

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE SIÇAN UTERUS KASILMALARI ÜZERİNDE  
CİVANPERÇEMİ EKSTRESİNİN ETKİSİ**

Ali EKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL

KONYA-2019

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE SIÇAN UTERUS KASILMALARI ÜZERİNDE  
CİVANPERÇEMİ EKSTRESİNİN ETKİSİ**

Ali EKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 181318016 proje numarası ile desteklenmiştir.


KONYA-2019

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi ALİ EKER'in "İzole Sıçan Uterus Kasılmaları Üzerinde Civanperçemi Ekstresinin Etkisi" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya,Türkiye/ 10.10.2019

Tez Danışmanı  
Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL  
Necmettin Erbakan Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Neyhan ERGENE

K.T.O Karatay Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Selim KUTLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi



Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 23/10/2019 tarih ve .....2.1..... / 0.2... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

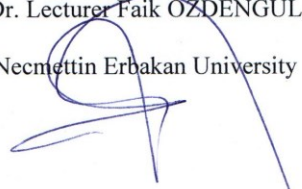
23/10/2019

## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “İzole Sıçan Uterus Kasılmaları Üzerinde Civanperçemi Ekstresinin Etkisi” by “ALİ EKER” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of “Physiology”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan.

Konya,Turkey/ 10.10.2019

Principal Advisor  
Dr. Lecturer Faik ÖZDENGÜL  
Necmettin Erbakan University




Examination Committee  
Prof. Dr. Neyhan ERGENE  
K.T.O Karatay University



Examination Committee  
Prof. Dr. Selim KUTLU  
Necmettin Erbakan University



This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

  
Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Director of Institute of Health Sciences

10.10.2019

## BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10/10/2019

ALİ EKER



## TURNITIN RAPORU

24.09.2019

Turnitin

[Skip to Main Content](#)

[Ödevler](#)

[Öğrenciler](#)

[Not Defteri](#)

[Kütüphaneler](#)

[Talemler](#)

[Tartışma](#)

[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıkılabılır durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

### İZOLE SIÇAN UTERUS KASILMALARI ÜZERİNDE CİVANPERÇE...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

Dosyayı Gönder Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenter

Sil  İndir  Şuraya taşı...

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanlar	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	All Exer	İZOLE SIÇAN UTERUS KASILMALARI ÜZERİNDE ...	%15	9%	2%	8%	--	--	ödev indir	1178948622	24-Eyl-2019

Doktor Öğretim Üyesi  
**Dr. Faik ÖZDENGÜL**  
N.E.Ü. Meram Tıp Fak. Hast.  
Fizyoloji A.B.D.  
Dip. Tes. No: 1989-76

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve akademik tecrübeleriyle daima yol gösteren, tezin planlanması ve yürütülmesi aşamalarında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen Saygıdeğer Danışman Hocalarım Prof. Dr. Hüseyin UYSAL, Dr. Öğretim Üyesi Zafer ŞAHİN ve Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL 'e; ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Selim KUTLU, Doç.Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŐ ve Dr. Öğretim Üyesi Leyla AYDIN hocalarıma çok teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Tezimi çalıştığım süre içinde yardımlarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Süleyman DOĞU, Doç. Dr. Ahmet ÜNVER, Öğr. Gör. Mehmet Sinan İYİSOY, Öğr. Gör. Bayram Sönmez ÜNÜVAR, Öğr. Gör. Hasan GERÇEK Arş. Gör. Raviye ÖZEN KOCA, Arş. Gör. Hatice SOLAK ve diğer tüm asistan ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman ve her koşulda gerek yanımda gerek arkamda olan, bu hayattaki en büyük şanslarım değerli aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürler. Tezimi 181318016 no'lu proje ile destekleyen NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

ALİ EKER  
KONYA / 2019

## İÇİNDEKİLER

<i>Tez Onay Sayfası</i> .....	<i>ii</i>
<i>Approval</i> .....	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i> .....	<i>iv</i>
<i>Turnitin Raporu</i> .....	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i> .....	<i>vi</i>
<i>İçindekiler</i> .....	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi</i> .....	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i> .....	<i>x</i>
<i>Tablolar Listesi</i> .....	<i>xi</i>
<i>Özet</i> .....	<i>xii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xiv</i>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 <i>Sıçanların Fizyolojisi</i> .....	3
2.2 <i>Düz Kaslar</i> .....	3
2.2.1 <i>Düz Kas Tipleri</i> .....	4
2.2.2 <i>Düz Kaslarda Kasılma</i> .....	5
2.2.3 <i>Düz Kaslarda Gevşeme</i> .....	6
2.3 <i>Uterus Kas Fizyolojisi</i> .....	7
2.3.1 <i>Miyometriyumda Spontan Kasılma Süreci</i> .....	9
2.3.2 <i>Miyometriyal Elektriksel Aktivite Ve Kasılma Süreci</i> .....	9
2.3.3 <i>Miyometriyal Kasılma Aktivitesini Etkileyen Hormonlar</i> .....	9
2.3.4 <i>Oksitosin</i> .....	10
2.3.4.1 <i>Oksitosinin Salınımı</i> .....	10
2.3.4.2 <i>Oksitosinin Etkisi</i> .....	11
2.3.4.2.1 <i>Oksitosinin Uterusa Etkisi</i> .....	11
2.3.4.2.2 <i>Oksitosinin Serviks Uteri Üzerine Etkisi</i> .....	11
2.3.4.2.3 <i>Oksitosinin Damarlara Etkisi</i> .....	12
2.4 <i>Fitoöstrojenler</i> .....	12
2.4.1 <i>Fitoöstrojenlerin Özellikleri</i> .....	12
2.4.2 <i>Civanperçemi</i> .....	14
2.4.2.1 <i>Civanperçeminin Fitokimyasal Özellikleri</i> .....	16
2.4.2.1.1 <i>Uçucu Yağ</i> .....	16

2.4.2.1.2 Flavonoitler .....	18
2.4.2.1.3 Fenolik Asitler .....	18
2.4.2.1.4 Poliasetlenler.....	18
2.4.2.1.5 Amino Asitler .....	18
2.4.2.1.6 Alkaloitler.....	18
2.4.2.1.7 Yeni Bileşikler.....	19
2.4.2.1.8 Diğer Bileşikler Karbonhidratlar .....	19
2.4.2.1.9 Fitokimyasal İçerik ve Endikasyon İlişkileri .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
3.1 Krebs Solüsyonu.....	21
3.2 İzole Organ Banyosu.....	22
3.3 Miyometriyum Şeritlerinin Hazırlanması .....	23
3.4 CPE Hazırlanması .....	25
3.5 İstatistiksel Metod .....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>39</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>44</b>
<b>9. EKLER .....</b>	<b>45</b>
9.1. EK-A: Etik Kurul Onayı .....	45

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- $\mu\text{m}$**  : Mikrometre  
**ADP** : Adenozin Difosfat  
**ATP** : Adenozin Trifosfat  
**ATPaz**: Adenozin Trifosfataz  
**cAMP** : Siklik Adenozin Monofosfat  
**Ca<sup>+2</sup>** : Kalsiyum İyonu  
**CP** : Civanperçemi  
**CPE** : Civanperçemi Ekstratı  
**FSH** : Folikül Uyarıcı Hormon  
**K<sup>+</sup>** : Potasyum İyonu  
**LH** : Luteinleştirici Hormon  
**mV** : Milivolt  
**MHZK**: Miyozin Hafif Zincir Kinazı  
**MHZF**: Miyozin Hafif Zincir Fosfotaz  
**SHBG** : Seks Hormon Bağlayan Globülin

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 Düz kas tipleri.....	4
Şekil 2. 2 Düz kaslarda kasılma.....	6
Şekil 2. 3 Düz kaslarda gevşeme .....	7
Şekil 2. 4 Sıçan Uterusu .....	8
Şekil 2. 5 Civanperçemi Bitkisi.....	15
Şekil 3. 1 İzole Organ Banyosu Sistemi .....	22
Şekil 3. 2 İzole organ banyosu sisteminin haznelerinden biri .....	23
Şekil 3. 3 İzole organ banyosu kayıt sisteminde görüntülenen ve kaydedilen kontraksiyonlar. .....	23
Şekil 3. 4 Hazneye asılmaya hazırlanan uterus düz kas şeriti.....	24
Şekil 3. 5 İzole organ banyosuna yerleştirilmiş uterus düz kas şeridi. ....	25
Şekil 4. 1 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği. ....	27
Şekil 4. 2 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği. ....	28
Şekil 4. 3 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği. ....	29
Şekil 4. 4 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği.....	30
Şekil 4. 5 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.....	31
Şekil 4. 6 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği.....	32
Şekil 4. 7 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.....	34
Şekil 4. 8 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması. ....	35

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 3. 1</b> Krebs solüsyonu içeriği mM/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. pH: 7.4'tür.....	21
<b>Tablo 4. 1</b> Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması. ....	27
<b>Tablo 4. 2</b> Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılması. ....	28
<b>Tablo 4. 3</b> Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4. 4</b> Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması. ....	30
<b>Tablo 4. 5</b> Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 4. 6</b> Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılması. ....	32
<b>Tablo 4. 7</b> Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 4. 8</b> Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması. ....	34

## ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### İZOLE SIÇAN UTERUS KASILMALARI ÜZERİNDE CİVANPERÇEMİ EKSTRESİNİN ETKİSİ

