhah-Jahromi, M. Rahmanian-Koushkaki, Effect of hydro-alcoholic extract of Aloe vera L. on polycystic ovary syndrome in rat. *Feyz Med Sci J.* **2016**, *20*, 221-227.
37. M. Radha, N. Padamnabhi, N. Laxmipriya, Evaluation of *Aloe barbadensis* mill. Gel on letrozole induced polycystic ovarian syndrome (PCOS) rat model - a dose dependent study. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5*, 5293-5300.
38. M. Radha, N. Laxmipriya, Role of *Aloe Barbadensis* Mill. as a Possible Pre-Conceptive Herb for the Management of Polycystic Ovarian Syndrome: Rodent Model Study. *Austin J. Reprod. Med. Infertil.* **2016**, *3*, 1040.
39. S. K. Bhoje, A. P. Somkuwar, K. G. Sarode, S. A. Dubey, M. P. Harke, Effect of Aloe vera gel and mint tea on letrozole induced PCOS in rat model. *J. Pharmacogn. Phytochem.* **2021**, *10*, 494-499.
40. S. Sultana, N. Munir, Z. Mahmood, M. Riaz, M. Akram, M. Rebezov, N. Kuderinova, Z. Moldabayeva, M. A. Shariati, A. Rauf, K. R. R. Rengasamy, Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomed. & Pharmacother.* **2021**, *135*, 111078.

41. Royal Botanic Gardens Kew, *Curcuma longa* L. URL: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:796451-1> (5. 8. 2024.)
42. T. B. Thanh, H. T. Nguyen, N. Dong, K. T. Dang, *Curcuma longa*, *the Polyphenolic Curcumin Compound and Pharmacological Effects on Liver*. // Dietary Interventions in Liver Disease / Ronald Ross Watson i Victor R. Preedy. United Kingdom: Academic Press, **2019**. Str. 413-457.
43. S. Shankar, R. K. Srivastava, *Nutrition, Diet and Cancer: Curcumin: Structure, Biology and Clinical Applications*. USA: Springer, **2012**, Str. 413-457.
44. M. Jamilian, F. Foroozanfard, E. Kavossian, E. Aghadavod, R. Shafabakhsh, A. Hoseini, Z. Asemi, Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr. ESPEN*. **2020**, 36, 128-133.
45. K. Kubra Tufekci, S. Kaplan, Beneficial effects of curcumin in the diabetic rat ovary: A stereological and biochemical study. *Histochem. Cell. Biol.* **2022**, 159, 401-430.
46. N. Ghanbarzadeh-Ghashti, S. Ghanbari-Homaie, E. Shaseb, S. Abbasalizadeh, Mirghafourvand M., The effect of Curcumin on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Endocr. Disord.* **2023**, 23, 2-10.
47. Research Square, T. Zohrabi, A. Nadjarzadeh, S. Jambarsang, M. H. Shelkha, A. Aflatoonian, H. Mozaffari-Khosravi, Effect of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and Curcumin on Glycemic parameters in Polycystic ovary syndrome: Randomized controlled Clinical Trial, 2023. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3610838/v1> (5. 8. 2024.)
48. S. Shannag, K. Nusier, L. Tahaineh, W. Hananeh, Curcumin is comparable to metformin for the treatment of PCOS in rats: a preclinical study. *Pharmacia*. **2024**, 71, 1-10.
49. P.S. Reddy, N. Begum, S. Mutha, B. Vasudha, Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pac. J. Reprod.* **2016**, 5, 116-122.
50. Y. Nasiri Bari, V. Babapour, A. Ahmadi, M. Z. Kheybari, G. Akbari, The effect of curcumin on embryonic in vitro development in experimental polycystic ovary syndrome: An experimental study. *Int J Reprod BioMe.*, **2021**, 19, 997-1004.
51. S. M. Abd-Alqader, S. A. Zearah, I. J. Al-Assadi, Studying the Effect of Curcumin (Standard & Supplements) and Zinc on the Concentrations of Glucose, Insulin, HOMA-IR, and AntiMullerian Hormone in PCOS-Model Rats. *Baghdad Sci J.* **2024**, 21, 428-436.

