



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tıbbi Farmakoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİNDE RESVERATROL, KAFEİK ASİT
FENETİL ESTER VE SİLİBİNİN ETKİSİ**

Ayşegül Arzum KARABAŞ
ORCID: 0009-0001-6783-9826

Danışman
Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
ORCID: 0000-0001-6432-5822

Konya – 2024

ÖN SÖZ

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini, ilgisini hiç esirgemeyen, hep destek olup önerileriyle bana yön veren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN' e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK' a, Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN' a ve Doç. Dr. İpek DUMAN' a teşekkür ederim. Tez çalışmamda kullandığım tıbbi atık olan umbilikal dokuları temin etmemde yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Osman BALCI' ya ve beni her zaman destekleyen ve hep yanımda olan annem Hatice KARABAŞ, babam Hüseyin KARABAŞ ve kardeşim Murat KARABAŞ' a sonsuz teşekkür ederim.

Ayşegül Arzum KARABAŞ

Ocak 2024

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI.....	v
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polifenol Türevi Antioksidanlar.....	3
2.1.1. Resveratrol	4
2.1.2. Kafeik asit fenetil ester (CAPE).....	7
2.1.3. Silibinin	10
2.2. Umbilikal Kord	13
2.3. Gebelikte Antioksidan Kullanımı.....	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1.Genel	17
3.2.Deneysel Prosedür.....	17
3.3.İstatistiksel Yöntemler.....	18
3.4.Kullanılan Kimyasallar	18
4.BULGULAR	19
5.TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	25
7. KAYNAKLAR.....	27
8. EKLER.....	33
8.1. Etik Kurul Onayı	33
8.2. Benzerlik Raporu.....	34

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Ayşegül Arzum KARABAŞ**'ın “**İzole İnsan Umbilikal Arterinde Resveratrol, Kafeik Asit Fenetil Ester ve Silibininin Etkisi**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 18.01.2024

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji ABD

Jüri Üyesi

Prof. Dr. K. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24/01/2024 tarih ve 02/04 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

İzole İnsan Umbilikal Arterinde Resveratrol, Kafeik Asit Fenetil Ester ve Silibininin Etkisi başlıklı tez çalışmamın toplam 22 sayfalık kısmına ilişkin, 20.12.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **% 17** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

20.12.2023

Ayşegül Arzum KARABAŞ

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

18.01.2024

Ayşegül Arzum KARABAŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

g: Gram

M: Molar

mg: Miligram

ml: Mililitre

pD₂: -logEC₅₀



KISALTMALAR

5- HT: Serotonin

ADMA: Asimetrik Dimetil Arginin

CAPE: Kafeik Asit Fenetil Ester

CAT: Katalaz

COX: Siklooksijenaz

DMSO: Dimetil Sülfoksit

E_{max}: Efikasite

EC₅₀: Potens

ET- 1: Endotelin 1

GSH- Px: Glutasyon Peroksidaz

IgE: İmmunglobulin E

IL: İnterlökin

KHS: Krebs-Henseleit Solüsyonu

L- NAME: N- Nitro L- Arginin Metil Ester

L- NOARG: Nitro L Arginin

LOX: Lipoksijenaz

MDA: Malondialdehit

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

NK: Doğal Öldürücü

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PGF 2α: Prostaglandin F2 alfa

RES: Resveratrol

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SİL: Silibinin

Sirt 1: Sirtuin 1

SOD: Süperoksit Dismutaz

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1: Doğal fenolik bileşiklerin sınıflandırılması.....	4
Tablo 4.2: İnsan umbilikal arterinde resveratrol, CAPE ve silibinin için bulunan maksimum gevşeme ($E_{\max}$) ve $-\log EC_{50}$ (pD_2) değerleri	20



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1: Bağışıklık fonksiyonundaki resveratrol yolakları	5
Şekil 2.2: Kafeik asit fenetil esterinin bazı hastalıklardaki etki mekanizmaları	8
Şekil 2.3: Umbilikal kordun yapısı	13
Şekil 2.4: Plasenta ve umbilikal kordun makroskopik görüntüsü	14
Şekil 4.1: 5-HT (10^{-6} M) ile kasılan insan umbilikal arterinde CAPE, resveratrol ve silibinin ile alınan konsantrasyon- cevap eğrileri.....	19



ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Farmakoloji
Yüksek Lisans Tezi

İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİNDE RESVERATROL, KAFEİK ASİT FENETİL ESTER VE SİLİBİNİNİN ETKİSİ

Ayşegül Arzum KARABAŞ

Konya-2024

Umbilikal kord damarlarının otonom innervasyonunun bulunmaması nedeniyle, bu damarların tonusu endojen ve eksojen vazoaaktif maddeler tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle gebelerde oksidatif stres artışına bağlı komplikasyonların önlenmesi için kullanılan antioksidan etkili maddelerin umbilikal damarlar üzerine etkileri önemlidir. Bu çalışmada izole insan umbilikal arterinin bazal tonusu ve serotonine (5-HT) bağlı kasılma cevapları üzerine gebelerde kullanıma potansiyeli olan kafeik asit fenetil ester (CAPE), resveratrol ve silibininin vazoaaktif etkileri araştırılmıştır.

Umbilikal arterlerden 2-3 mm genişlikte ve 10-15 mm uzunlukta spiral şeklinde hazırlanan şeritler, sıcaklığı 37°C' de sabit tutulan %95 O₂-%5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlandırılan Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) içeren 10 ml'lik izole organ banyolarına alındı. Dokular 1,5 gram istirahat gerilimi altında; 15 dakika aralıklarla KHS ile yıkanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. Dinlenme periyodunun bitiminde uygulanan ajanlara alınan cevaplar bir transdüser yardımı ile izometrik olarak kaydedildi. Umbilikal arter şeritlerinin bazal tonusu düzeyinde ve 10⁻⁶ M 5-HT ile maksimum kasılma cevapları alındıktan sonra banyoya resveratrol (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), CAPE (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), silibinin (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M) kümülatif olarak ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi.

Çalışmada uygulanan ajanlara alınan cevaplar 10⁻⁶ M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi. Verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma kullanıldı. Resveratrol, CAPE ve silibinin ile alınan konsantrasyon-cevap eğrilerinden hesaplanan maksimum gevşeme (E_{max}) ve pD₂ (-log EC₅₀) değerleri karşılaştırıldı. Analizler bilgisayar ortamında SPSS 29. 0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla yürütüldü.

Organ banyosuna kümülatif olarak uygulanan resveratrol, CAPE ve silibinin dokuların bazal tonusunu etkilemedi, 5-HT ile ön kasılma uygulanan dokularda ise doza bağımlı gevşeme cevapları oluşturdu. Çalışmada kullanılan ajanların E_{max} değerleri karşılaştırıldığında silibininin, resveratrol ve CAPE'ye göre daha güçlü gevşeme yaptığı saptandı. Resveratrolle alınan maksimum gevşeme cevapları ise CAPE ile alınan maksimum gevşemelere göre daha fazlaydı. Resveratrol, CAPE ve silibinin için bulunan pD₂ değerleri karşılaştırıldığında resveratrolün diğer iki ajana göre pD₂ değeri anlamlı farklı bulundu. Silibinin ve CAPE' nin pD₂ değerleri ise benzerdi.

Bu sonuçlara göre, umbilikal arter şeritlerinde maksimum gevşetici etkisi en yüksek olan silibininin, en az gevşeme oluşturan ise CAPE'dir. Ayrıca, CAPE ve silibinin resveratrole göre daha potent olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan ajanlar dokuların bazal tonusunu etkilememiştir.

Anahtar Kelimeler: CAPE, İn vitro, Resveratrol, Silibinin, Umbilikal arter.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Pharmacology
Medical Pharmacology
Master Thesis

EFFECT OF RESVERATROL, CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER AND SILIBININ ON ISOLATED HUMAN UMBILICAL ARTERY

Ayşegül Arzum KARABAŞ

Konya-2024

Due to the lack of autonomous innervation of the umbilical cord vessels, the tone of these vessels is regulated by endogenous and exogenous vasoactive substances. In this reason, the effects of antioxidant substances used to prevent complications due to increased oxidative stress in pregnant women on the umbilical vessels are important. In this study, the vasoactive effects of CAPE (caffeic acid phenethyl ester), resveratrol and silybinin, which have the potential to be used in pregnant women, on the basal tone and serotonin (5-HT) dependent contractile responses of the isolated human umbilical artery were investigated.

Strips prepared from the umbilical arteries as spiral strips, 2- 3 mm wide and 10- 15 mm long, were placed in 10 ml isolated organ baths containing a constantly gassed KHS (Krebs Henseleit Solution) with a mixture of %95 O₂ - %5 CO₂, the temperature of which was kept constant at 37°C. Tissues are under 1. 5 grams of resting tension; It was washed with KHS at 15 minute intervals and left to rest for 60 minutes. At the end of the rest period, the responses to the applied agents were recorded isometrically with the help of a transducer. At the level of the basal tone of the umbilical artery strips and after maximum contraction responses are obtained with 10⁻⁶ M 5-HT, resveratrol (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), CAPE (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), silybinin(10⁻⁹ M- 10⁻⁴) are added to the bath was added cumulatively and concentration-response curves were recorded.

Responses to the agents applied in the study were evaluated as the percentage (%) of the maximum contraction response obtained with 10⁻⁶ M 5-HT. Arithmetic mean±standard deviation was used to summarize the data. Maximum relaxation (E_{max}) and pD₂ (-log EC₅₀) values calculated from the concentration-response curves obtained with resveratrol, CAPE and silybin were compared. Analyzes were conducted on a computer using the SPSS 29. 0 (Armonk, NY: IBM Corp.) package program.

Resveratrol, CAPE and silybinin applied cumulatively to the organ bath did not affect the basal tone of the tissues, but produced dose-dependent relaxation responses in the tissues precontracted with 5-HT. When the E_{max} values of the agents used in the study were compared, it was determined that silybinin caused stronger relaxation than resveratrol and CAPE. The maximum relaxation responses obtained with resveratrol were higher than the maximum relaxation responses obtained with CAPE. When the pD₂ values for resveratrol, CAPE and silybinin were compared, the pD₂ value of resveratrol was found to be significantly different compared to the other two agents. The pD₂ values of silybinin and CAPE were similar.

According to these results, silybinin has highest maximum relaxant effect on umbilical artery strips, and CAPE produces the least relaxation. Additionally, CAPE and silybinin were found to be more potent than resveratrol. The agents used in the study did not affect the basal tone of the tissues.

Keywords: CAPE, In vitro, Resveratrol, Silybinin, Umbilical artery.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serbest radikallerin artışı sonucu oluşan oksidatif stres, birçok hastalığın patojenezinde rol oynamaktadır. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyen ve hücre hasarını engelleyen maddelerdir. Antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilmekte ya da dışarıdan alınmaktadır. Hem endojen hem de eksojen kaynaklı antioksidanlar, serbest radikal süpürücü etkileriyle bağışıklık sistemini güçlendirmekte ve hastalık riskini azaltmaktadır (Shinde ve ark., 2012).