Ali EKER

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2019

**Amaç:** Son yıllarda tıp fakültelerinin tamamlayıcı tıp polikliniklerine başvuru sayısındaki artış dikkat çekicidir. Fitoterapi de bu kapsamda yoğun ilgi görmektedir. Civanperçemi fitoterapi ile ilgili bu manada dikkat çeken bitkiler arasında olup, uterus kasılmalarına etkisi yeterince açık değildir. Bu çalışmada; gebe olmayan sıçanlardan elde edilen, izole uterus kontraksiyonları üzerine civanperçemi (*Achillea millefolium*) ekstraktlarının (CPE) etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada, 32 adet Wistar Albino cinsi, 200–250 g ağırlığındaki erişkin dişi sıçanlar 4 eşit gruba ayrıldı (n=8). Grup I: Kontrol, Grup II: CPE, Grup III: Oksitosin, Grup IV: Oksitosin + CPE grubu. Sıçanlar dekapite edildikten sonra uteruslarından, tüm uterus katmanlarını içeren 1.2x2x1 cm longitudinal şeritler hazırlandı. Şeritler uygun şekilde bağlanarak organ banyosuna asıldı. Tüm kasılmalar kayıt altına alındı. Grup I'e herhangi bir uygulama yapılmadı. Kasılmalar stabil hale gelince Grup II'ye 10'ar dk aralarla sırasıyla 0.125, 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/ml olmak üzere kümülatif olarak CPE uygulandı. Grup III'e 0.0004 IU/mL oksitosin uygulanarak kontraksiyonlar indüklendi. Grup IV'e oksitosinle indüklenen kontraksiyonlar stabil hale geldikten 10 dk sonra, 10'ar dakika aralarla sırasıyla 0.125, 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/ml olmak üzere kümülatif CPE uygulaması yapıldı.

**Bulgular:** Frekans parametreleri değerlendirildiğinde; Grup II'de 2 mg/ml CPE uygulandığında spontan uterus düz kas kasılmasında inhibisyon gözlenmişken ( $p<0.05$ ), Grup IV'de hiçbir dozda inhibisyon gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Genlik

parametreleri değerlendirildiğinde ise; Grup II 2’de CPE’nin bütün dozlarında spontan uterus düz kas kasılmasını inhibe ederken ( $p<0.05$ ), Grup IV’de sadece 2 mg/ml CPE uygulandığında anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** CPE’nin hem spontan hem de oksitosin ile indüklenmiş uterus düz kas kontraksiyonlarını doz bağımlı olarak azalttığı bulunmuştur. Bu durum CPE’nin düşük tehdidi gibi durumlarda kullanılabilmesi bakımından umut vericidir.

**Anahtar Kelimeler:** Civanperçemi, Uterus, Düz kas, Oksitosin.

**ABSTRACT**  
**REPUBLIC of TURKEY**  
**NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY**  
**HEALTH SCIENCES INSTITUTE**

**THE EFFECT OF YARROW EXTRACT ON ISOLATED RAT UTERUS  
CONTRACTIONS**

Ali EKER

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA 2019

**Objectives:** In recent years, there has been a rise in the number applications in medical schools for complementary medicine. Phytotherapy specifically has been receiving attention. While yarrow (*Achillea Millefolium*) is one of many potential plants, its effects in uterus contractions are not well known. This study aims to determine the effects of the yarrow extracts on uterus contractions isolated from non-pregnant rats.

**Methods:** In this study, Wistar-type female albino rats, weighing 200-250 grams, were divided into 4 groups (n=8): Group I – Control; Group II – CPE; Group III – Oxytocin; Group IV – Oxytocin+CPE. The uteri were dissected into 1.2x2x1cm longitudinal strips. The strips were hung on a bath to record contractions. Group I was the control group. Once the contractions stabilized, doses of CPE (0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0mg/ml) were cumulatively applied to Group II within 10-minute intervals. For Group III, further contractions were induced by applying 0.0004IU/mL oxytocin. For Group IV, contractions were induced with oxytocin and subsequently, doses of CPE (0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0mg/ml) were cumulatively applied group within 10-minute intervals.

**Findings:** After analyzing the frequency parameters; an inhibition was observed in spontaneous uterus rectus contractions ( $p<0.05$ ) when 2mg/mk of CPE was applied to Group II and no inhibition was observed ( $p>0.05$ ) in Group IV. After analyzing the amplitude parameters; an inhibition was observed in Group II at every dose of CPE for the spontaneous uterus rectus contractions ( $p<0.05$ ) and an inhibition was only observed when 2.0mg/ml of CPE was applied to Group IV ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** In conclusion, CPE decreased the contractions in both spontaneous uterus rectus contractions and those which were induced with oxytocin. Accordingly, there may be hope in using CPE when there is a probability of a miscarriage.

**Keywords:** Yarrow, Uterus, Smooth Muscle, Oxytocin.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İzole edilmiş uterus dokusu, fazla miktarda kimyasal ajanların fizyolojik ve farmakolojik yönden aksiyonlarının yapılan çalışmalarla tespit edilmesinin yanı sıra yıllardır klinik olarak tedavi maksadıyla kullanılmasına olanak sağlayan bir dokudur. Halen de izole uterus dokusu fizyolojisinin daha kapsamlı olarak anlaşılabilmesi için farklı araştırmalar yapılmaktadır.

Düz kaslar vücudumuzda iç organlarda olmak üzere tek birimli ve çok birimli olarak iki farklı yapıda bulunur. İç organlarda ki düz kaslar, uterus, solunum yolları, mesane, kan damarları, mide ve barsaklar gibi içi boş organlarda bulunurlar. Çok birimli düz kaslar arasında ki bağlantı noktaları çok gelişmemiştir. Çok birimli düz kaslar iris tabakası gibi bazı organlarda bulunurlar. İçi boş organların duvarlarında bulunan düz kaslar, organın anatomik olarak yapıtaşını oluştururken, fizyolojik olarak fonksiyonel görevlerini gerçekleştirmektedir. Uterus, sinirsel ya da hormonal bir uyarı olmadan ritmik bir periyotta spontan olarak kasılabilen düz kas grubunu bulundurur (Fomin ve ark. 1999; Wray ve ark. 2003).

Düz kasların iskelet ve kalp kasından farklı tipik özellikleri bulunmaktadır. Kalp ve iskelet kasında bulunan çizgili bantlar düz kaslarda bulunmamaktadır. Düz kaslar otonom sinir sistemi ile kontrol edilirler. Düz kasların kasılması iskelet kaslarındaki gibi tek bir yöne doğru olmaması da bir farklı özelliğidir. Düz kaslar dokunun presentasyonu farketmeksizin farklı yönlere doğru kasılabilir. Bu farklılık doğum anında miyometriyumda fetüsün dışarı atılması için itici kuvvet oluşturmaktadır (Cunningham ve ark. 2001).

Yeryüzünün farklı bölgelerinde yetişen *Achillea millefolium* (Civanperçemi), özellikle de Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında haziran ve eylül aylarında çiçek vermektedir (Pieroni ve Quave 2005; Radusiene ve Gudaityte 2005; Passalacqua ve ark. 2007). Civanperçemi (CP)'nin alternatif tıp tarihinde aşağı yukarı on asırdır yaygın olarak kullanıldığından söz edilmektedir (Vitalini ve ark. 2009; Lakshmi ve ark. 2011). Barsama otu, Kandil çiçeği ve Akbaşı olarak da adlandırılan CP'nin, yapısında yüzden çok biyolojik aktif bileşik içerdiği bildirilmiştir (Nemeth ve Bernath 2008). CP'nin biyoaktivitesi ile alakalı yapılan çalışmalar sonucunda karaciğer koruyucu, iltihap giderici ve  $Ca^{+2}$  antagonist aktivitesinin olduğu tespit edilmiştir

(Stojanovic ve ark. 2005). Değişik aktiviteleri olan CP, gastrointestinal rahatsızlıklarda ve menstrual düzensizliklerde kullanılmaktadır (Newall ve ark. 1996; Benedek ve ark. 2007).

Sulu CPE' nin doza bağlı olmak üzere fare ve insan midesi antrumunda düz kas kasılmalarını uyardığı in vitro ortamda yapılan çalışma ile belirlenmiştir (Borelli ve ark. 2012). İçeriğinde yer alan flavonoidlerin tavşan ve kobay ileumunda yapılan çalışmalar sonucunda ileumda gevşetici etkide bulunduğu, belirlenmiştir (Barnes ve ark. 2003; Lemmens-Gruber ve ark. 2006).

Yapılan birçok çalışma ile CP'nin ve CPE'nin içerisinde ki aktif bileşenlerin düz kaslar üzerine etkileri belirlenmiş olmasına rağmen, uterus düz kas kontraktilesi üzerine yeterli literatür bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; izole sıçan uterus kasılmaları üzerinde civanperçemi ekstresinin etkisi tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda elde edilecek bulgular tedavi edici farklı etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılan CP'nin uterusun kas kontraktilesi üzerine etkisinin belirlenmesi ile civanperçeminin tüketiminde bilinci artıracaktır. Böylece ilerleyen yıllarda uterus ve fonksiyonlarının problemlerinin çözümü için yapılacak çalışmalara yön verebileceği ve literatüre katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Sıçanların Fizyolojisi**

Sıçanlar; üremelerinin hızlı olması, yaşam sürelerinin kısa olması, bakımlarının kolay ve ekonomik olması, gebelik sürelerinin kısa olması sebebiyle bilimsel araştırmalarda deney hayvanı olarak kullanılmaktadır (Soylu ve Yücel 2012). Sıçanların vücuduna bakacak olursak dudakları, burnu, kulakları, avuçlarının içi ve ayaklarının altı haricinde vücudu tipik memeli tüyleriyle kaplı kemirgenlerdir (Fox ve Laird 1970).