52. United States Department of Agriculture, National Resources Conservation Service, Classification for Kingdom Plantae Down to Genus *Cinnamomum* Schaeff. URL: <https://plants.usda.gov/home/classification/71353> (25. 8. 2024.)
53. S. Novakovic, V. Jakovljevic, N. Jovic, K. Andric, M. Milinkovic, T. Anicic, B. Pindovic, E. Nikolaevna Kareva, V. Petrovich Fisenko, A. Dimitrijevic, J. Joksimovic Jovic, Exploring the Antioxidative Effects of Ginger and Cinnamon: A Comprehensive Review of Evidence and Molecular Mechanisms Involved in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Other Oxidative Stress-Related Disorders. *Antioxidants*. **2024**, *13*, 392.
54. J. Thomas, K. M. Kuruvilla, *Cinnamon*. // Handbook of herbs and spices / K. V. Peter. USA: Woodhead Publishing Limited, **2012**. Str. 182-196.
55. Trade Winds Fruit, Plant Information Database, Cinnamon. URL: <https://www.tradewindsfruit.com/content/cinnamon.htm> (21. 8. 2024.)
56. P. V. Rao, S. H. Gan, Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2014**, *2014*, 642942.
57. G. Singh, S. Maurya, M. P. DeLampasona, C. A. N. Catalan, A Comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleresins and their constituents. *Food Chem Toxicol*. **2007**, *45*, 1650-1661.
58. J. G. Wang, R. A. Anderson, G. M. Graham., M. C. Chu, M. V. Sauer, M. M. Guarnaccia, R. A. Lobo, The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*. **2007**, *88*, 240-243.
59. F. Khodaeifar, S. M. Bagher Fazljou, A. Khaki, M. Torbati, E. O. Saheh Madarek, A. Afshin Kaki, M. Shokoohi, A. H. Dalili, The Effect of Hydroalcoholic Extract of Cinnamon *zeylanicum* on Oxidative Damages and Biochemical Change in Adult Rats With Polycystic Ovary Syndrome. *Crescent J. Med. Biol. Sci*. **2019**, *6*, 511-516.
60. S. Peivandi, S. Heydari-latibari, F. Ghasemzadeh, M. Zamaniyan, A. Bahar, H. Majidi, B. Maleki, Metabolic and endocrine changes induced by cinnamon in women with polycystic ovarian syndrome: A pilot study. *Avicenna J Phytomed*. **2024**, *14*, 242-251.
61. L. Dou, Y. Zheng, L. Li, X. Gui, Y. Chen, M. Yu, Y Guo., The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol*. **2018**, *16*, 2-10.
62. A. Borzoei, M. Rafraf, N. Shirin, L. Faruadi, F. Narimani, F. Doostan, Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome. *J Tradit Complement Med*. **2018**, *8*, 128-133.