Plasentadan kaynaklanan oksidatif stres artışı, gebelikte görülen preeklampsi, fetüste gelişim geriliği, gestasyonel diyabet gibi komplikasyonların gelişmesinde etkili olan faktörlerdendir (Toboła-Wróbel ve ark., 2020). Antioksidan etkili veya antioksidan enzimler için kofaktör olan vitamin veya bitkisel ürünler bu komplikasyonların önlenmesi, maternal sağlığın korunması, fetal büyüme ve gelişimin sağlanması için gebelerde kullanılmaktadır.

Gebelikte anne ile fetüs arasında besin ve oksijen alışverişi, umbilikal kord damarları ile sağlanmaktadır. Umbilikal kord, fetüsü plasentaya bağlayan yapıdır. Umbilikal damarlarda otonom innervasyon bulunmaması nedeniyle, endojen olarak üretilen veya dışarıdan alınan vazoaktif maddeler damar tonusunun kontrolünde etkilidir.

Antioksidan etkili CAPE, resveratrol ve silibininin, gebelerde oksidatif strese bağlı hastalıklarda tedavi veya destek amaçlı kullanımı ile ilgili deneysel ve klinik araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada, izole insan umbilikal arterinin bazal tonusu ve serotonine (5-HT) bağlı kasılma cevapları üzerine CAPE, resveratrol ve silibininin vazoaktif etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Gebelerde kullanılma potansiyeli olan bu antioksidanların umbilikal arterlerdeki direkt etkileri ile ilgili çalışmaların az sayıda olması nedeniyle çalışmanın orijinal nitelikte olacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Oksidatif stres, birçok hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Martinez ve ark., 2021). İnsanda bulunan antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilirler ya da dışarıdan destek olarak alınırlar. Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar, serbest radikal süpürücü etki göstermektedir. Bundan dolayı savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini de azalttıkları düşünülmektedir (Shinde ve ark., 2012). Antioksidan etkili maddeler; oluşan serbest radikalleri kararlı hale getirerek, zincir kırıcı etki ile kimyasal reaksiyonları durdurarak, baskılayıcı etki ile reaksiyon hızını azaltarak, onarıcı etki ile biyolojik molekülerdeki hasarı onararak, organizmadaki antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini artırarak etki göstermektedir (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014).

Doğadaki birçok bitkinin, içerdiği fitokimyasallar nedeniyle antioksidan etkileri olduğu bilinmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkiler göz önüne alındığında fenolik bileşik içeren bitkiler, antioksidan aktiviteleri ile öne çıkmaktadır (Çelik ve Ayran, 2020).

2.1. Polifenol Türevi Antioksidanlar

Fenolik bileşiklerin, antialerjik, antiinflamatuvar, antimutajenik, antikanserojenik etkileri vardır ve enzimatik aktivitelerin modülatörüdürler. Ayrıca, koroner kalp hastalığı ve felç gibi oksidatif hasara bağlı hastalıklara karşı farmakolojik etkileri olduğu kabul edilmektedir. Etki mekanizmaları, reaktif oksijen türlerinin inaktivasyonu, elektrofillerin bağlanması, koruyucu enzimlerin indüksiyonu, apoptozu artırma; lipid peroksidasyonunun, hücresel proliferasyonun ve DNA oksidasyonunun inhibisyonu şeklindedir (Chiorcea-Paquim ve ark., 2020).

Polifenoller, sarı soğan, kıvırcık lahana, pırasa, brokoli, yaban mersini, kayısı, elma, siyah üzüm, domates, çay, kırmızı üzüm, maydanoz, narenciyeler, patates, enginar, hindiba, deve diken, soya fasülyesi, mango, zerdeçal gibi bitkilerde bulunur (El Gharas, 2009). Resveratrol, kateşin, epigallokateşin gallat, kersetin, silibinin, kafeik asit fenetil ester, kumarinler, zerdeçal, gallik asit sık kullanılan polifenoller arasındadır. Aşağıda Tablo 2.1' de fenolik bileşiklerin doğadaki kaynakları ve sınıflandırılması verilmiştir.

Tablo 2.1: Doğal fenolik bileşiklerin sınıflandırılması (Chiorcea-Paquim ve ark., 2020)

Flavonoidler ve diğer benzopiran türevleri	Flavonlar (luteolin, orientin) Flavonoller (soğanda, kırmızı şarapta kersetin, elma ve limonda taksifolin, çayda epigallokateşin, epikateşin, kateşin) Flavononlar (hesperetin) Izoflovanoller (soya fasülyesi ve baklada genistein) Antosiyaninler (kırmızı meyveler ve kırmızı lahanada siyanidin, malvidin) Kumarinler (tonka fasülyesi ve vanilyada kumarin) Ksantinler (mangoda mangiferin ve mangostin)
Fenolik asit ve esterler	Hidroksisinamik asitler (mantar, kahve ve şarapta kafeik asit ve ferulik asit) Hidroksisinamil ester türevleri (aromatik bitkilerde rosmarinik asit, kaftarik asit) Hidroksi benzoik asitler (yeşil biber, zeytin ve meyvelerde salisilik asit, gallik asit)
Tanninler	Kırmızı ağaç kabuğunda tannik asit
Lignanlar	Çeşitli bitkilerin fitoöstrojenleri (Silibin, sesamol, pinoresinol)
Stilbenler	Kırmızı şarap ve üzümde resveratrol, pterostilben
Kurkuminoidler	Zerdeçal kökünde kurkumin
Kalkonlar	Elma ağacında floretin

Bu çalışmada sık kullanılan polifenollerden resveratrol, kafeik asit fenetil ester ve silibinin incelenmiştir.

2.1.1. Resveratrol

Resveratrol (trans- 3, 4, 5- trihidroksistilben) bir etilen köprüsü ile birbirine bağlı iki fenol halkasına sahip olup polifenollerin stilbenoid grubuna aittir (Amri ve ark., 2012). Çilek, ravent, yer fıstığı, üzüm kabuğu ve çekirdeklerinde bol miktarda bulunan bir polifenoldür (Galiniak ve ark.,2019). Geleneksel çin tıbbında sıklıkla yer verilen resveratrol, karaciğer, deri ve dolaşım sistemi rahatsızlıklarında kullanılmıştır (Gülçin, 2010).

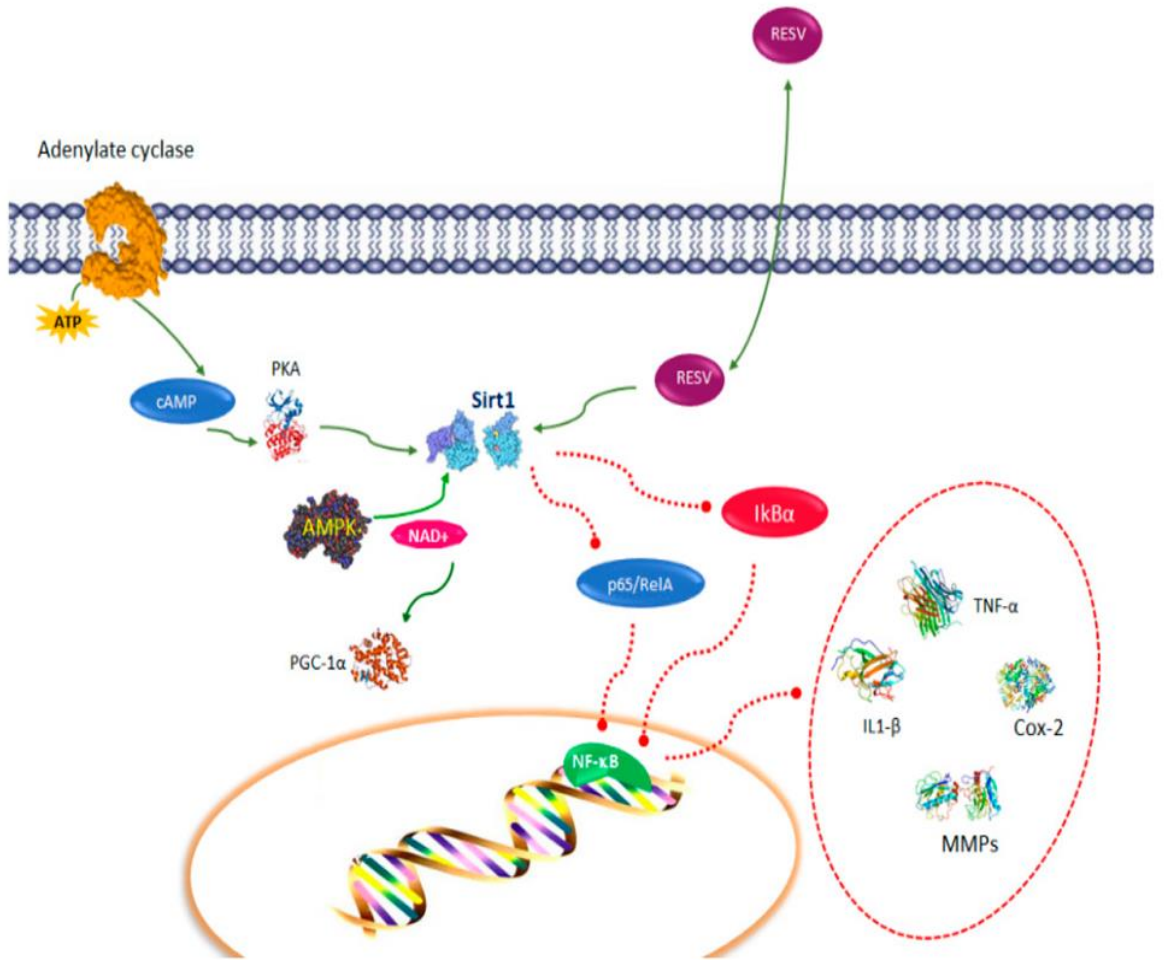
Resveratrolün güçlü antiinflamatuvar etkisinin olduğu, nitrik oksit (NO) üretimini arttırdığı (Li ve ark.,2019), trombosit agregasyonunu ve çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir (Athar ve ark., 2007). Bunun yanı sıra antidiyabetik, kardiyoprotektif, vazorelaksan, antihiperlipidemik ve nöroprotektif etkileri de gösterilmiştir (Göldağ ve Doğan, 2023).

Resveratrolün bağışıklık sistemi üzerine etkisi

Bağışıklık sistemi, vücudu bakteri, virüs gibi dış etkenlere karşı korurken bazı durumlarda, otoantikörler üreterek vücutta tip 1 diyabet, multiple skleroz, sistemik lupus,

ülseratif kolit, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara neden olmaktadır (Khan ve ark., 2019). Ülseratif kolitli hastalarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 6 hafta boyunca günde 500 mg resveratrol verilen hastalarda plaseboya göre oksidatif strese ve inflamatuvar belirteçlerde anlamlı azalma görülmüştür (Elgar, 2022).

Resveratrolün, doza bağımlı olarak bağışıklık fonksiyonunu modüle ettiği, düşük dozlarda bağışıklık sistemini uyardığı, yüksek dozlarda ise baskıladığı bildirilmiştir. Makrofaj, T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu etkiler, reaktif oksijen türlerini uzaklaştırma ve siklooksijenazı (COX) engelleme özelliğinin sonucudur. Ayrıca Sirtuin-1 (Sirt1) dahil olmak üzere birçok antiinflamatuvar yolağı aktive etmektedir (Malaguarnera,2019).