Sıçanların soyları arasında farklılık olsa da meraklı, eğitilebilir ve saldırgan olmayan hayvanlardır. Saldırgan davranışları dokunulduklarında ve ele alındıklarında azalmaktadır. Bu yüzden deney sırasında daha rahat adapte olabilirler ve araştırmacıların işi kolaylaştırırlar (Soylu ve Yücel 2012).

Perianal bölgeye bakılarak yetişkin sıçanların cinsiyetleri kolaylıkla belirlenebilir. Erkek sıçanlarda üretral aralıkla anüs arasında kalan bölümde testistler rahat bir şekilde görülebilir. Anüs ile üretra arasındaki uzaklığa (anogenital aralık) bakılarak da cinsiyet tespiti yapılabilir. Dişilerde bu anogenital aralık erkeklerle oranla daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Erkek sıçanlarda meme uçları bulunmadığı için, memelere bakılarak dişi sıçanlar belirlenebilir (Lohmiller ve Swing 2006). Sıçanların dişilerinde tek servikse açılan 2 uterus bulunmaktadır. Klitoris ise üriner sisteme bağlı olan tek genital yapıdır. Diğer evcil memelilerde olduğu gibi üretra vajinaya girmez.

### **2.2 Düz Kaslar**

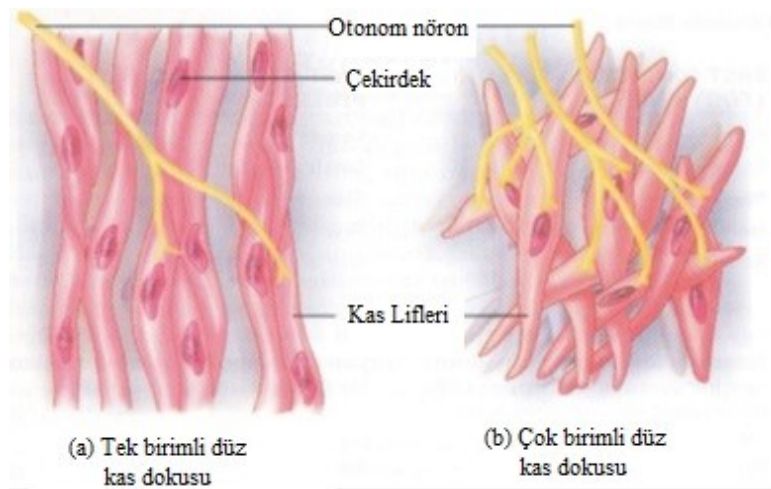
Vücudumuzun yaklaşık %40'ını iskelet kasları, %10'unu da düz kaslar ve kalp kası oluşturmaktadır (Brooks 2003, Guyton&Hall 2014). Düz kasları iskelet kaslarından ve kalp kasından ayıran temel özellik mikroskobik olarak görünür çizgilenmelerinin olmayışdır (Fung 1993, Horowitz 1996, Hille 2001, Ganong's 2010). Düz kas hücrelerinin boyları 20-500 µm, çapları ise 1-5 µm olmakla birlikte iskelet kaslarına oranla daha küçük ve tek çekirdeklidirler (Horowitz 1996, Guyton&Hall 2016). Hücre içinde sarkoplazmik retikulum membran ağı, düz kaslarda  $Ca^{+2}$  için depo görevi görürler. İskelet kasında bulunan T tübülleri düz kas hücrelerinde bulunmaz. T Tübüllerinin görevi sarkoplazmik retikuluma elektriksel

bağlantı sağlarlar. Düz kas sarkolemmasında bu T tübüllerinin yerine uzunlamasına sıralanan cepler bulunur, bu ceplere kaveol denir (Somylo ve ark. 1994, Owens 1995, Berne & Levy 2008).

Düz kaslar otonom sinir sistemi tarafından uyarılırlar ve istemsiz bir şekilde kasılırlar. Düz kasların çalışmalarında sinirsel uyarı dışında faktörler de rol oynarlar, hormonlar düz kasları uyaran faktörlerden biridir.

### 2.2.1 Düz Kas Tipleri

Düz kaslar çok birimli ve üniter (tek birimli) düz kaslar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tek birimli düz kaslar hücreleri elektriksel olarak birbirleriyle bağlantı halindedir. Hücreler arasındaki bu bağlantı gap junction denilen yarık bağlantılar vasıtasıyla sağlanır. Bir hücrenin elektriksel olarak uyarılmasıyla komşu düz kas hücreleri uyarılır ve bu uyarılar birbirini izler. Uterus, üreter ve ince bağırsak gibi içi boş olan organ duvarlarında üniter düz kaslar bulunur (Chirst 1996, Fox 2010, Ganong's 2010). Çok birimli düz kaslar ise birbirlerinden ayrı kas liflerinin bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Çok birimli düz kaslarının en önemli özelliği her kas lifi birbirinden bağımsız olarak çalışabilir ve sinir sinyalleriyle kontrol edilebilir. Sinir dışı uyarılar ile kontrol edilen visseral düz kaslar için bu özellik tam tersidir. Gözün siliyer ve irisün düz kas lifleri ile sempatik sinir sistemi uyarılan piloerektör kaslar vücutta bulunan çok birimli düz kaslara güzel bir örnektir (Cunningham ve ark. 1993; Guyton ve Hall 2014).



Şekil 2. 1 Düz kas tipleri (<https://quizlet.com/102258378/anatomy-and-physiology-muscle-tissue-flash-cards/>)

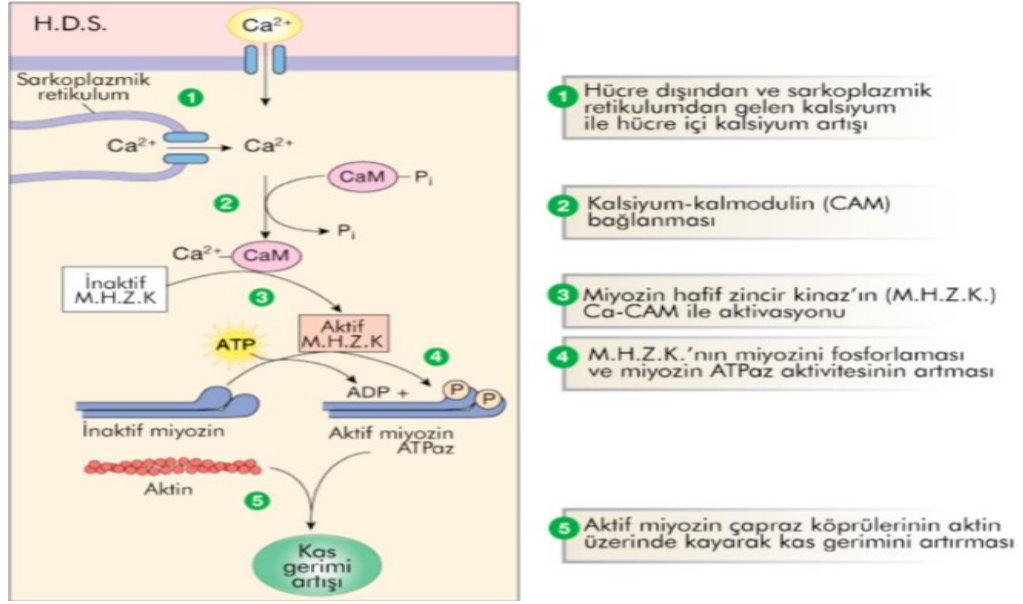
### 2.2.2 Düz Kaslarda Kasılma

Düz kasların kasılma mekanizmasında rol oynayan başlıca filamentler aktin ve miyozin filamentleridir. Miyozin molükülü her birinin ağırlığı 200.000 dalton olan iki ağır zincir ve 20.000 dalton olan dört hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır zincirler birbirlerinin etrafında sarılı bir şekilde sarmal bir yapı oluştururlar. Çift sarmal miyozin molekülünün her bir ucunda iki serbest miyozin başı bulunur, sarmalın devam eden kısmına ise kuyruk denmektedir (Sadiqoc 2001; Guyton ve Hall 2007). Miyozine ait hafif zincirler kasılma esnasında başın fonksiyonunu kontrol etmektedir. Kas kasılması esnasında miyozin başları ATPaz enzim aktivitesi yapar. Bu aktivasyon sayesinde ATP'nin yapısında bulunan yüksek enerjili fosfat bağlarındaki enerji kas kasılması sırasında kullanılabilir. Aktin filamentleri tropomyozin ve f-aktinden oluşmaktadır. Troponin molekülü ise düz kasların aktin filamentlerinde yoktur. Bunun yerine ise kalmodulin adı verilen düzenleyici bir protein bulunmaktadır. Kalmodulin kasılmanın başlangıcında dört tane  $Ca^{+2}$ 'yi kendine bağlayarak kasılmada önemli rol almaktadır. Kasılma esnasında inaktif miyozin başı aktifleşerek, aktin filamentine bağlanmaktadır. Voltaja duyarlı L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarından olmak üzere hücre dışından hücre içine, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum girişi olmaktadır. Düz kaslarda hücre içi serbest  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artması kasılmayı teşvik eder. Düz kas hücresinin sitoplazmasında  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonu  $10^{-5}$  M'a kadar yükselirse kasılma başlamaktadır.  $Ca^{+2}$  iyonu, kalmodulinle bağlanarak miyozin hafif zincir kinazı (MHZK) aktive etmektedir. Fosforile olan MHZK aktin filamenti ile etkileşim yaparak kasılmaya yol açar.