63. M. Hajimonfarednejad, M. Nimrouzi, M. Heydari, M. M. Zarshenas, M. J. Raei, B. N. Jahromi, Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytother Res.* **2017**, *32*, 276-283.
64. D. H. Kort, A. Roger, Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* **2014**, *211*, 487.
65. ESPE, European Society for Paediatric Endocrinology, S. Salehpour, S. Setavand, S. Onsoni, A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Cinnamon Extract to Metformin Effects upon Insulin Resistance, Apolipoprotein B:Apolipoprotein A1 Ratio, and BMI of Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. URL: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0084/hrp0084p2-347> (7. 8. 2024.)
66. M. Dastgheib, R. Barati-Boldaji, N. Bahrapour, R. Taheri, M. Borghei, S. Amooee, M. Mohammadi-Sartang, A. Wong, S. Babajafari, M.S. Mazloomi, A comparison of the effects of cinnamon, ginger, and metformin consumption on metabolic health, anthropometric indices, and sexual hormone levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Front Nutr.* **2022**, *9*, 1071515.
67. C. Wang, J. Han., Y. Pu, X. Wang, Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Nutritional Composition, Potential Applications, and Omics Research. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 5874.
68. Plantea, Kineski čajevac, *Camellia sinensis*. URL: <https://www.plantea.com.hr/kineski-cajevaca/> (7. 8. 2024.)
69. A. B. Sharangi, Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – A review. *Food Res. Int.* **2009**, *42*, 529-535.
70. V. R. Siniya, H.N. Mishra, Green tea: Health benefits. *J. Nutr. Environ. Med.* **2008**, *17*, 232-242.
71. H. Ghafurniyan, M. Azarnia, M. Nabiuni, L. Karimzadeh, The effect of Green Tea Extract on Reproductive Improvement in Estradiol Valerate-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rat. *Iran J Pharm Res.* **2015**, *14*, 1215-1233.
72. H. Samavat, A. H. Wu, G. Ursin, C. J. Torkelson, W. Renwei, M. C. Yu, D. Yee, M. S. Kurzer, J-M. Yuan, Green Tea Catechin Extract Supplementation Does Not Influence Circulating Sex Hormones and Insulin-Like Growth Factor Axis Proteins in a Randomized Controlled Trial of Postmenopausal Women at High Risk of Breast Cancer. *J Nutr.* **2019**, *149*, 619-627.
73. H. G. Tehrani, M. Allahdadian, F. Zarre, H. Ranjbar, F. Allahdadian, Effect of green tea on metabolic and hormonal aspect of polycystic ovarian syndrome in overweight and obese women

- suffering from polycystic ovarian syndrome: A clinical trial. *J Educ Health Promot.* **2017**, *6*, 36.
74. C. C. W. Chan, W. L. Marcel, H. Y. Ernest, O. Tang, W. S. B. Yeung, P. Ho, Effects of Chinese Green Tea on Weight, and Hormonal and Biochemical Profiles in Obese Patients With Polycystic Ovary Syndrome A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Soc Gynecol Investig.* **2006**, *13*, 63-68.
75. M. Farhadian, S. Barati, M. Mahmoodi, A. B. Mosleh, M. Yavangui, Comparison of Green Tea and Metformin Effects on Anthropometric Indicators in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Rep. Pharm. Sci.* **2020**, *9*, 97-103.
76. S. D. Sadoughi, R. Rahbarian, Comparing the effect of aqueous extract of green tea and catechin on gonadotropins, β -estradiol, Progesterone, testosterone and ovarian follicle in polycystic ovarian syndrome rat model. *J Birjand Univ Med Sci.* **2017**, *24*, 62-74.
77. R. Fecker, V. Buda, E. Alexa, S. Avram, I. Z. Pavel, D. Muntean, I. Cocan, C. Watz, D. Minda, C. A. Dehelean, C. Soica, C. Danciu, Phytochemical and Biological Screening of *Oenothera biennis* L. Hydroalcoholic Extract. *Biomolecules.* **2020**, *10*, 818.
78. Ž. Maleš, J. Đeraković, Pupoljka (*Oenothera biennis* L.) – botanički podaci, kemijski sastav i uporaba. *Farm. Glas.* **1999**, *55*, 1-5.
79. Biological Library, Gallery, Onagraceae. URL: <https://www.biolib.cz/en/image/id376269/> (11. 8. 2024)
80. M. Timoszuk, K. Bielawska, E. Skrzydlewska, Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. *Antioxidants.* **2018**, *7*, 108.
81. PLANTAGEA, Kemizam masnih kiselina. URL: <https://www.plantagea.hr/aromaterapija/kemizam-masnih-kiselina/> (12. 8. 2024)
82. H. H. Atteia, S. Alzahrani, N. A. El-Sherbeeney, A. M. Youssef, N. E. Farag, E. T. Mehanna, R. Elhawary, G. A. Ibrahim, A. Elmistekawy, S. A. Zaitone, Evening Primrose Oil Ameliorates Hyperleptinemia and Reproductive Hormone Disturbances in Obese Female Rats: Impact on Estrus Cyclicity. *Front. Endocrinol.* **2020**, *10*, 942.
83. S. Watanabe, M. Sakurada, H. Tsuji, S. Matsumoto, K. Kondo, Efficacy of γ -linolenic Acid for Treatment of Premenstrual Syndrome, as Assessed by a Prospective Daily Rating System. *J. Oleo Sci.* **2005**, *54*, 217-224.
84. M. Mohammadlo, K. Rahimi, M. Rezaie, N. Soufizadeh, F. Seyedoshohadaei, K. Rahmani, R. Bekhradi, The effect of evening primrose oil on adolescent girl patients with PCOS: A double-blind placebo-controlled randomized study. *Avicenna J Phytomed.* **2024**, *14*, 561-569.