Şekil 2.1: Bağışıklık fonksiyonundaki resveratrol yolakları (Malaguarnera, 2019)

Resveratrolün antifungal aktivitesi

Birçok bakteri türü için resveratrolün, 100 µg/ml' den fazla olan konsantrasyonlarda büyüme önleyici aktivite gösterdiği öne sürülmüştür. Genel olarak, resveratrol, antibakteriyel aktiviteden daha iyi antifungal aktivite göstermektedir. Mantar dermatofitleri *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* ve *Microsporum gypseum* için inhibitör aktivitesi yaklaşık 25-50 µg/ml olarak bildirilmiştir. *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Trichosporon beigelii* türleri için minimum inhibitör konsantrasyonu 10–20 µg/ml olarak yayınlanmıştır (Vestergaard ve Ingmer,2019).

Resveratrolün antiinflamatuvar aktivitesi

Resveratrol içeren stilbenoidler, antiinflamatuvar aktivite gösteren asidik ve amfifilik karakterlere sahip nitrojen olmayan polifenollerdir. Etkileri çoğu zaman, siklooksijenaz, 5-lipoksijenaz (5-LOX) ve protein kinaz B üzerinde meydana gelmektedir. Transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu ile birlikte COX-1 ve COX-2 aktivitesini de inhibe ettiği bildirilmiştir (Salehi ve ark., 2018).

Endotel yaralanmalarında, trombositler hasar alan damarın çeperine yapışıp birikme eğilimindedir (Wu ve Hsieh, 2011). Domuz kanından elde edilen trombositlerle yapılan bir çalışmada, resveratrol varlığında trombin ve lipopolisakkarit eklenerek trombosit yapışması incelenmiş ve resveratrolün trombosit agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Olas ve ark., 2002).

Resveratrolün nörodegeneratif hastalıklar üzerine etkisi

Resveratrolün güçlü anti-apoptotik etkisi olduğu bilinmektedir. Rolü esas olarak kanserde tanımlanmış olmasına rağmen, nöronal hücre ölümünün önlenmesi yoluyla nöroprotektif etki de göstermektedir. Resveratrolün, amiloid plağı temizleyerek, plağın üretimini ve agregasyonunu inhibe ederek, proinflamatuvar faktörlerin üretimini azaltarak, astrositlerin ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonunu baskılayarak ve nöron hücre ölümünü azaltarak hastalık belirtilerini zayıflatabileceği belirtilmiştir (Grinan-Ferre ve ark., 2021).

Diyabetin, nöropati, nefropati ve retinopati gibi periferik komplikasyonların yanı sıra merkezi sinir sisteminde de hasara neden olduğu bildirilmiştir. Hipokampal defisitlerle ilişkili olarak bilişsel bozukluğa yol açtığı öne sürülmüştür. Streptozotosin verilerek diyabet oluşturulmuş sıçanlarda diabetes mellitus' a bağlı bilişsel bozulmayı araştıran bir çalışmada, 4

hafta boyunca günde 20 mg/kg resveratrol verilen diyabetli sıçanların diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür (Gocmez ve ark., 2019).

Resveratrolün damarlar üzerine etkisi

Brezilya’da yapılan randomize, çaprazlama, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, başlangıçta endotel disfonksiyonu olan 45- 65 yaş arası 24 hipertansif hasta iki gruba ayrılmış, 1. gruba tek doz trans-resveratrol (300 mg), 2. gruba ise plasebo verilmiştir. Trans resveratrolün akut takviyesi kan basıncında herhangi bir değişikliğe yol açmazken, yüksek LDL düzeyine sahip olan hipertansif kadınlarda endotel fonksiyonlarında iyileşme sağladığı yayınlanmıştır (Marques ve ark., 2018).

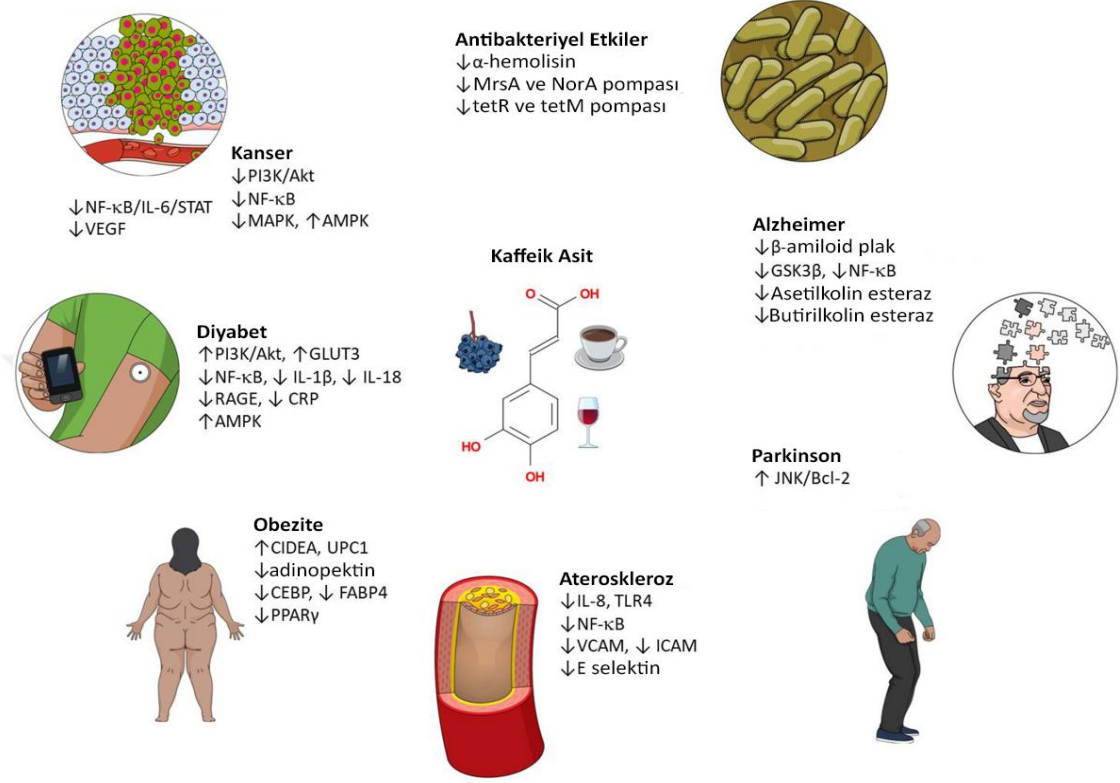
Yapılan başka bir çalışmada ise yeni dislipidemi tanısı almış 20 ile 65 yaş arası sağlıklı gebe olmayan kadın ve erkek hastalara iki ay boyunca rastgele 100 mg/gün resveratrol ve plasebo (sükroz 0.5 g/gün) verilmiş ve resveratrol takviyesinin dislipidemili bireylerde toplam kolesterol ve triaçilgliserol konsantrasyonlarını önemli oranda azalttığı belirlenmiştir (Simental-Mendía ve Guerrero-Romero,2019).

Resveratrolün NO bağımlı kardiyoprotektif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada fenilefrinle kasılmış izole sıçan aortunda gevşeme oluştururken endotelsiz aortta etki göstermediği görülmüştür (Fitzpatrick ve ark., 1993). Endotelli dokularda bu etki nitro L arginin (L-NOARG) ile geri çevrilmiştir. L- NOARG, bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür (Orallo ve ark., 2002). Resveratrolün kardiyovasküler etkilerinin bir kısmına endotelyal NO’ in aracılık ettiği öne sürülmüştür. Birçok mekanizma yoluyla NO üretimini arttırdığı ve oksidatif stresi azaltarak NO yıkımını önlediği bildirilmiştir (Xia ve ark., 2014).

2.1.2. Kafeik asit fenetil ester (CAPE)

CAPE, arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan propolis maddesinin aktif bileşenlerinden olup flavonoid benzeri bir bileşiktir. Propolisle ilgili ilk bilgilere eski mısır medeniyetlerinde rastlanmıştır. Modern tıbbın kurucusu Hipokrat tarafından yara iyileştirici olarak ve ülser tedavisinde dahili ve harici olarak kullanılmıştır (Parolia ve ark., 2010). Bunun yanı sıra bal, polen, propolis, arı sütü, arı zehri, balmumu gibi bal arılarından elde edilen maddelerle hastalıkları iyileştirmeyi amaçlayan apiterapinin de bir bileşenidir (Rahimjanova ve ark., 2022).

CAPE' nin, nükleer faktör kappa B' nin (NF- κ B) aktivasyonunu ve lipid peroksidasyonunu engellediği, lipooksijenaz, siklooksijenaz, protein tirozin kinaz ve ornitin dekarboksilaz enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. CAPE' nin antiviral, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri olduğu gösterilmiştir (Parlakpınar ve ark., 2012).



Şekil 2.2: Kafeik asit fenetil esterinin bazı hastalıklardaki etki mekanizmaları (Pavliková, 2022)

CAPE' nin bağışıklık sistemi üzerine etkisi ve antiinflamatuvar aktivitesi

İnflamasyon, kimyasal medyatörlerin salınması ile fagosit, nötrofil, monosit ve makrofaj birikimi nedeniyle dokuda fonksiyon kaybıyla sonuçlanan olaylardır. İnflamatuvar süreçte tanımlanan kimyasal medyatörler arasında vazooaktif aminler (histamin ve serotonin), eikosanoidler (araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve lökotrienler), trombosit agregasyon faktörleri, sitokinler (interlökinler ve tümöral nekroz faktörü - TNF) ve kininler (bradikinin) bulunmaktadır (Araujo ve ark., 2012).

COX-2 sentezini düzenleyen genin aktivitesi NF- κ B tarafından düzenlenmektedir. NF- κ B inhibisyonu ile COX-2 aktivitesinde azalma olduğu öne sürülmüştür (Maffia ve ark., 2002). CAPE' nin NF- κ B' yi inhibe ederek anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etki oluşturduğu deneysel modellerde gösterilmiştir. İmmünolojik çalışmalar, CAPE' nin mitojen kaynaklı T hücre proliferasyonunu ve lenfokin üretimini inhibe ettiğini vurgulamıştır. Ayrıca

CAPE' nin eikozanoid sentezini inhibe ettiği de bildirilmiştir (Armutçu ve ark., 2015). Jung ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, CAPE' nin eozinofil peroksidaz seviyelerini dūřurdūđı ve NF-κB aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Bu sayede bronşiyal astımı olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği öne sürölmüştür. Park ve arkadaşlarının (2004) alışmasında 20 mg/kg CAPE verilen sıçanların timus ağırlığında önemli oranda azalma olduğu yayınlanmıştır. Bu sonuçlar, CAPE tedavisinin T hücrelerinin sayısında azalmaya neden olduğunu dūřündürmüřtür.

CAPE' nin nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkisi

CAPE lipofilik bir antioksidandır. Bu yüzden hücre zarından kolayca geçer. Fel, iskemi gibi durumlarda hasarı önleme potansiyeline sahiptir. Ayrıca beyin enfarktüsünü azalttığı gösterilmiştir (Palaz ve Akçay, 2020).

Yapılan bir çalışmada yaşlı sıçanların beyinlerinde ve serebellumlarında uzun süreli CAPE uygulamasıyla süperoksit dismutaz (SOD) miktarında artış gözlenmiştir. Katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon (GSH) seviyeleri de genç sıanlardakine benzer bulunmuştur. Ek olarak malondialdehiti (MDA) azalttığı belirtilmiştir (Balaha ve ark., 2021).