Miyometriyumda  $K^{+}$  iyon kanal aktivitesinde de değişiklik söz konusu olup uyarılabilirlikle birlikte voltaj bağımlı  $K^{+}$  kanallarında artış görülür (Sadiqoc 2001). Aksiyon potansiyeli sayısındaki artış ile gebe insan miyometriyumunun son trimestrisi esnasında negatif membran potansiyelinde (-70 mV ile -55 mV) bir azalma ile birlikte spontan kasılmanın sıklığında kademeli olarak bir artış meydana gelir. Membran yüzeyinde bulunan kanallardan geçen akımların membranı depolarize ettiği bilinmektedir. Pacemaker hücrelerinin fonksiyonel rolünün tam olarak anlaşılması, uterusun yanında portal ven ve üretra gibi diğer düz kas yapılarındaki uyarılabilirliğin de anlaşılmasına katkıda bulunabilir (Guyton ve Hall 2007).

cAMP sentezini uyaran adenilat siklaz ile cAMP yıkımından sorumlu olan fosfodiesterazlar hücre içerisindeki cAMP seviyesini kontrol ederek miyometriyal

kasılmayı etkilemektedirler. Örneğin adenilat siklaz, beta agonistler tarafından aktivitesi artırılır ve bunun sonucunda cAMP miktarında artış meydana gelir ve kontraktilitede azalma görülmektedir (Inoue 1990).

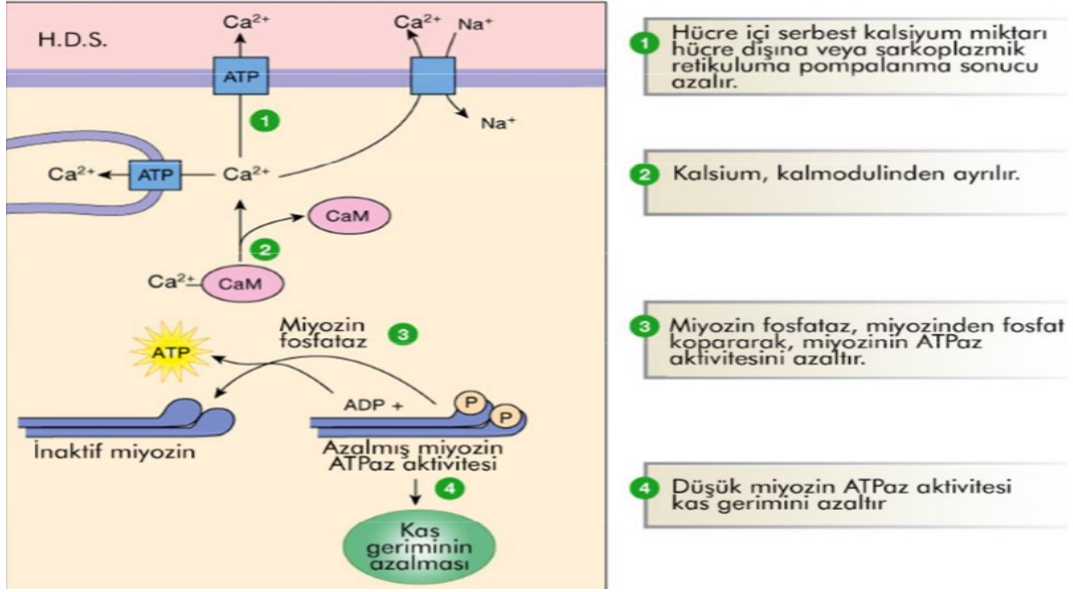


Şekil 2. 2 Düz kaslarda kasılma (Hall JE. Guyton Textbook of Medical Physiology. 13th Ed. P. 100)

### 2.2.3 Düz Kaslarda Gevşeme

Uterus kasının yapısı, fizyolojik olarak kasılma ve gevşeme mekanizması Susan Wray tarafından çok sayıda derleme ve orijinal makalede ele alınmıştır (Taggart ve ark. 1997; Wray ve ark. 2001; Noble ve ark. 2009,).

Düz kaslarda gevşemenin gerçekleşebilmesi için öncelikle hücre içerisinde serbest  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun istirahat düzeyine azalması gerekmektedir. Hücre zarı  $Ca^{+2}$  pompası ( $Ca^{+2}$ -ATPaz) ile hücre dışına gönderme ve sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan pompa sayesinde hücre içi depolara geri alım yoluyla hücre içi serbest  $Ca^{+2}$  düzeyi  $10^{-7}$  M'ın altına düşmesi sonucunda MHZK inaktif duruma gelir. Ayrıca MHZF aktivitesinin de artması gerekmektedir. Bu durumda MHZ ve MHZF tarafından defosforilasyonu gerçekleşir ve gevşeme meydana gelir (Sadiqoc 2001, Somlyo 2004). Düz kaslarda kasılmayı inhibe edici ajanlara örnek ise nitrik oksit verilebilir (Dufour ve ark. 1997; Axemo ve ark. 1998).



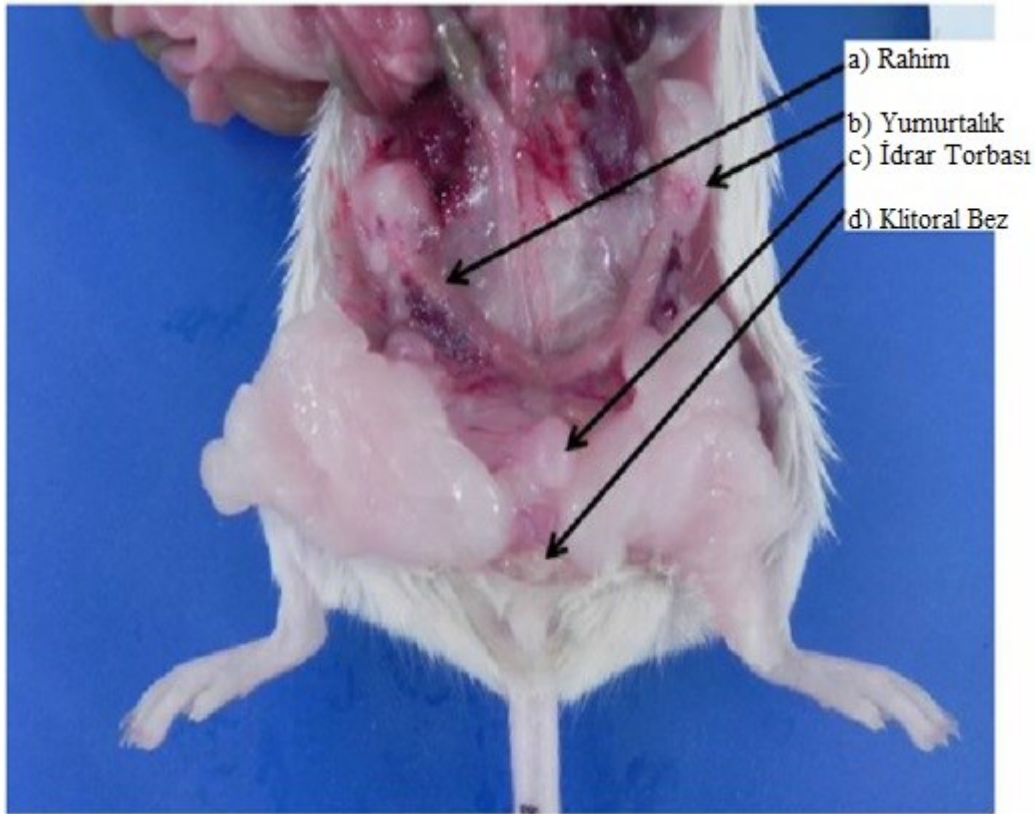
Şekil 2. 3 Düz kaslarda gevşeme (Hall JE. Guyton Textbook of Medical Physiology. 13th Ed. P. 101 )

### 2.3 Uterus Kas Fizyolojisi

Uterus yumurtanın sperm ile döllendikten sonra meydana getirdiği zigotu içerisinde alarak, beslenmesi, korunması gibi fizyolojik süreçlerinin tamamlanması ve doğumun gerçekleşmesine kadar saklayan ve doğum zamanı gelince de yavruyu doğuma sevk eden yoğun olarak kas tabakası içeren bir organdır. Sıçan uterusu pelvis ve abdomen boşluğunda bulunur. Önde mesane, arkada rektum ile komşuluğu vardır. Bağırsaklar tarafından sarılmıştır. Kranial kısımda ovaryumlar bulunmaktadır. Sıçan uterusu çift boynuzlu olup, bu iki boynuz kaudal tarafta birleşmiştir. Sıçan uterusunun çift boynuzlu görünümü Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Uterus duvarı üç katmandan oluşmaktadır: Tunika seroza (perimetriyum), tunika muskularis (miyometriyum) ve tunika mukoza (endometriyum). Uterusun en iç katmanı epitel hücrelerden oluşan endometriyumdur (Wray 1993). Endometriyum tabakası miyometriyumun alt ve iç tabakasını oluşturmaktadır. Çeşitli hormon, sitokin ve peptidlerce zengin içerik salgılarıyla miyometriyum tabakasının kasılma işlevinin fizyolojik mekanizmalar içerisinde düzenli bir şekilde çalışmasından sorumlu ve düzenleyicidir (Balducci ve ark. 1993; Lammers ve Hamid 1998). Miyometriyum uterusun en kalın katmanıdır. Kan ve lenf damarlarının bulunduğu ortada bir bölge ve dış kısımda da perimetriyumun altında uzunlamasına düzenli bir şekilde iş bölümü yapan düz kas demetleri bulunmaktadır (Lammers ve Hamid 1998). Perimetriyum tabakası uterusun en dışındaki ince bir gevşek bağ dokusu olan kısmıdır.