85. F. Zand Vakili, S. H. Zare, K. Rahimi, M. Riahi, The effect of Evening Primrose Oil on Changes in Polycystic Ovary Syndrome Induced by Estradiol Valerate in Rat. *Armaghane-Danesh*. **2018**, 22, 714-724.
86. K. Nasri, S. Akrami, M. Rahimi, M. Taghizadeh, M. Behfar, M. R. Mazandarani, A. Kheiry, M. R. Memarazadeh, Z. Asemi, The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Res*. **2018**, 43, 1-10.
87. Research Square, A. Ali, M. Javed, S. Jabeen, S. Farooq, M. Usman, S. S. Alarfaji, F. Tanveer, X. Zhang, Effect of Evening Primrose Oil on Hyperandrogenism Markers in Women With Polycystic Ovarian Syndrome, 2023. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3309840/v1> (20. 8. 2024.)

5. PRILOG

5.1. Popis kratica

AMH	Anti-Müllerov hormon (engl. <i>Anti-Müllerian Hormone</i>)
BPA	bisfenol A (engl. <i>Bisphenol A</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i>)
DASH	dijetalni pristup zaustavljanja hipertenzije (engl. <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DHEA	dehidroepiandrosteron
DM	dijabetes melitus (engl. <i>Diabetes Mellitus</i>)
EDC	endokrini disruptori (engl. <i>Endocrine disrupting chemicals</i>)
EC	epikatehin (engl. <i>Epicatechin</i>)
ECG	epikatehin galat (engl. <i>Epicatechin gallate</i>)
EGC	epigalokatehin (engl. <i>Epigallocatechin</i>)
EGCG	epigalokatehin galat (engl. <i>Epigallocatechin gallate</i>)
ELISA	enzimski povezani imunosorbentni test (engl. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Uprava za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	folikul-stimulirajući hormon
GnRH	gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HDL	liporprotein visoke gustoće (engl. <i>High-density Lipoprotein</i>)
HOMA	model ocjene homeostaze (engl. <i>Homeostatic Model Assessment</i>)
HPLC	visokoučinkovita tekućinska kromatografija (engl. <i>High-performance liquid chromatography</i>)
IL-6	interleukin 6
IGF	inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. <i>Insulin-like growth factor</i>)
IR	inzulinska rezistencija
IU	internacionalna jedinica (engl. <i>International Unit</i>)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low-density Lipoprotein</i>)
LH	luteinizirajući hormon
MDA	malondialdehid

NGF	faktora rasta živaca (engl. <i>Nerve growth factor</i>)
NIH	Nacionalni instituti za zdravlje (engl. <i>National Institutes of Health</i>)
PCOS	sindrom policističnih jajnika (engl. <i>Polycystic ovary syndrome</i>)
PMS	predmenstrualni sindrom (engl. <i>Premenstrual Syndrome</i>)
SHBG	globulin koji veže spolne hormone (engl. <i>Sex hormone binding globulin</i>)
TAC	ukupni serumski kapacitet (engl. <i>Total antioxidant capacity</i>)
TG	tieroglobulin