Bir başka çalışmada, sıçanlara iskemi öncesi ve sonrasında CAPE verilerek beyin korteks, hipokampus ve talamus bölgelerinde iskemiye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir. CAPE' nin beyinde Ca^{++} ile indüklenen mitokondriyal sitokrom C serbestleşmesini azaltarak hem nöron ölümünü hem de hipoksinin yol açtığı inflamasyonu önlediği saptanmıştır (Wei ve ark., 2004).

CAPE' nin damarlar üzerine etkisi

CAPE, endotelial ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde damar gevşetici etki göstermektedir. CAPE' nin damar gevşetici mekanizmalarının, NO sekresyonunu arttırmasına, kalsiyum ve potasyum kanallarını, adrenarjik reseptörleri modöle etmesine bağlı olduğu öne sürölmüştür. Damar gevşetici etkisinin yanı sıra negatif kronotropik etki gösterdiği bildirilmiştir. Antiaterosklerotik etki gösterdiği, dokuları iskemi/ reperfüzyon yaralanmalarına ve farklı fizikokimyasal ajanların neden olduğu hücresel işlev bozukluklarına karşı koruduğu yayınlanmıştır (Silva ve Lopes, 2020).

Genç ve yaşlı sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşlı sıçanların aortunda MDA düzeyleri yüksek görülmüştür. CAPE ve melatonin uygulanan yaşlı sıçanların aortunda MDA düzeylerinde önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir (Eşrefoğlu ve ark., 2011). Propolisin antioksidan etkilerinin araştırıldığı bir in vivo çalışmada ise, 47 sağlıklı erkek ve kadına propolis takviyesi yapılmış, lipit peroksidasyonundaki azalmanın erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu yayınlanmıştır. Propolisin antioksidan etkisinin CAPE, kersetin, kemferol, flavonoller gibi bileşenlerine bağlı olduğu öne sürülmüştür (Bhargava ve ark., 2021).

2.1.3. Silibinin

Silybum marianum (devedikeni), binlerce yıldır tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Devedikeni bitkisinin en eski tıbbi kaydı, Dioscorides' in yılan ısırıkları için uyguladığı tedavi olarak bildirilmiştir. Plinius ise "safrayı uzaklaştırmak" amacıyla bitkinin suyunun bal ile karıştırılarak hastaya verilmesini tavsiye etmiştir. Devedikeni ayrıca Orta Çağ' da karaciğer toksinlerine karşı panzehir olarak kullanılmıştır (Kadoglou ve ark., 2022).

Bitkinin meyvelerinden ve tohumlarından elde edilen bir flavolignan olan silimarinin siroz, sarılık ve hepatite karşı etkili olduğu bulunmuştur. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, kronik karaciğer hastalıklarında silimarinin ve onun ana aktif bileşeni olan silibininin, antioksidan ve hepatoprotektif etkileri gösterilmiştir (Silva ve Lopes, 2020). Antioksidan etkilerinin, serbest radikalleri temizleyerek ve lipit peroksidasyonunu engelleyerek membran stabilizatörü olarak etki göstermesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Marouf ve ark., 2011).

Silibininin bağışıklığa etkisi

Silibininin, talasemi, akut myeloid lösemi ve multiple myelom gibi hematolojik bozukluklarda oksidatif stresi inhibe ederek ve farklılaşmayı tetikleyerek hastalık belirtilerini azalttığı öne sürülmüştür. Talasemi hastalığında görülen immün yetmezliğin ana nedeni, aşırı demir yükü ve oksidatif stres olarak bilinmektedir. Silibininin demir şelatlama özelliği göstererek immün sistem kusurlarını da azalttığı gösterilmiştir (Zou ve ark., 2017).

Silibininin mantar zehirlenmesinde kullanımı

Mantar zehirlenmeleri, ölüm oranı en yüksek olan zehirlenmeler arasındadır. Zehirlenmeye sıklıkla neden olan amanita türleridir. Amanita phalloides, fallotoksin, virotoksin ve amatoksin olmak üzere hücrel harabiyet yapan üç toksin içermektedir.

Amatoksin karaciğer, böbrek ve intestinal sistem hücrelerini etkilemektedir. İnsan vücudunda amatoksini parçalayacak bir enzim sistemi olmadığından elli gram alınmasının bile ölüme neden olabileceği öne sürülmüştür. Mantar zehirlenmelerinde sıvı elektrolit tedavisi ile birlikte hastanın hemen kusturulması, midesinin yıkanması ve emilimin engellenmesi için aktif kömür verilmesi gerekmektedir. Kusturma ve midenin yıkanmasının mantar alımını takip eden ilk 4–5 saatte etkili olduğu bildirilmiştir. Toksinin gastrointestinal sistemde emilimini azaltmak için tioktik asit, penisilin G, kortikosteroid ve silibinin kullanımı önerilmiştir. Silibininin, lizozomal proteazları bloke ederek membran stabilizasyonunu sağladığı bildirilmiştir (Bayram ve ark., 2015).

Silibinin, Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin antidot listesinde bulunmakta ve hastanelerde mantar zehirlenmesi vakalarında kullanılmaktadır. Preparat, 350 mg silibinin içeren Legalon' dur. Sağlık Bakanlığı' nın Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi Rehberi'nde ilacın yükleme dozunun (5 mg/kg) 1 saatte intravenöz yoldan uygulanması tavsiye edilmektedir. İdame tedavisine karaciğer fonksiyon testleri düzelene kadar devam edilmesi önerilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2007).

Silibininin antiinflamatuvar etkisi

Polikistik over sendromu inflamasyonun arttığı bir hastalıktır. Bu hastalıkta metabolik anormallikler ve yumurtalık fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda silibininin β östrojen reseptörünü up regüle ettiği ve proinflamatuvar sitokinler IL-17 ve TNF- α ' nın ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Marouf ve ark., 2022). Preeklampsi ise, hamilelikte görülen pro-inflamatuvar sitokinlerin artmasıyla vücutta inflamatuvar yanıtın arttığı bir komplikasyondur. NF- κ B, pro-inflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin işleyişinden sorumludur. Silibininin NF- κ B sinyal yolağını inhibe ettiği görülmüştür (Giorgi ve ark., 2012).

Silybum marianum' un yara iyileştirici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, insizyon ve eksizyon tipi yarası bulunan ratlarda, %0,2' lik silibinin hidrojeli uygulananlarda kollajen lifi, fibroblast ve kılcal damarlarda artış gözlenmiştir (Samanta ve ark., 2016). Silibininin antiinflamatuvar etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, ratlar iki gruba ayrılarak, bir gruba 1mg/kg dozda dexametazon, diğer gruba 300 mg/kg silibinin verilmiştir. Dexametazona göre silibininin, deride eksuda ve granülasyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı öne sürülmüştür (Aziz ve ark., 2014).

Silibininin hepatoprotektif etkileri

Silibinin geleneksel ve tamamlayıcı tıpta karaciğer rahatsızlıklarında yaygın kullanılan etken maddelerden biridir. Organ ve hücre üzerinde yapılan çalışmalarda silibininin çeşitli toksinlere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Kocaman ve Dabak, 2015). Karaciğeri hasar görmüş olan β -talasemili hastalarda yapılan bir çalışmada silibininin hepatoprotektif etkisinin hastalık sırasında birikmiş fazla demiri şelatlama özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Casas-Grajales ve Muriel, P., 2015). Karaciğer yağlanması olan ratlarda yapılan bir çalışmada ise, silibinin kullanımı ile ALT ve AST değerlerinde düşme görülmüştür (Gürsili ve Yeşilkaya, 2015).

Methotrexate kaynaklı hepatotoksositeye silibininin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, sıçanlar 5 gruba ayrılmış ve hayvanlara methotrexate ile birlikte 25, 50, 100 mg/kg dozunda 5 gün silibinin verilmiştir. 6. günde sıçanlarda methotrexate kaynaklı hepatotoksitede azalma saptanmıştır. Silibinin verilen gruplarda 50 mg/kg dozunda karaciğer hasarında azalma ve antioksidan kapasitesinde artış bildirilmiştir (Yanaşoğlu ve ark., 2022).

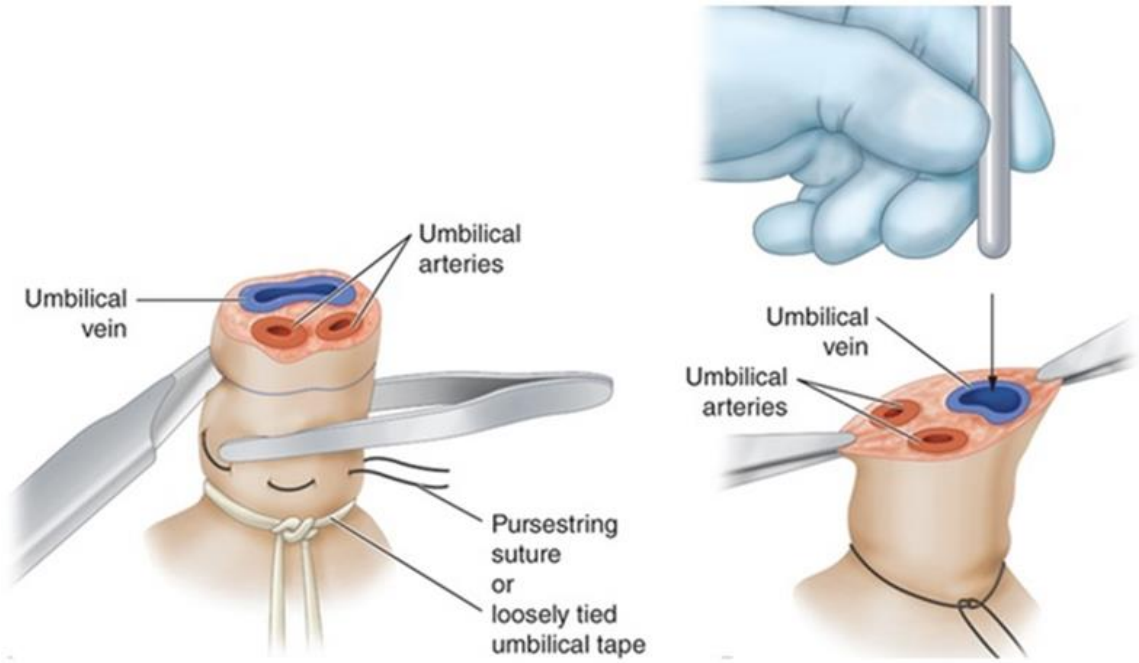
Silibininin damarlar üzerine etkisi

Endotel, NO, prostasiklin ve endotelin gibi vazoaktif maddelerin salınmasının bir sonucu olarak vasküler tonusu, lökosit adezyonunu ve trombosit aktivasyonunu düzenleyerek vasküler fonksiyonun fizyolojik olarak sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Endotel disfonksiyonu bazı patolojik durumlara neden olmaktadır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA), diyabet, dislipidemi ve obezite gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili bir dizi patolojik durumda seviyesi yükselen bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. Diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada silibinin verilen deneklerde, plazma ve aort ADMA seviyelerinin azaldığı ve endotel disfonksiyonun önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür (Li Valti ve ark., 2011).

Kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen kanser hastalarının, yüksek kolesterol ve lipid değerlerinin kalp kasında harabiyete sebep olabileceği öne sürülmüştür. Silibininin lipid değerleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 15 hastaya 30 gün boyunca 420 mg dozunda silibinin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (Greenlee ve ark., 2007).

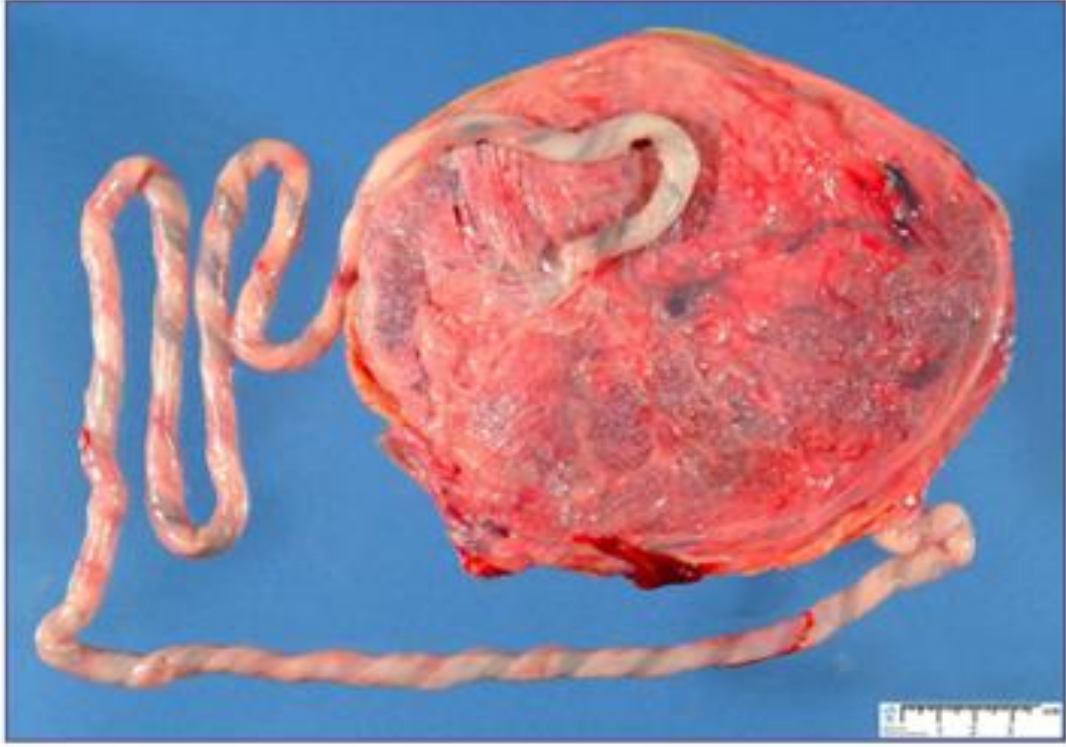
2.2. Umbilikal Kord

Gebelikte anne ile fetüs arasında besin ve oksijen alışverişi umbilikal kord damarları ile sağlanmaktadır. Umbilikal kord, fetüsü plasentaya bağlayan yapıdır. Kordonun yapısı genellikle heliks şeklindedir. Nadiren düz yapıda görülmektedir. Umbilikal kordonun kalınlığı 0.2 -2 cm olup, ortalama uzunluğu 50-60 cm' dir (Çiçek ve ark., 2006). Göbek kordonunun gelişimi embriyolojik dönemde 3. haftada başlamaktadır. 7. haftaya gelindiğinde, bağlantı sapı, vitellin kanalı ve amniyotik membranı çevreleyen göbek damarlarından oluşan göbek kordonu tamamen oluşmaktadır. Embriyonik yapılar, ilk üç aylık dönemin sonunda kaybolup Wharton jölesi olarak bilinen jelatin benzeri hücre dışı bir matris ile çevrelenen göbek kordonunu bırakmaktadır (Heil ve Bordoni, 2023). Umbilikal kordonda iki arteria umbilicalis ve bu arterlerin etrafında spiral şeklinde uzanan bir vena umbilicalis bulunur. Fetal dolaşımda kan plasentadan vena umbilicalis ile fetüse gelir. Umbilikal arterler, müsküler yapıya sahip olup bolca elastik lif içerirler (Malas ve ark., 1999).



Şekil 2.3: Umbilikal kordun yapısı (Tek, 2016)

Umbilikal kordda arterler ve venin içinde bulunduğu wharton jelinin (Kaçar ve ark., 2004) tip I, tip III, tip V kolajen açısından zengin olduğu bilinmektedir. Ayrıca hyalüronik asit başta olmak üzere birçok glikozaminoglikan ve su içerdiği gösterilmiştir. Wharton Jeli mezenkimal kök hücreler bakımından oldukça zengindir (Sobolewski ve ark., 1997).



Şekil 2.4: Plasenta ve umbilikal kordun makroskopik görüntüsü (Çiçek ve ark., 2006)

Arteriyel yapılar periferde, venöz yapılar ise santralde yer almaktadır. Arterlerin çapı vene göre daha küçüktür. Ven daha geniş ve ince duvarlıdır (Çiçek ve ark., 2006). Umbilikal ven oksijen bakımından zengin kanı plasentadan fetüse taşımaktadır. Umbilikal arter ise oksijence fakir kanı fetüsten plasentaya taşımaktadır (Moshiri ve ark., 2014).

Umbilikal damarlar çeşitli kalınlıkta düz kas tabakası içermektedir. Damarların duvarları tunica externa, tunica media ve tunica interna olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. Tunica externa, kolajen ve elastik lifler içeren göbek bağı damarlarının en dış tabakasıdır. Bu tabakada, bağ dokusu oldukça yoğun bulunmaktadır. Tunica media, damar çeperi içindeki ara tabakadır. Damardaki düz kas kütlesi bu kısımda bulunmaktadır. Damar çapında değişikliğe neden olarak kan basıncı ve kan akışının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Tunica interna ise damarın en iç tabakasıdır. Elastik liflerden zengin bağ dokusundan oluşan bir bazal membran üzerinde duran basit skuamöz epitelden oluşmaktadır. Bu katmanlar birlikte damarların endotelini oluşturmaktadır (Basta ve Lipsett, 2020).

Fetal dolaşımında umbilikal kordun otonom innervasyonu yoktur (Spivack, M., 1946). Bu yüzden endojen ve eksojen maddeler, umbilikal damar tonusunun kontrolünde etkilidir.

2.3. Gebelikte Antioksidan Kullanımı

Gebelik, kadın fizyolojisinde değişikliklere neden olan bir dönemdir (Mistry ve Williams, 2011). Bu dönemde maternal sağlığın korunması, fetal büyüme ve gelişimin sağlanması için mikro besinlere gereksinim artmaktadır. (Demirer ve Yardımcı, 2021). Mikro besinler, selenyum, bakır, çinko, manganez, C vitamini, E vitamini gibi vitamin ve mineraller olup ya antioksidan etki gösterirler ya da antioksidan enzimler için kofaktör olarak görev yaparlar (Mistry ve Williams, 2011). Gebelik döneminde uygunsuz beslenme, bebekte düşük doğum ağırlığı, makrozomi, zeka geriliği, çocukluk ve erişkinlik döneminde kronik hastalık riskinde artış gibi riskler taşımaktadır (Marshall ve ark., 2022). Polonya’ da 539 anne-çocukta yapılan bir çalışmada, hamileliğin her trimesterinde, doğumda ve umbilikal kordda bir mikro besin olan selenyum seviyeleri ölçülmüş ve çocuklarda psikomotor gelişim değerlendirilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterindeki selenyum düzeyleri ile 1 yaşındaki motor gelişimi ve 2 yaşındaki dil gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir (Duntas, 2020).

Gebelikte sorunların plasentadan kaynaklanan aşırı oksidatif stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Toboła-Wróbel ve ark., 2020). Bu hastalıklara rahim içi büyümede gerilik, düşük, gestasyonel diyabet, preeklampsi örnek verilebilir (Hussain ve ark., 2021). Resveratrolün gestasyonel diyabetli sıçanlarda kan glikoz değerlerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, diyabetli sıçanların insülin seviyelerini arttırdığı ve kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2021). Doğum öncesi hipoksi kaynaklı fetal ölümlere resveratrolün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, hamileliğin 7. gününden 21. gününe kadar 4 g/kg resveratrol verilmiş ve resveratrol verilmeyen hipoksik grupla karşılaştırıldığında bu takviyenin fetal ölümleri azalttığı görülmüştür (Bourque ve ark., 2012). Preeklampsi de gebelikte sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Resveratrol verilen preeklampsili sıçanlarda kan basıncında ve apoptozda önemli oranda azalma saptanmıştır (Zou ve ark., 2019). Preeklampside NO üretiminin azaldığı bildirilmiştir. CAPE, NOS ekspresyonunu arttırdığı için preeklampside kullanılabileceği öne sürülmüştür (Shaamash ve ark., 2001). Bir başka çalışmada ise gebelerde görülen enfeksiyon, erken doğum ve bebek ölümleri ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyon sırasında proinflamatuvar sitokinlerin artmasının erken doğuma neden olduğu gösterilmiştir. Silibininin proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak erken doğuma engel olduğu yayınlanmıştır (Lim ve ark., 2014).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 07 Ekim 2022 tarihli ve 161 karar sayılı etik kurul onayı ile Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD. Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.Genel

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Prof. Dr. Osman Balcı' nın Kliniği' nden normal doğum sonrasında tıbbi atık olarak ayrılan umbilikal kordonların 1/3 orta kısmından alınan örnekler Soğuk Krebs- Henseleit Solüsyonu (KHS) içinde Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarına getirildi. İzole organ banyosundaki analizler için çevre dokulardan temizlenen umbilikal arterlerden 2-3 mm genişlikte ve 10-15 mm uzunlukta spiral şeritler şeklinde preparatlar hazırlandı. Hazırlanan şeritler sıcaklığı 37°C' de sabit tutulan %95 O₂- %5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlandırılan KHS solüsyonu içeren 10 ml' lik izole organ banyolarına alındı. Dokular 1,5 gram istirahat gerilimi altında; 15 dakika aralıklarla KHS ile yıkanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. Dinlenme periyodunun bitiminde uygulanan ajanlara alınan cevaplar bir transduser (BIOPAC MP36, California USA) yardımı ile izometrik olarak (Commat, Ankara, TÜRKİYE) kaydedildi.

3.2.Deneysel Prosedür

Çalışmanın ilk grubunda resveratrol, CAPE ve silibininin umbilikal arter şeritlerinin bazal tonus üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla 10⁻⁶ M 5-HT ile maksimum kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkanarak dinlendirildi ve bazal tonus düzeyinde banyoya resveratrol (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), CAPE (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), silibinin (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M) kümülatif olarak ilave edildi.

Çalışmanın diğer gruplarında ise 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde resveratrol, CAPE ve silibininin etkileri araştırıldı. Banyoya 10⁻⁶ M 5-HT ilave edilerek kasılma cevapları alındı. Kasılma cevapları maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda resveratrol (10⁻⁹ M- 10⁻⁴M), CAPE (10⁻⁹ M- 10⁻⁴ M) ve silibinin (10⁻⁹ M- 10⁻⁴ M) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi.