Uterus menstrasyon döngüsü proöstrus, östrus, metöstrus, diöstrus dönemlerini kapsamaktadır (Sadiqoc 2001). İn vivo ortamda menstrasyon döngüsü gerçekleşirken miyometriyum ve endometriyum tabakaları değişiklik göstermektedirler. Diöstrus evresinde uterusun spontan aktivitesi çok azdır. Östrojenin en fazla olduğu östrus evresindeyse kuvvetli bir spontan aktivite gözlenir. Gebelik sürecinin normal sınırlar içerisinde devam etmesi fizyolojik mekanizmalarla düzenlenmektedir. Miyometriyum tabakasının aktivitesi bu mekanizmaların en önemlilerindedir. Miyometriyumun kontraksiyonları doğum anına kadar baskılanmakta ve miyometriyum tabakasının değişikliğe uğraması ile kontraksiyonlar başlayarak, doğum sürecine girilmiş olur (Shmigol ve ark. 1999; Hockey ve ark. 2000; Monir-Bishty ve ark. 2003).

Kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan ara birimlerin (yarık bağlantı) ortaya çıkması, oksitosin reseptörlerinin artması, PGs sentezinin hızlanması ve steroid hormonların (özellikle östrojen ve progesteron) yapım hızlarında meydana gelen değişiklikler uterus kas kontraksiyonunun başlamasında rol oynayan faktörlerdir. Bu etkileşimler sonrasında hızı düşük ancak güçlü ve yayılma özelliğine sahip uterus kontraksiyonları ortaya çıkar (Savineau ve Mironneau 1990; Balducci ve ark. 1993).



Şekil 2. 4 Sıçan Uterusu ([https://www.researchgate.net/figure/Female-reproductive-organs-a-non-gravid-uterus-mice-and-rats-have-a-bicornuate-uterus\\_fig4\\_51576510](https://www.researchgate.net/figure/Female-reproductive-organs-a-non-gravid-uterus-mice-and-rats-have-a-bicornuate-uterus_fig4_51576510))

### **2.3.1 Miyometriyumda Spontan Kasılma Süreci**

Hücre içerisine  $Ca^{+2}$  girişi intraselüler kalsiyum seviyesi miyometriyumun fazik kasılmalarının hemen öncesinde artmaktadır (Shmigol ve ark. 1999; McKillen ve ark. 1999; Noble ve Wray 2002). *In vitro* bir ortamda oksitosin, siklapiazonik asit gibi maddeler kullanılarak spontan kasılma mekanizmaları incelenmektedir (Wray ve ark. 2003; Wray 2007; Noble ve ark. 2009). Eksternal kalsiyumun varlığına spontan aktivitenin bağlı olduğu belirtilmiştir. Miyometriyal şeritlerin bulunduğu ortamda  $Ca^{+2}$  varlığı söz konusu ise spontan aktivitelerin gözlemlendiği ancak ortamda  $Ca^{+2}$  yok ise spontan aktivitelerin durduğu ve kaybolduğu görülmektedir (Wray 2007). Spontan kasılmalar sırasında sarkoplazmik retikulumda (SR) bulunan  $Ca^{+2}$  iyonunun herhangi bir rolünün olmadığı belirtilmiştir (Wray ve ark. 2003; Wray 2007)

### **2.3.2 Miyometriyal Elektriksel Aktivite ve Kasılma Süreci**

Miyometriyum membran potansiyelinde meydana gelen değişiklikler uterus aktivitesinin kontrolünde önemli role sahiptir. Miyometriyumda bulunan pacemaker hücrelerin ritmik spontan depolarizasyonu miyojenik kasılma mekanizmasını teşkil eder. Miyometriyumun yapısında bulunan pacemaker hücreleri anatomik olarak belirgin olmayıp konumları tam olarak bilinmemektedir.

Gebelikte uterusun pacemaker aktivitesi ve onun tetiklediği elektriksel aktivitede değişiklik meydana gelir (Wray ve ark. 1992; Tanonaka ve ark. 1999). Fare uterus longitudinal kaslarında gebeliğin ilk yarısında membran potansiyelinde yaklaşık olarak -57 mV'den -48 mV'a değişen dereceli bir depolarizasyon meydana gelmektedir (Inoue ve ark. 1990; Xiao ve Zhang 2004). Sirküler kas yapılarında ise bu değerler doğuma kadar küçük değişikliklerle devam ederek -45 mV seviyelerindeki bir değere depolarizasyon gösterirler (Guyton ve Hall 2007). İnsan miyometriyumunda istirahat membran potansiyeli yaklaşık -46 ile -52 mV arasında değişmektedir (Wray ve ark. 1992, Wray ve Shmygol 2007).

### **2.3.3 Miyometriyal Kasılma Aktivitesini Etkileyen Hormonlar**

Gebeliğin devamı ve sonlanmasında endokrin faktörler miyometriyal aktivitenin kontrolünü sağlayarak etkili olmaktadır (Sergeant ve ark. 2000; Okashiro ve ark. 1992). Oksitosin, östrojen, progesteron, kortikotropin salgılatıcı

faktörler ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) miyometriyal aktivitenin kontrolünde rol almaktadırlar.

Oksitosin ise doğum anında uterus kaslarında kontraksiyon meydana getirir (Page ve Vilee 1981; Molnar ve Hertelendy 1990). Oksitosin, PGs salınımını pozitif yönde değiştirirken, progesteron salınımı ise negatif yönde etkilemektedir (Ayar ve ark. 2001). Miyometriyumda östrojen hem kendi reseptörlerini arttırarak hemde oksitosinin reseptörlerinin sayılarını arttırarak etki gösterir.

Miyometriyum aktivitesini baskılayarak gebeliğin devamını da progesteron sağlamaktadır.

Relaksin de progesteron gibi sıçan miyometriyumunda yapılan çalışmalarda ritmik kasılmaları önlediği bilinmektedir (Tanonaka ve ark. 1999).

### **2.3.4 Oksitosin**

Gebe uterusu kasılıma neden olan maddelere oksitosik maddeler denir. Doğuma yakın günlerde uterusu kasılıma neden olduğundan bu hormona oksitosin adı verilmiştir. Kimyasal yapısı dokuz aminoasitten oluşan bir peptittir. Yapısında bulunan aminoasitler birleşerek halka ve yan zincir oluşturur. Bu aminoasitler sistein, tirozin, izolosin, glutamin, aspartamin, sistein, prolin, losin ve gilisin olmak üzere birden dokuzaya kadar sırayla dizilidir. Bu peptidin birinci ve altıncı sıradaki aminoasitleri sisteindir (Molnar ve Hertelendy 1990; Yılmaz 1999).

#### **2.3.4.1 Oksitosinin Salınımı**

Oksitosin arka hipofizde depolanır ve buradan salınımı gerçekleşir. Oksitosin sinir sistemine gelen uyarıya bağlı olarak salınır. Meme uçlarının uyarılması sonucunda oluşan sinirsel uyarı dalgaları oksitosin salınımı için birincil uyarandır. Doğum sırasında görülen sinirsel uyarı vajina, serviks ve uterusu kaynaklanan ikincil uyarılar olup bu organların gerilip genişlemesi ve mekanik olarak uyarılmasıyla meydana gelir. Bunun sonucunda burdaki sinir uçlarından doğan uyarılar refleks olarak hipotalamusta oksitosin salınımını düzenleyen nörosekretör hücreleri uyarır. Hipotalamustan gelen kısıtlayıcı dopaminerjik sinirlerin arka hipofizde oksitosin salınımının düzenlenmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Cinsel ilişki sırasında olduğu gibi, üreme kanalının uyarılması da oksitosin salınımına ve bu da spermanın üreme kanalı boyunca ilerlemesine neden olur. Östrojen oksitosin salınımını uyarır (Page ve Vilee 1981; Yılmaz 1999).

### **2.3.4.2 Oksitosinin Etkisi**

Oksitosin dişilerde etki gösteren bir hormondur. Erkekteki işlevi ise önemsizdir. Oksitosinin başlıca etkisi uterus, meme başı ve kalp damar sistemine yöneliktir (Yılmaz 1999; Uzun ve Sulu 2002).

#### **2.3.4.2.1 Oksitosinin Uterusa Etkisi**

Oksitosin başlıca düz kaslara etki eder. Bu etkisinden ötürü düz kaslardan oluşan uterus kaslarının hem kasılma gücünü hem de sıklığını artırır. Fakat oksitosin bu etkisini gösterebilmesi için önceden östrojen etkisi altında kalması gerekir. Östrojen düzeyi azaldığında oksitosinin uterusu olan etkisi son derece zayıflar. Ovulasyondan önce, ovulasyon sırasında ve gebeliğin son döneminde östrojen düzeyi yüksek olduğundan, uterusun oksitosine duyarlılığı çok fazladır. Bu durum ovulasyon ya da cinsel ilişki sırasında spermatazonların taşınmasına ve doğum sırasında uterus hareketlerine yardımcı olduğundan fizyolojik önem taşır. Oksitosin gebelikten önce plazmada sürekli bulunmaz ve gebelik ilerledikçe plazmadaki düzeyi giderek artar. Fakat gebelik sırasında kanda önemli ölçüde progesteron bulunması uterusu oksitosine karşı duyarsız kılar. Gebeliğin sonuna doğru progesteron düzeyi azalır, östrojen düzeyi yükselir ve uterus kasının oksitosine karşı duyarlılığı artar. Doğum başladıktan sonra oksitosin salınımı ve plazmadaki düzeyi daha da artar ve böylece doğum sırasında plazmadaki düzeyi yükselir. Doğumun ikinci evresinde vena jugularisten alınan kan plazmasında zirve noktasına ulaşır. Paryetal desiduada oksitosin reseptörlerinin sayısı da en yüksek düzeye ulaşır. Oksitosin desiduada prostoglandin oluşumunu da artırır. Desiduada prostoglandinler miyometriyuma geçer. Prostoglandinler uterusun tonus ve hareketlerini artırarak aynı yerde etkisini doğrudan pekiştirir. Oksitosin, özellikle gebeliğin sonuna doğru uterusu güçlü bir Şekilde uyarır. Oksitosinin uterus kasılmasına neden olması doğumu sağlayan etkenlerden sadece birisidir. Doğumdan sonra kandaki oksitosin düzeyi sıfıra iner. Sağım ya da emzirme sırasında kısa bir süre biraz yükselir (Molnar ve Hertelendy 1990, Yılmaz 1999).