Resveratrol, CAPE ve silibinin ile alınan konsantrasyon-cevap eğrilerinden hesaplanan maksimum gevşeme (E_{max}) ve pD₂ (-log EC₅₀) değerleri karşılaştırıldı.

3.3.İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada uygulanan ajanlara alınan cevaplar 10^{-6} M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi. Verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Analizler bilgisayar ortamında SPSS 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla yürütüldü. Sürekli sayısal nitelikte olan verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek üzere tüm gruplardaki E_{max} ve pD_2 değerlerine Shapiro-Wilk testi uygulandı. Bu test sonucuna göre tüm grup verilerinin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. E_{max} ve pD_2 değerlerinin gruplar yönünden karşılaştırılması tek yönlü-ANOVA ile yapıldı ve bu test sonucunun anlamlı çıkması durumunda ikincil (post hoc) test olarak Tukey- HSD testi uygulandı. Bütün analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4.Kullanılan Kimyasallar

Serotonin (5-HT) (Sigma)

Resveratrol (Sigma)

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) (Sigma)

Silibinin (Sigma)

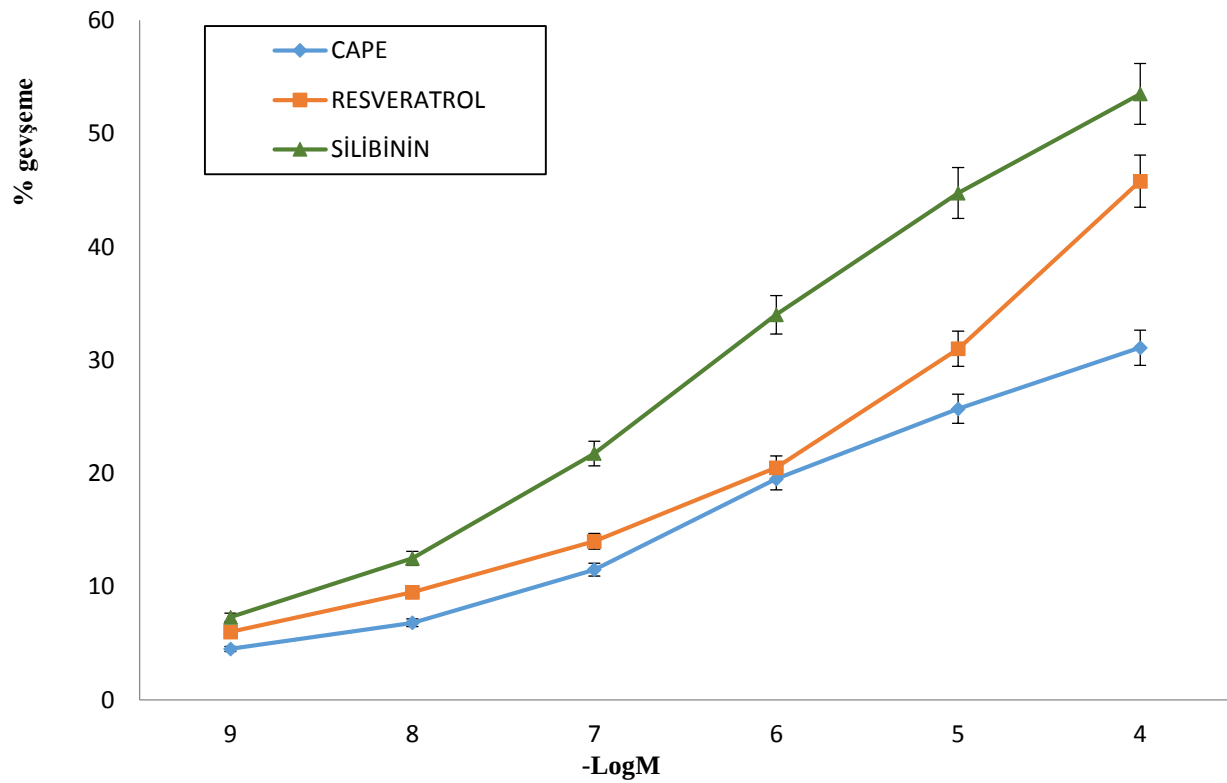
Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) [mM]: NaCl 118.3; KCl 4.69; KH_2PO_4 1.18; $CaCl_2$ 1.25; $MgSO_4$ 1.17; $NaHCO_3$ 25.0; Glikoz 11.1

Serotonin distile suda, CAPE %70' lik alkolde, resveratrol DMSO' da, silibinin ise DMSO- distile su karışımında çözüldü. Ön denemelerde kullanılan solvent karışımlarının etkisiz olduğu saptandı.

4.BULGULAR

5-HT (10^{-6} M), umbilikal arter halkalarında tekrarlanabilir nitelikte ve zamana bağlı değişim göstermeyen kasılma cevapları oluşturdu. Umbilikal arter halkalarının bazal tonusu üzerine resveratrol, CAPE ve silibininin etkilerinin araştırıldığı bölümde, kümülatif tarzda banyoya uygulanan resveratrol (10^{-9} M- 10^{-4} M), CAPE (10^{-9} M- 10^{-4} M) ve silibinin (10^{-9} M- 10^{-4} M) dokuların bazal tonusunu etkilemedi.

Diğer gruplarda 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde resveratrol, CAPE ve silibininin gevşetici etkileri araştırıldı. 10^{-6} M 5-HT ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra organ banyosuna kümülatif olarak uygulanan resveratrol (10^{-9} - 10^{-4} M), CAPE (10^{-9} M- 10^{-4} M) ve silibinin (10^{-9} M- 10^{-4} M), 5-HT ile alınan kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı.



Şekil 4.1: 5-HT (10^{-6} M) ile kasılan insan umbilikal arterinde CAPE, resveratrol ve silibinin ile alınan konsantrasyon- cevap eğrileri

—: Resveratrolün gevşeme cevapları 5-HT (10^{-6} M) ile elde edilen kasılma cevaplarının %' si olarak hesaplanmış ve sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir (n=8).

—: CAPE'nin gevşeme cevapları 5-HT (10^{-6} M) ile elde edilen kasılma cevaplarının %' si olarak hesaplanmış ve sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir (n=8).

—: Silibininin gevşeme cevapları 5-HT (10^{-6} M) ile elde edilen kasılma cevaplarının %' si olarak hesaplanmış ve sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir (n=8).

Çalışmada kullanılan ajanların E_{max} değerleri karşılaştırıldığında silibininin, resveratrol ve CAPE' ye göre daha güçlü gevşeme yaptığı saptandı ($p<0.05$). Resveratrolle alınan maksimum gevşeme cevapları ise CAPE ile alınan maksimum gevşemelere göre daha fazlaydı ($p<0.05$). Resveratrol, CAPE ve silibinin için bulunan pD_2 değerleri karşılaştırıldığında resveratrolün diğer iki ajana göre pD_2 değeri anlamlı farklı bulundu. Silibinin ve CAPE' nin pD_2 değerleri ise benzerdi.

Tablo 4.2: İnsan umbilikal arterinde resveratrol, CAPE ve silibinin için bulunan maksimum gevşeme (E_{max}) ve $-\log EC_{50}$ (pD_2) değerleri

	E_{max}	pD_2
Resveratrol	$45,88 \pm 4,12^*$	$5,68 \pm 0,256^{**}$
CAPE	$31,13 \pm 3,13$	$6,56 \pm 0,230$
Silibinin	$54,75 \pm 3,69^{\#}$	$6,46 \pm 0,087$

*CAPE ile alınan E_{max} değerine göre $p<0,05$

$^{\#}$ CAPE ve resveratrol ile alınan E_{max} değerine göre $p<0,05$

**CAPE ve silibinin ile alınan pD_2 değerine göre $p<0,05$

E_{max} değerleri 10^{-6} M 5-HT kasılmalarının %' si olarak hesaplanmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir (n=8).

5.TARTIŞMA

İzole insan umbilikal arterinde yapılan bu çalışmada; kümülatif olarak uygulanan resveratrol, CAPE ve silibinin dokuların bazal tonusunu etkilememiş, 5-HT ile ön kasılma oluşturulan dokularda ise doza bağımlı gevşeme cevapları gözlenmiştir. Silibininin maksimum gevşetici etkisi diğer iki ajana göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, resveratrol de CAPE'den daha güçlü gevşetici etki göstermiştir. Çalışmada kullanılan ajanların potensleri de karşılaştırılmış ve silibinin diğer iki ajana göre daha potent bulunmuştur. Resveratrol ve CAPE'nin potensleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Umbilikal damarlar anne ile fetüs arasında oksijen ve besin maddelerinin taşınmasına aracılık etmektedir. Bu nedenle umbilikal kan akımı fetüsün gelişimi ve sağlığı açısından önemlidir. Bu damarların otonom innervasyonu yoktur. Endojen ve eksojen alınan vazodilatör maddeler umbilikal damar tonusunu düzenlemektedir. Bu nedenle gebeler tarafından kullanılması muhtemel ürünlerin vazodilatör etkileri önemlidir.

Antioksidan etkili bitkisel ürünler gebelerde oksidatif strese bağlı hastalıkları önlemek amacıyla tıbbi olarak kullanılmaktadır. Usman ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında propolis diyabetik gebe sıçanlarda oksidatif strese karşı koruyucu etki göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise propolisin gebe farelerde maternal koruyucu etkisi olduğu yayınlanmıştır (Fikri ve ark., 2021). Propolisin aktif maddesi olan CAPE' nin vazodilatör etkileri de araştırılmıştır. Bir çalışmada fenilefrin ve KCl ile kasılmış olan sıçan torasik aortunda CAPE' nin gevşeme oluşturduğu bulunmuştur (Cicala ve ark., 2003). Diğer bir çalışmada ise endotelin ve prostaglandin F_{2α} ile kasılma oluşturulmuş umbilikal arter dokularında CAPE vazodilatör etki göstermiştir (Duman ve ark., 2021). Benzer şekilde bu çalışmada da 5-HT ile kasılan dokularda CAPE uygulanan tüm konsantrasyonlarda gevşeme cevapları oluşturmuş ve bazal tonus üzerine etkisi gözlenmemiştir. Çalışmada kullanılan diğer ajanlarla karşılaştırıldığında CAPE' nin umbilikal arter üzerine maksimum gevşetici etkisi resveratrol ve silibininin anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Buna karşın 5-HT ile kasılmış uterus dokularında yapılan bir çalışmada, CAPE' nin tama yakın oranda gevşeme yaptığı görülmüştür. (de Alencar Silva ve ark., 2020) Bu bulgular CAPE' nin vazodilatör etkisinin kasıcı ajana ve kullanılan dokuya göre değiştiğini göstermektedir.

Resveratrol polifenol türevi bir antioksidandır. Bir çalışmada obez veya batı diyeti ile beslenen sıçanlara gebeliğin 5. gününden 20. gününe kadar 120, 300 ve 750 mg/kg/gün

dozunda verilen resveratrolün iyi tolere edildiği ve fetal veya plasental ağırlık üzerine olumsuz etki yapmadığı saptanmıştır (Williams ve ark., 2009). Diğer bir çalışmada hipoksik gebeliklerde anne diyetinin resveratrol ile desteklenmesinin fetal ölümü önlediği saptanmıştır (Bourque ve ark., 2012). Rodentlerde yapılan bir çalışmada ise resveratrolün embriyonik oksidatif stresi ve apoptozu önlediği; diyabetik annede glikoz ve lipid profilini düzelttiği saptanmıştır. Araştırmacılar resveratrolün diyabetik gebelerde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Singh ve ark., 2013). Yaşları 21 ile 32 arasında değişen tekil gebelik taşıyan 400 preeklampsili tanılı hastada yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar gruplara ayrılmış, ilk gruba nifedipin ve resveratrol, ikinci gruba nifedipin ve plasebo verilmiştir. Nifedipin ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, kan basıncını kontrol etmek için gereken sürenin nifedipin ve resveratrol grubunda önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca nifedipin resveratrol grubunda hipertansif krizler arasındaki süre kontrol grubuna göre uzamıştır. Doğum sonrası anne ve bebek incelendiğinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Resveratrolün nifedipin tedavisinde tamamlayıcı olabileceği düşünülmüştür (Ding ve ark.,2017). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi EFSA’ nın 2016 yılındaki verilerine göre resveratrolün güvenli dozu günde 150 mg olarak belirtilmiştir (Formoso ve ark.,2019).

İnsan mamarian arter ve safen veninde (Rakici ve ark., 2005) yapılan bir in vitro çalışmada; resveratrol endotel bağımlı gevşetici etkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da resveratrol umbilikal arter şeritlerinde gevşeme oluşturmıştır. Resveratrole bağlı maksimum gevşeme cevapları CAPE ile alınan gevşemelere göre daha fazladır. Ancak bu iki maddenin potensleri benzer bulunmuştur.

S. marianum bitkisinden elde edilen silimarin ve onun aktif bileşeni olan silibinin antioksidan, hepatoprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Silibinin, Ulusal Zehir Danışma Merkezi Antidot Listesi’nde Mantar zehirlenmelerinde antidot olarak yer almaktadır (Özcan ve İkinçioğulları, 2009). Gebe kadın ve deney hayvanlarında silimarin ve silibininin tedavisinin etkileri çalışılmıştır. Randomize, klinik bir çalışmada silimarin tedavisinin preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği yayınlanmıştır (Baghbahadorani ve Miraj, 2017). Diğer bir klinik çalışmada gebelerde günde 2 kez 150 mg silimarin tedavisi anomali veya başka bir olumsuz etki yapmadığı gösterilmiştir (Soleimani ve ark., 2019). Preeklampsili kadınlardan alınan kan mononükleer hücrelerinde silibininin inflamatuvar etkili sitokinleri azaltarak güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (Giorgi ve ark., 2012). Preeklampsili modeli oluşturulan ratlarda yapılan bir çalışmada silibinin

tedavisi kan basıncı ve proteinüriyi azaltmış ve karaciğer hasarı üzerine koruyucu etki oluşturmuştur (de Souza ve ark., 2012). Silibinin in vitro damar preparatları üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Bir çalışmada fenilefrin ile kasılan rat aort halkalarında silibininin gevşetici etkisi gözlenmiştir (Pourová ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda ise 5-HT ile kasılmış umbilikal arterde silibinin CAPE ve resveratrole göre daha fazla gevşeme oluşturmuştur.

.





6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İzole insan umbilikal arterinde yapılan bu çalışmada; bazal tonus düzeyinde uygulanan resveratrol, CAPE ve silibinin bazal tonusu etkilememiştir. 5-HT ile önceden kasılmış dokularda ise, her üç ajanın da gevşeme yaptığı saptanmıştır. Maksimum gevşetici etkisi en yüksek olan silibininin, en az gevşeme oluşturan ise CAPE' dir. Ayrıca, CAPE ve silibinin resveratrole göre daha potent olduğu saptanmıştır.

Çalışmada vazoaaktif etkileri araştırılan CAPE, resveratrol ve silibinin antioksidan etkileri nedeniyle halk arasında sıklıkla kullanılan maddelerdir. Bu maddelerin gebelerde oksidatif stresle ilişkili komplikasyonlarda kullanımı ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Umbilikal damarların tonusu fetüsün sağlıklı gelişimi açısından önemlidir. Bu nedenle antioksidan vazoaaktif maddelerin umbilikal arter tonusu üzerine olan etkileri ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gereklidir.



7. KAYNAKLAR

- Ali Malas, M., Sulak, O., Gökçimen, A., & Aliye, S. A. R. I.(1999). Fetal Dönem Boyunca Umbilikal Damarların İntraabdominal Bölümünün Işık. SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 6(4).
- Ali, M., Martinez, M. ve Parekh, N. (2021). Antioksidanlar erkek kısırlığı için uygun bir tedavi seçeneği midir? *Andrologia* , 53 (1), e13644.
- Amri A, Chaumeil J, Sfar S, Charrueau C.(2012) Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations?. *J Control Release.*;158(2):182-93
- Araujo, M. A., Libério, S. A., Guerra, R. N., Ribeiro, M. N. S., & Nascimento, F. R. (2012). Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 208-219.
- Armutcu, F., Akyol, S., Ustunsoy, S., & Turan, F. F. (2015). Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1582-1588.
- Athar, M., Back, JH, Tang, X., Kim, KH, Kopelovich, L., Bickers, DR ve Kim, AL (2007). Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 224 (3), 274-283.
- Aziz, T. A., Marouf, B. H., Ahmed, Z. A., & Hussain, S. A. (2014). Anti-inflammatory activity of silibinin in animal models of chronic inflammation. *Am J Pharmacol Sci*, 2(1), 7-11.
- Baghbahadorani, F. K., & Miraj, S. (2017). The impact of silymarin on improvement of hepatic abnormalities in patients with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. *Electronic physician*, 9(8), 5098.
- Balaha, M., De Filippis, B., Cataldi, A., & di Giacomo, V. (2021). CAPE and Neuroprotection: A Review. 2021, 11, 176.
- Basta, M., & Lipsett, B. J. (2020). Anatomy, abdomen and pelvis, umbilical cord.
- Bayram, A., Aynur, A. K. I. N., Ülgey, A., Öksüm, Y., & Esmaoğlu, A. (2015). Mantar Zehirlenmesi: İki Olgu. *Odü Tıp Dergisi*, 2(3).
- Bhargava, P., Mahanta, D., Kaul, A., Ishida, Y., Terao, K., Wadhwa, R., & Kaul, S. C. (2021). Experimental evidence for therapeutic potentials of propolis. *Nutrients*, 13(8), 2528.
- Bourque, S. L., Dolinsky, V. W., Dyck, J. R. B., & Davidge, S. T. (2012). Maternal resveratrol treatment during pregnancy improves adverse fetal outcomes in a rat model of severe hypoxia. *Placenta*, 33(5), 449-452.
- Casas-Grajales, S., & Muriel, P. (2015). Antioxidants in liver health. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 6(3), 59.
- Chiorcea-Paquim, A. M., Enache, T. A., De Souza Gil, E., & Oliveira-Brett, A. M. (2020). Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 1680-1726.
- Cicala, C., Morello, S., Iorio, C., Capasso, R., Borrelli, F., & Mascolo, N. (2003). Vascular effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on isolated rat thoracic aorta. *Life sciences*, 73(1), 73-80.
- Çelik, S. A., & Ayran, İ. (2020). Antioksidan Kaynağı Olarak Bazı Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 115-125.
- Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal, A: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2. Baskı, Güneş Kitabevi 2006, 175-186.
- de Alencar Silva, A., Pereira-de-Morais, L., da Silva, R. E. R., de Menezes Dantas, D., Milfont, C. G. B., Gomes, M. F., ... & Barbosa, R. (2020). Pharmacological screening of the phenolic compound caffeic acid using rat aorta, uterus and ileum smooth muscle. *Chemico-Biological Interactions*, 332, 109269.
- Demirer, B., & Yardımcı, H. (2021). Besinsel Antioksidan Bileşenlerinin Maternal Ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 22(2), 147-154.
- de Souza, C. O., Peraçoli, M. T. S., Weel, I. C., Bannwart, C. F., Romão, M., Nakaira-Takahagi, É., ... & Peraçoli, J. C. (2012). Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of silibinin on experimental preeclampsia induced by L-NAME in rats. *Life sciences*, 91(5-6), 159-165.

- Ding, J., Kang, Y., Fan, Y., & Chen, Q. (2017). Efficacy of resveratrol to supplement oral nifedipine treatment in pregnancy-induced preeclampsia. *Endocrine connections*, 6(8), 595-600.
- Duman, I., Soner, B. C., Inan, S. Y., & Sahin, A. S. (2021). Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Active Phenolic Compound of Propolis Attenuates Endothelin, Prostaglandin F₂ α and U46619 Elicited Contractions of Isolated Human Umbilical Artery. *Current Traditional Medicine*, 7(4), 576-583.
- Duntas, LH (2020). Selenyum ve riskli gebelik: Zorluklar ve tartışmalar. *Tiroid araştırması*, 13 (1), 16.
- Elgar, K. (2022). Resveratrol: A Review of Clinical Use and Efficacy. *Nutr Med J*, 2(2), 37-53.
- El Gharas, H. (2009). Polyphenols: food sources, properties and applications—a review. *International journal of food science & technology*, 44(12), 2512-2518.
- Eşrefoğlu, M., Gül, M., Ateş, B., & Erdoğan, A. (2011). The effects of caffeic acid phenethyl ester and melatonin on age-related vascular remodeling and cardiac damage. *Fundamental & clinical pharmacology*, 25(5), 580-590.
- Fikri, A. M., Sulaeman, A., Marliyati, S. A., Fahrudin, M., & Handharyani, E. (2021). Effect of propolis on maternal toxicity. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 48(3).
- Fitzpatrick, D. F., Hirschfield, S. L., & Coffey, R. G. (1993). Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 265(2), H774-H778.
- Formoso, G., Baldassarre, M. P., Ginestra, F., Carlucci, M. A., Bucci, I., & Consoli, A. (2019). Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(5), e3154.
- Galiniak, S., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta biochimica polonica*, 66(1), 13-21.
- Giorgi, V. S. I., Peracoli, M. T. S., Peracoli, J. C., Witkin, S. S., & Bannwart-Castro, C. F. (2012). Silibinin modulates the NF- κ b pathway and pro-inflammatory cytokine production by mononuclear cells from preeclamptic women. *Journal of reproductive immunology*, 95(1-2), 67-72.
- Gocmez, S. S., Şahin, T. D., Yazir, Y., Duruksu, G., Eraldemir, F. C., Polat, S., & Utkan, T. (2019). Resveratrol prevents cognitive deficits by attenuating oxidative damage and inflammation in rat model of streptozotocin diabetes induced vascular dementia. *Physiology & behavior*, 201, 198-207.
- Göldağ, R., & Doğan, M. (2023). Resveratrolün Antioksidan Etkisi, Farmakolojik Özellikleri ve Bazı Sağlık Faydaları. In *International Conference on Recent and Innovative Results in Engineering and Technology*, pp. 40-45.
- Greenlee, H., Abascal, K., Yarnell, E., & Ladas, E. (2007). Clinical applications of Silybum marianum in oncology. *Integrative cancer therapies*, 6(2), 158-165.
- Grinan-Ferre, C., Bellver-Sanchis, A., Izquierdo, V., Corpas, R., Roig-Soriano, J., Chillón, M., ... & Pallas, M. (2021). The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Research Reviews*, 67, 101271.
- Gülçin, İ. (2010). Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Innovative food science & emerging technologies*, 11(1), 210-218.
- Gürsili, P. A., & Yeşilkaya, B. (2015). An Anti-Inflammatory Herbal For Health And Diseases: Silybum Marianum (Milk Thistle)(Sağlık Ve Hastalıklar İçin Anti-İnflamatuar Bir Bitki: Silibum Marinaum (Deve Dikeni). *International Refereed Academic Journal Of Sports, Health And Medical Sciences*, 28.
- Heil J.R., Bordon B. (2023). Embryology, Umbilical Cord. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Hussain, T., Murtaza, G., Metwally, E., Kalhor, D. H., Kalhor, M. S., Rahu, B. A., ... & Tan, B. (2021). The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators of Inflammation*, 2021, 1-11.
- Jung, W. K., Lee, D. Y., Choi, Y. H., Yea, S. S., Choi, I., Park, S. G., ... & Choi, I. W. (2008). Caffeic acid phenethyl ester attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in murine model of ovalbumin-induced asthma. *Life Sciences*, 82(13-14), 797-805.
- Kaçar, F., Meteoglu, İ., Uyar, M., Çulhacı, N., & Dikicioğlu, E. (2004). 300 plasentanın incelenmesinde saptanan umbilikal kordun damar anomalileri.