#### **2.3.4.2.2 Oksitosinin Serviks Uteri zerine Etkisi**

Serviks uteri, uterus gövdesinden ya da kornulardan bağımsız olarak kasılabilir. Uterusun gövde bölümünün oksitosine duyarlılığı, gebeliğin ikinci evresi boyunca artar. Doğumdan hemen önce bu duyarlılık artışı hızlanır. Buna karşın

serviksin oksitosine yanıtı östrojenik evrede yüksektir. Serviks uterusun yavru başı tarafından gerilmesi buradaki gerilme reseptörlerinden hipotalamusa duyuşal sinirlerle uyarıların refleks yolla gönderilmesine ve paraventriküler çekirdekdeki nörosekretör hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bu durum nörosekretör hücrelerde oksitosinin oluşumunu, arka hipofizden salınımı ve kana geçmesini sağlar. Bunun sonucunda uterus kasılır ve doğum hızlanır. Fakat nöradrenalin refleksleri çok karmaşık olan doğum olayına ancak belli bir oranda etkilidir. Ancak yorulma sonucunda kas duyarlılığını yitirir. Fakat bir süre sonra yeni bir kasılma nöbeti doğar. Doğum ilerledikçe uterustaki nöbetler, kasılmalar sıklaşır ve şiddetlenir. Oksitosin hormonu yanında sinirsel reflekslerle nöbet, kasılmalar oluşur ve doğum olabilir. Hatta oksitosin hiç olmadan da doğum gerçekleşebilir. Fakat doğum olayı uzun sürer (Yılmaz 1999; Uzun ve Sulu 2002).

#### **2.3.4.2.3 Oksitosinin Damarlara Etkisi**

Oksitosin insan ve deney hayvanlarında damarları genişletir. Bunun sonucunda kan basıncı düşer. Damar genişletici etkisi sonucunda sistolik ve özellikle diastolik kan basıncı düşer. Deride kızarıklık ve refleksle kalp atım sayısında artışa neden olur (Yılmaz 1999).

### **2.4 Fitoöstrojenler**

#### **2.4.1 Fitoöstrojenlerin Özellikleri**

Endojen östrojen benzeri etkileri olan fitoöstrojen olarak da bilinen bitkisel kaynaklı kimyasalların önemi son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar fitoöstrojen tüketimi yüksek toplumların kardiovasküler hastalıklar, osteoporoz, göğüs, prostat ve barsak kanserleriyle ilişkili problemlerinde ve kadınlarda postmenopozal dönemde azalan östrojen salınımından kaynaklı semptomlarda azalma olduğunu göstermiştir.

İzoflavonlar etkisinden dolayı en fazla çalışma yapılan fitoöstrojendir. İzoflavonlar dışındaki fitoöstrojenlerle ilgili çalışma sayısı sınırlıdır (Cassidy ve ark. 2000).

Bitkilerden sağlanan izoflavonların genelde östrojenik etkisinin olmadığı, östrojenik etkisi olanların ise etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir (Davis ve ark. 1999).

Farklı gruplarda değerlendirdiğimiz fitoöstrojen gruplarının besin kaynağı açısından yoğunlukları farklıdır.

Yapılan alışmalar Leguminosae ailesine ait bitkilerden kurubaklagillerin (bezelye, fasulye, mercimek vb.) özellikle soya fasulyesinin bilinen en iyi izoflavon kaynağı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte Graminae, Rosaceae (Prunus sp.), Iridaceae (Iris sp) ve Solanaceae (Nicotiniana tabacum) trlerininde izoflavon kaynağı olduğu bilinmektedir.

Östrojenik ve antiöstrojenik aktiviteleri fitoöstrojenlerin en önemli biyolojik potansiyelleridir. Fitoöstrojenlerin steroid metabolizmasını etkileyen enzimler üzerine etkisinin, östrojenik ve antiöstrojenik özelliklerinin açıklanmasında önemli olduğu öne sürölmektedir (Liggins ve ark. 1998; Bingham ve ark. 1998; Song ve ark. 1999; Umland ve ark. 2000; Sam ve Chang 2002).

Fitoöstrojenlerce zengin diyetin, premenopoz dönemindeki kadınların endokrin sisteminde bazı değişikliklere [östradiol, progesteron ve seks hormon bağlayan globölin (SHBG) seviyelerinde azalma, FSH (Foliköl Uyarıcı Hormon) ve LH (Luteinleştirici Hormon)'ın normal dalgalanmalarında baskılama ve menstrual siklusta uzama gibi] yol açtığı gösterilmiştir (Cassidy ve ark. 1994; Kurzer 2002; Lu ve ark. 2001).

Bazı peri/post menopozal kadınların bir kısmında vazomotor semptomların azalmasında fitoöstrojen takviyesinin etkisi görölmektedir; bununla beraber hangi formölasyonun ve hangi dozun daha etkili olduğu yönünde öneri yapılabilmesi zordur (Davis ve ark. 1999).

Çeşitli bitkilerin bileşiminde bulunan fitoöstrojenler, kimyasal yapılarından kaynaklı sahip oldukları östrojenik/antiöstrojenik, antioksidan, antiproliferatif, antikarsinojenik, antianjiogenetik özellikleri sayesinde menopoza bağlı problemler, koroner kalp ve damar hastalıkları, osteoporoz ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkiye sahip olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur; bilişsel yetenek kaybı, obezite, diyabet ve böbrek hastalıkları vb problemlerde de etkisinin olduğu yönünde bulgular tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, son dönemde Avrupa da fitoöstrojen takviyelerinin üretimi ve satışındaki artışa ve önemli bir endüstri olmasına yol açmıştır. Kadınların daha fazla tercih ettiği bu ürünün genel kullanım alanları menstrual ve menopozal (sıcak basması, gece terlemesi, vajinal kuruluk, depresyon vb.) semptomların, kardiyovasköler hastalık ve osteoporoz riskinin azalması ve tedaviye destek olmasıdır.

Fitoöstrojence zengin gıdaları asırlardır tüketen toplumlar incelendiğinde, fitoöstrojenin toksik etkisi bildirilmemiştir ve doğal fitoöstrojen tüketimiyle toksik etki gösterecek doza ulaşamayacağı düşünülmektedir. Diğer taraftan günümüzde konsantre fitoöstrojen takviyelerinin kullanımındaki artış yüksek dozdan kaynaklı olası olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği yönünde kaygı oluşturmaktadır. (Büyüktuncer ve Başaran 2005).

#### **2.4.2 Civanperçemi**

*Achillea millefolium* (civanperçemi) yeryüzünün farklı yerlerinde, özellikle Amerika, Asya ve Avrupa da güneşli bölgelerde, azot ve nem oranı yüksek topraklarda yetişen Haziran-Eylül döneminde çiçeklenen yıllanmış bir bitkidir (Pieroni ve Quave 2005; Passalacqua ve ark. 2007). Civanperçemi (CP)'nin alternatif tıp tarihinde aşağı yukarı on asırdır yaygın olarak kullanıldığından söz edilmektedir. Barsama otu, Kandil çiçeği ve Akbaşı olarak da adlandırılan CP'nin, yapısında yüzden çok biyolojik aktif bileşik içerdiği bildirilmiştir. (Radusiene ve Gudaityte 2005, Vitalini ve ark. 2009; Lakshmi ve ark. 2011).

Halk arasında ayvadana olarak da bilinen *Achillea millefolium* (civanperçemi), papatyagiller ailesinden olan çok yıllık otsu bir turu olup, en eski tıbbi bitkilerden birisi olarak kabul edilmektedir. Boyu 30-90 cm arasında değişen bu tür yoğun tüylerle kaplıdır. Kendine has bir kokusu olan civanperçeminin yaprakları tüysü yapıdadır. Beyaz renkli olan çiçekleri büyük bir başçık seklindedir ve tüpsü ile dilsî çiçeklerden oluşur. Tohumları küçük ve sert olup yuvarlak yapıdadır. Bu tohumların papus adı verilen tüyleri yoktur. Hafif kokulu ve acı lezzetli olan bu bitkinin içerisinde uçucu yağ, sesqueterpenler, flavonoidler ve tanenler bulunur. Mavimtrak renkli uçucu yağın bileşimi ve miktarı bitkinin varyetesine ve elde ediliş zaman ve yöresine göre çok değişmektedir. Herba kısmında genellikle % 0.2-1.0 arasında uçucu yağ bulunmaktadır. Bu uçucu yağda, azulen, limonen, sineol, borneol, pinenler, seskiterpenler vardır (Baytop 1999).



Şekil 2. 5 Civanperçemi Bitkisi (<https://www.otekileringundemi.com/?p=16992>)

Çayırlarda, dar tarla yollarında, yol kıyılarında ve tahıl tarlalarının kenarlarında kümeler halinde yetişir. Türkiye'de 40 kadar civanperçemi türü bulunmakta ve bunların birçoğu tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Baytop 1999). Dünya çapında en yaygın ve sık kullanılan şifalı bitkilerden biridir (Candan ve ark. 2003). Günümüzde halen halk arasında geniş kullanıma sahip olan bu bitki tıpta da kullanımı bulunan önemli bir ilaçtır (Bocevska ve Sovov 2007).