- Kadoglou, N. P., Panayiotou, C., Vardas, M., Balaskas, N., Kostomitsopoulos, N. G., Tsaroucha, A. K., & Valsami, G. (2022). A comprehensive review of the cardiovascular protective properties of Silibinin/Silymarin: A new kid on the block. *Pharmaceuticals*, 15(5), 538.
- Kasapçopur Özel G., Birdane Y. Antioksidanlar, *Kocatepe Vet J* (2014) 7(2): 41-52.
- Khan, H., Sureda, A., Belwal, T., Çetinkaya, S., Süntar, İ., Tejada, S., ... & Aschner, M. (2019). Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 18(7), 647-657.
- Kocaman, N., & Dabak, D. Ö. (2015). Hepatoprotektif bir ajan: Silymarin. *Firat Med J*, 20(3), 128-132.
- Li Volti, G., Salomone, S., Sorrenti, V., Mangiameli, A., Urso, V., Siarkos, I., ... & Salamone, F. (2011). Effect of silibinin on endothelial dysfunction and ADMA levels in obese diabetic mice. *Cardiovascular diabetology*, 10, 1-8.
- Li, H., Xia, N., Hasselwander, S., & Daiber, A. (2019). Resveratrol and vascular function. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2155.
- Lim, R., Morwood, C. J., Barker, G., & Lappas, M. (2014). Effect of silibinin in reducing inflammatory pathways in in vitro and in vivo models of infection-induced preterm birth. *PLoS One*, 9(3), e92505.
- Maffia P, Ianaro A, Pisano B, Borrelli F, Capasso F, Pinto A, Ialenti A 2002. Bir sıçan vasküler yaralanma modelinde kafeik asit fenetil esterinin faydalı etkileri. *BrJ Pharmacol* 136 :353-360.
- Malaguarnera, L. (2019). Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*, 11(5), 946.
- Marouf, B. H., Ismaeel, D. O., Hassan, A. H., & Ali, O. J. (2022). Therapeutic effects of silibinin against polycystic ovary syndrome induced by letrozole in rats via its potential anti-inflammatory and anti-oxidant activities. *Journal of Inflammation Research*, 5185-5199.
- Marouf, B. H., Zalzal, M. H., Al-Khalifa, I. I., Aziz, T. A., & Hussain, S. A. (2011). Free radical scavenging activity of silibinin in nitrite-induced hemoglobin oxidation and membrane fragility models. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19(3), 177-183.
- Marshall, N. E., Abrams, B., Barbour, L. A., Catalano, P., Christian, P., Friedman, J. E., ... & Thornburg, K. L. (2022). The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(5), 607-632.
- Marques BCAA, Trindade M, Aquino JCF, Cunha AR, Gismondi RO, Neves M. (2018) Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clin Exp Hypertens*;40(3):218-23.
- Mistry, H. D., & Williams, P. J. (2011). The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2011.
- Moshiri M, Zaidi SF, Robinson TJ, Bhargava P, Siebert JR, et al. Comprehensive imaging review of abnormalities of the umbilical cord. *Radiographics*. 2014, 34.1: 179-96.
- Olas, B., Wachowicz, B., Saluk-Juszczak, J., & Zieliński, T. (2002). Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thrombosis Research*, 107(3-4), 141-145.
- Orallo, F., Álvarez, E., Camiña, M., Leiro, J. M., Gómez, E., & Fernández, P. (2002). The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Molecular pharmacology*, 61(2), 294-302.
- Özcan, N., & İkinciöğulları, D. (2009). Annual report of the National Poisons Information Centre for 2008. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(3, Supplement), 1-70.
- Palaz, M. N., & Akcay, E. (2020). The impact of propolis factor caffeic acid phenethyl-ester on the cerebral vasospasm and early brain damage in the experimentally induced subarachnoid hemorrhage on rats. *World Neurosurgery*, 138, e736-e742.
- Park, J. H., Lee, J. K., Kim, H. S., Chung, S. T., Eom, J. H., Kim, K. A., ... & Oh, H. Y. (2004). Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, 4(3), 429-436.
- Parlakpınar, H., Orum, M. H., & Acet, A. (2012). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and myocardial ischemia reperfusion (MI/R) injury. *Inonu University Journal of Health Sciences*, 1, 10-5.

- Parolia, A., Thomas, M. S., Kundabala, M., & Mohan, M. (2010). Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Science*, 2(7), 210-215.
- Pavlíková, N. (2022). Caffeic acid and diseases—Mechanisms of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 588.
- Pourová, J., Applová, L., Macáková, K., Vopršalová, M., Migkos, T., Bentanachs, R., ... & Mladěnka, P. (2019). The effect of silymarin flavonolignans and their sulfated conjugates on platelet aggregation and blood vessels ex vivo. *Nutrients*, 11(10), 2286.
- Rahimjanova, S., Hüsniye, D. İ. N. Ç., & Günaydin, S. (2022). Obstetride Ve Jinekolojide Apiterapinin Kullanımı. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(4), 359-364.
- Rakici, O., Kiziltepe, U., Coskun, B., Aslamaci, S., & Akar, F. (2005). Effects of resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery. *International journal of cardiology*, 105(2), 209-215.
- Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., ... & Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91.
- Samanta, R., Pattnaik, A. K., Pradhan, K. K., Mehta, B. K., Pattanayak, S. P., & Banerjee, S. (2016). Wound healing activity of silibinin in mice. *Pharmacognosy research*, 8(4), 298.
- Shaamash, A. H., Elsonosy, E. D., Zakhari, M. M., Radwan, S. H., & El-Dien, H. M. (2001). Placental nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) production in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 72(2), 127-133.
- Shinde A, Ganu J, Naik P.(2012) Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.*; 1(2): 6366.
- Silva, H. ve Lopes, NMF (2020). Kafeik asit ve türevlerinin kardiyovasküler etkileri: kapsamlı Haddad, Y., Vallerand, D., Brault, A., & Haddad, P. S. (2011). Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.bir inceleme. *Fizyolojide Sınırlar*, 11, 595516.
- Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero, F. (2019) Effect of resveratrol supplementation on lipid profile in subjects with dyslipidemia: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*.;58:7-10.
- Singh, C. K., Kumar, A., LaVoie, H. A., DiPette, D. J., & Singh, U. S. (2013). Diabetic complications in pregnancy: is resveratrol a solution?. *Experimental Biology and Medicine*, 238(5), 482-490.
- Sobolewski, K., Bańkowski, E., Chyczewski, L. ve Jaworski, S. (1997). Collagen and Glycosaminoglycans of Wharton's Jelly. *Neonatology*, 71 (1), 11-21.
- Soleimani, V., Delghandi, P. S., Moallem, S. A., & Karimi, G. (2019). Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. *Phytotherapy research*, 33(6), 1627-1638.
- Spivack, M. (1946). The Anatomic Peculiarities of the Human Umbilical Cord and their Clinical Significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 52 (3), 387-401.
- Tek, E., 2016. Umbilikal Ven Kateterizasyonu (<https://www.resusitasyon.com/umbilikal-ven-kateterizasyonu/>)
- Tobola-Wróbel, K., Pietryga, M., Dydowicz, P., Napierała, M., Brązert, J., & Florek, E. (2020). Association of oxidative stress on pregnancy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.(Ekim, 2007). Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Home/GetDocument/175>
- Usman, U. Z., Bakar, A. B. A., & Mohamed, M. (2018). Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 1-6.
- Vestergaard, M., & Ingmer, H. (2019). Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(6), 716-723.
- Wei, X., Zhao, L., Ma, Z., Holtzman, D. M., Yan, C., Dodel, R. C., ... & Du, Y. (2004). Caffeic acid phenethyl ester prevents neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Brain*, 127(12), 2629-2635.
- Williams, L. D., Burdock, G. A., Edwards, J. A., Beck, M., & Bausch, J. (2009). Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2170-2182.

- Wu, J. M., & Hsieh, T. C. (2011). Resveratrol: a cardioprotective substance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 16-21.
- Xia, N., Förstermann, U., & Li, H. (2014). Resveratrol and endothelial nitric oxide. *Molecules*, 19(10), 16102-16121.
- Yanaşoğlu, E., Büyükavcı, M., Çetinkaya, A., Turan, G., Köroğlu, M., Yazar, H., & Büyükokuroğlu, M. E. (2022). Silibinin Effect on Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Rats. *The Eurasian Journal of Medicine*, 54(3), 264.
- Zhang, G., Wang, X., Ren, B., Zhao, Q., & Zhang, F. (2021). The effect of resveratrol on blood glucose and blood lipids in rats with gestational diabetes mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- Zou, Y., Li, S., Wu, D., Xu, Y., Wang, S., Jiang, Y., ... & Sun, L. (2019). Resveratrol promotes trophoblast invasion in pre-eclampsia by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(4), 2702-2710.
- Zou, H., Zhu, X. X., Zhang, G. B., Ma, Y., Wu, Y., & Huang, D. S. (2017). Silibinin: an old drug for hematological disorders. *Oncotarget*, 8(51), 89307.





8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Toplantı Sayısı:161	Toplantı Tarihi: 07 Ekim 2022
Karar Sayısı:2022/3994;(11370)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN'in "İzole insan umbilikal arterinde resveratrol, kafeik asit fenetil ester ve silibininin etkisi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 23.09.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Ecz. Ayşegül Arzum KARABAŞ'ın yüksek lisans tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir. Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir. Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN Yardımcı Araştırmacı: Ecz. Ayşegül Arzum KARABAŞ	

ASLI GİBİDİR
07.10.2022

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

8.2. Benzerlik Raporu

İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİNDE RESVERATROL, KAFEİK ASİT FENETİL ESTER VE SİLİBİNİN ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 16	% 3	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	Submitted to Gazi University Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	%1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
7	YÜCEL, Banu, TOPAL, Erkan, AKÇİÇEK, Eren and KÖSOĞLU, Mustafa. "Propolisin İnsan Sağlığına Etkileri", Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü/Aegean Agricultural Research Institute, 2014. Yayın	%1