Bu bitki geleneksel olarak menstürel düzensizliklerde, ateşin düşürülmesinde, karaciğer, safra kesesi rahatsızlıklarında ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (Aljancic ve ark. 1999; Miraldi ve ark. 2001).

*Achillea millefolium* L.'un, solucan düşürücü, iltihap giderici, sinir yatıştırıcı, antiviral, gebelik önleyici, idrar söktürücü, terletici, kadınlarda adet düzenleyici, ateş düşürücü, baş ve boğaz ağrılarında, panik atakta, romatizma ve mide ülserinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Duke 1986).

Bitki kaynaklı maddelere ya da ilaçlara çok yönlü kullanımlarından ötürü ilgi artmaktadır. Özellikle bitkisel ilaçlar insanoğlunun tarihi kadar eskidir. Asteraceae familyasına ait *Achillea* cinsi bitkiler de tarihte iyileştirici amacıyla kullanılmıştır. *Achillea* türü adını Yunan mitolojisinin en önemli kahramanlarından biri olan Achilles'dan almıştır. Truva savaşı sırasında Achilles yaralı askerlerini iyileştirmek için *Achillea* spp. bitkisini kullanmıştır (Barış ve ark. 2006).

İçerdiği flavonoidlerden ötürü doğal boyarmadde olarak kullanılır. Boyarmadde açısından özellikle yün boyamacılıkta kullanılmıştır. XVII. yüzyıl Konya halılarının sarı renklerinde ve yeşil renklerinin sarı bileşenlerinde kullanılmış olduğu saptanmıştır (Kiumarsi ve ark. 2009).

CP'nin antispermatojenik etkisinin varlığı, Swiss farelerine CP'nin etanolik ve hidroalkolik ekstraktlarının uygulanması sonucunda germinal epitelyumlarında morfolojik değişimler olduğunu gösteren çalışmalar ile ispatlanmıştır (Montanari ve ark. 1998).

Civanperçemi Ekstratı (CPE)'nin damar düz kas hücrelerinde, hücre proliferasyonunu artırdığı bildirilmiştir (Dall'Acqua ve ark. 2011). Sulu CPE' nin doza bağlı olmak üzere fare ve insan midesi antrumunda düz kas kasılmalarını uyardığı in vitro ortamda yapılan çalışma ile belirlenmiştir (Borelli ve ark. 2012).

İçeriğinde yer alan flavonoidlerin tavşan ve kobay ileumunda yapılan çalışmalar sonucunda ileumda gevşetici etkide bulunduğu, belirlenmiştir (Barnes ve ark. 2003; Lemmens-Gruber ve ark. 2006).

#### **2.4.2.1 Civanperçeminin Fitokimyasal Özellikleri**

##### **2.4.2.1.1 Uçucu Yağ**

*Achillea millefolium*' un toprak üstündeki çiçek içeren bölümlerinden elde edilen uçucu yağın oranı; %0.2-1.0 dir. Bu uçucu yağ ortalama %6-19 azulen bileşikleri içermektedir. Avrupa Farmakopesi uçucu yağ oranının minimum %0.2 olması gerektiğini ve kuru drog üzerinden hesaplanmış en az %0.02 proazulen bileşikleri barındırması gerektiğini bildirmiştir. Prekürsör madde olan Proazulenler ve proazulenlerin su buhar distilasyonu sonucu oluşan azulenler, uçucu yağın kendine özgü mavi renkte olmasını sağlarlar (Demirezer ve ark. 2011). Bitkiden mavi renkte uçucu yağ ilk kez 1719 da F. Hoffman tarafından elde edilmiş ve 'Volatile oil of *Achillea millefolium* Linne' adlı makalede yayınlanmıştır. E.R. Miller' ın 1916' da yayınlanan 'The chemistry of the oil of milfoil' isimli makalede bitkiden izole edilen 2 kimyasal bileşik (asetik asit ve sineol) yayınlamıştır. Bu makaleden *Achillea millefolium*' un kimyasal içeriğine yönelik çalışmaları artmıştır. Günümüzde bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucunda *Achillea millefolium* L. Bitkisinin içerdiği 120'den fazla fitokimyasal madde bulunmuştur (Chandler ve ark. 1982). 2016 yılında yapılan bir çalışma ülkemizde *Achillea millefolium* L. bitkisi ile ilgili sadece 3 çalışma bulunmaktadır: yapılan çalışmaların üçüde Avrupa Farmakopesi'nin belirttiği uçucu

yağın içeriğinde olması gereken mavi renkli ‘azulen’ türü bileşiklerin dışındaki diğer bileşikler ile ilgilidir (Başer 2016). Bu çalışmalardan biri; uçucu yağın % 90.8’ ini 36 bileşiğin oluşturduğunu, toplam uçucu yağın % 60.7’ini ökaliptol, kafur, borneol,  $\beta$ -pinen, terpinen-4-ol oluşturduğunu göstermektedir (Candan ve ark. 2003). İçerdiği azulen miktarı, poliploidi derecesi ile ilişkili olup *Achillea millefolium* L. s.l. grubu içinde; *A. pannonica*, *A. distans*, *A. roseo-alba* ve bazen de *A. millefolium*, *A. asplenifolia*, *A. setacea* gibi azulen içermeyen kemotipler de bulunmaktadır (Demirezer ve ark. 2011). Uçucu yağ; monoterpen bileşikleri bakımından zengin (%80’e kadar) olmakla beraber, seskiterpen yapısında bileşikler de içermektedir (Demirezer ve ark. 2011). Gayazulen, uçucu yağa rengini veren seskiterpen bileşik olarak öne çıkmaktadır.

### 1) Monoterpenler:

Asiklik Monoterpenler: Linalol (Candan ve ark. 2003), isoartemisya keton (Chandler ve ark. 1982)

Monosiklik Monoterpenler: terpinen-4-ol, ökaliptol (Candan ve ark. 2003, Chandler ve ark. 1982), mentol (Chandler ve ark. 1982).

Bisiklik Monoterpenler:  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, sabinen, kamfen, kafur, tuyon, bornil asetat (Chandler ve ark. 1982), borneol (Chandler ve ark. 1982, Candan ve ark. 2003).

### 2) Seskiterpenler :

Asiklik Seskiterpenler: Germakren-D (= askaridol) (Judzentiene 2016), humulen, farnesen (Chandler ve ark. 1982).

Monosiklik Seskiterpenler:

Bisiklik Seskiterpenler: Gayazulen,  $\beta$ -karyofillen, karyofillen epoksit, spatulenol,  $\alpha$ -Longipin-2-en-1-one, 7 $\beta$ -Hidroksi- $\alpha$ -longipin-2-en-1-one (Si ve ark. 2006), kadinen (Chandler ve ark. 1982).

### 3) Seskiterpen Laktonlar:

Gayanolit Türevi Seskiterpen Laktonlar: Aşillisin(=Asetoksiartabsin) (Si ve ark. 2006, Yong ve ark. 2011), aşillinin A, aşillin,  $\alpha$ -peroksiaşifolit,  $\beta$ peroksiaşifolit, aşillimik asit A,B ve C (Yong ve ark. 2011), 8 $\alpha$ -angeloksiartabsin1,4-endoperoksit, 8 $\alpha$ tigloyloksiartabsin 1,4-endoperoksit (Si ve ark. 2006), 2,3 dihidroasetoksimatrisin,

desasetil matrisin, 3-oksagayanolit 8-asetilgelolit, 3-oksagayanolit 8-angelogelolit (Bisset ve Wichtl 1994).

Germakren Türevi Seskiterpen Laktonlar:

Millefin, 2,3-dihidroasetoksimatrin, bakhanolit, asetilbakhanolit, millefolit (Bisset ve Wichtl 1994, Yong ve ark. 2011), dihidropartenolit (Bisset ve Wichtl 1994).

#### **4) Aromatik Yapıdaki maddeler:**

4) Aromatik Yapıdaki maddeler: Öjenol, p-simen (Demirezer ve ark. 2011, Chandler ve ark. 1982) küminik aldehit, furfural (Chandler ve ark. 1982).

#### **2.4.2.1.2 Flavonoitler**

Apigenin, apigenin 7-O- $\beta$ D-glukozit, apigenin 7malonil-glukozit, artemetin, jakeidin, kamferol, kastisin, kersetin, kersetin 3,3'dimetileter, krizoriol, kosmosiin, luteolin, luteolin 7-O- $\beta$ Dglukozit, luteolin-7malonil-glukozit, mirsetin, rutin, sentaureidin, sinarozit, 5-hidroksi3,6,7,4'tetrametoksiflavon, naringin, naringenin.

#### **2.4.2.1.3 Fenolik Asitler**

1) Hidroksisinnamik asit türevleri: Klorojenik asit, dikafeoilkinik asit (Demirezer ve ark. 2011).

2) Hidroksibenzoik asit türevleri: Salisilik asit (Chandler ve ark. 1982).

#### **2.4.2.1.4 Poliasetlenler**

Pontika epoksit, cis ve trans matrikarya ester (Demirezer ve ark. 2011, Bisset ve Wichtl 1994).

#### **2.4.2.1.5 Amino Asitler**

Kolin, prolin (Si ve ark. 2006), Sitakridin, akillein (betonisin), betain (Demirezer ve ark. 2011, Si ve ark. 2006).

#### **2.4.2.1.6 Alkaloitler**

Akisein, akilletin, homostakridin, moskatin, sitakridin, trigonellin (Chandler ve ark. 1982).

#### **2.4.2.1.7 Yeni Bileşikler**

8,8'-bi-3-O-metilkersetin; 2011 yılında, *Achillea millefolium* L. bitkisinin sitotoksik etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada keşfedilen flavonit türevi bir bileşiktir (Chandler ve ark. 1982).

Achillinin A adlı bileşik, bitkinin sitotoksik özelliğine yönelik 2011 tarihli bir araştırmada keşfedilen gyanolit türevi bir seskiterpen laktondur (Yong ve ark. 2011). Bitkinin potansiyel anti-tümör özelliğinin araştırıldığı 2015 tarihli bir çalışmada ise iki yeni seskiterpen lakton türevi bileşik keşfedilmiştir: 3 $\beta$ -asetoksi-1 $\beta$ , 4 $\alpha$ -dihidroksi-11 $\alpha$ -ödesman-12, 6 $\alpha$ -olit ve 3 $\beta$ -asetoksi-1 $\beta$ -hidroksi-11 $\alpha$ -ödesman-4(Dias ve ark. 2013)-en-12, 6 $\alpha$ -olit (Zhang ve ark. 2015).

#### **2.4.2.1.8 Diğer Bileşikler, Karbonhidratlar**

Fruktoz, glukoz, sukroz, teraloz. Organik Asitler: Okzalik, kinik, sitrik ve süksinik asit (Dias ve ark. 2013).

Yağ Asitleri: Palmitik, oleik, linoleik ve stearik asit (Dias ve ark. 2013, Chandler ve ark. 1982). *Achillea millefolium* L. bitkisi ayrıca kumarin, tanen (Bisset ve Wichtl 1994, Chandler ve ark. 1982), triterpenik bileşikler (Bisset ve Wichtl 1994), tokoferol türevleri (Dias ve ark. 2013) de içermektedir.

#### **2.4.2.1.9 Fitokimyasal İçerik ve Endikasyon İlişkileri**

*Achillea millefolium* L. bitkisinin de diğer pek çok bitki türünde olduğu gibi, bütün olarak kullanıldığında, içerdiği fitokimyasal maddelerin sinerjik etkisinden kaynaklı endikasyonları olmakla beraber, içerdiği fitokimyasalların da ayrı ayrı endikasyonları bulunmaktadır. Kanama durdurucu etkisi; hemostatik etkili akillein adlı alkaloid ve kumarinden (Chandler ve ark. 1982), Antispazmodik aktivitesi; sinarozit ve cosmosiin adlı (Si ve ark. 2006) flavonit yapıları bileşiklerden (Chandler ve ark. 1982), kolin adlı aminoasitten (Freysdottir ve ark. 2016), Antienflamatuvar ve Antipüritik etkisi; azulen, kamazulen ve seskiterpen, bileşiklerden, tanen ve uçucu yağda bulunan mentol ve kafurdan (Chandler ve ark. 1982), Lokal analjezik etkisi; salisilik asit, öjenol ve mentolden (Chandler ve ark. 1982), Antipiretik etkisi; salisilik asit ve gayazulenden (Chandler ve ark. 1982), Abortif etkisi; tüyondan (Chandler ve ark. 1982), Diüretik etkisi; resin ve alditolden (Chandler ve ark. 1982), Karminatif etkisi; uçucu yağdan (Chandler ve ark. 1982), Ekspektoran etkisi; uçucu yağdan (Chandler ve ark. 1982),

Antibakteriyel etkisi; uçucu yağında bulunan kamazulen, sineol, borneol, kafeik asit, kafur ve ökaliptolden (Miranzadeh ve ark. 2015), Antifungal etkisi; flavonoidlerden (Miranzadeh ve ark. 2015) ileri gelmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada erişkin (200-250 gram ağırlığında) 32 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Her grupta dağılımları rastgele yapılan 8 adet sıçan vardı. Sıçanlar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Deney süresince 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortamda, sabit oda sıcaklığında ( $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) plastik kafeslerde tutulmuştur. Deney gruplarındaki tüm hayvanların uterusları sabah 09:00-10:00 arasında çıkarılmıştır.

#### 3.1 Krebs Solüsyonu

Krebs çözeltisi in vivo ortamdaki fizyolojik şartları in vitro ortamda da belli ölçülerde sağlayan bir çözeltidir. İçeriği itibariyle uterus düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini optimal düzeyde in vitro olarak sürdürebilmelerine imkân sağlamaktadır.

Tablo 3. 1 Krebs solüsyonu içeriği mM/L olarak aşağıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. pH: 7.4'tür.

Krebs – Henseleit Tampon Solüsyonu İçeriği	
NaCl	118 mM/L
KCl	4,7 mM/L
MgSO <sub>4</sub>	1,2 mM/L
Glikoz	1,5 mM/L
CaCl <sub>2</sub>	2,4 mM/L
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,18 mM/L
NaHCO <sub>3</sub>	15,8 mM/L
EDTA	0,016 mM/L

### 3.2 İzole Organ Banyosu

Çift çeperli yapıya sahip olan izole organ banyosu sistemi (MAY IOBS 99), stant, depo, amplifikatör, hazneler, termostatlı dolaşım pompası, O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> karışım tüpü (HABAS), kayıt ünitesi ile sıvı ve gaz taşıma aparatlarından oluşmaktadır. Termostatlı dolaşım pompası, içerisinde bulunan distile suyu istenen sıcaklığa ayarlayarak izole organ banyosunun çift çeperli bütün bölümlerinde sirküle ederek ısınmasını sağlayan bir cihazdır.



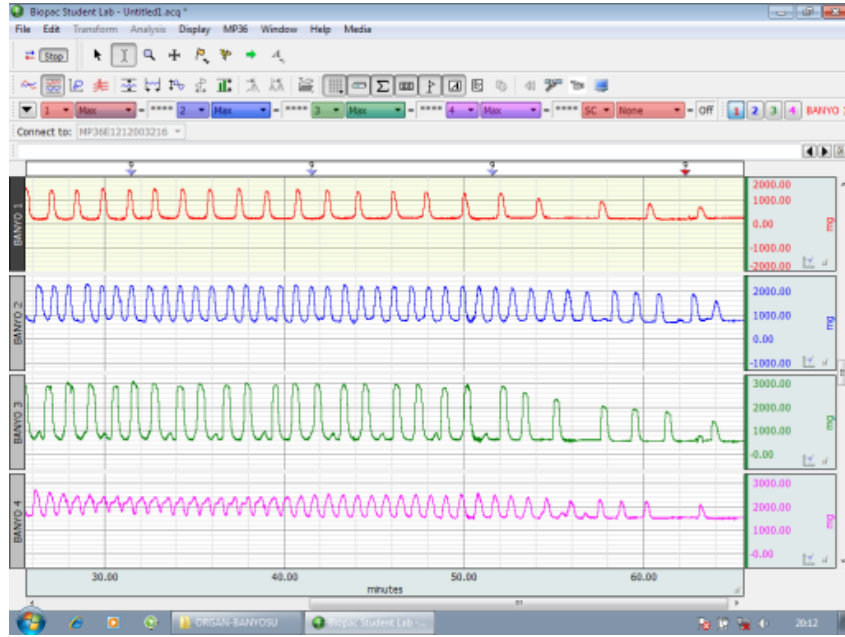
Şekil 3. 1 İzole Organ Banyosu Sistemi

Mevcut sistemde deneylerde 10 ml hacimde 4 adet hazne kullanılmıştır. Hazneler de tüm sistem gibi çift çeperli yapıdadır. Haznelerin dış çeperinde termosirkülatörde ısıtılmış distile su sirküle olmaktadır. İç çeperde ise Krebs çözeltilisi yer alır. Miyometriyum şeritlerinin yerleştirildiği iç çeperde bütün deneysel uygulamalar gerçekleştirilmektedir. Bütün deney boyunca haznenin alt bölgesindeki girişten %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> karışımıyla haznedeki Krebs çözeltilisi sürekli olarak gazlandırılmıştır. İzometrik güç dönüştürücü, haznelerdeki düz kas şeritlerinde oluşan izometrik kasılmalarından kaynaklanan fiziksel kuvvetleri algılayarak, bunları elektriksel sinyallere çevirmektedir. Bu sinyaller eşzamanlı olarak amplifikatöre ulaşır. Amplifiye edilen elektriksel sinyaller orijinal trasedekilerle uyumlu frekans ve genlik parametreleri olarak kayıt ünitesine iletilmektedir. Veri kayıt ve analiz sistemi bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Kayıt ünitesinde, organ banyosundaki kas şeritlerinin kasılmalarının oluşturduğu genlik ve frekans parametreleri eşzamanlı olarak kaydedilmektedir. Bu kayıtlar daha sonra analiz

edilerek, her bir kas şeridinde ilaç uygulamalarından önce ve sonraki sürelerde ortaya çıkan kasılma parametreleri frekans ve genlik olarak belirlenmiştir.



Şekil 3. 2 İzole organ banyosu sisteminin haznelerinden biri



Şekil 3. 3 İzole organ banyosu kayıt sisteminde görüntülenen ve kaydedilen kontraksiyonlar.

### 3.3 Miyometriyum Şeritlerinin Hazırlanması

Çalışmada Wistar Albino cinsi yetişkin 12 haftalık, 200-250 gr arası 32 adet dişi sıçan kullanıldı. Servikal dislokasyondan sonra sıçanların karın bölgeleri açıldı. Bağırsaklar ve diğer karın içi organları ekarte edilerek ovaryumlar ve uterus gövdesi

arasında kalan iki uterus hornu dikkatlice kesildi ve içinde Krebs çözeltilisi bulunan petri kutusuna konuldu.

Uterus hornunun antimezenterik kenarı longitudinal istikamette düzgünce açıldı. Açılan uterus hornularından tüm uterus katmanlarını içeren 1.2x2x1 cm boyutlarında kesitler alınarak uterus longitudinal olarak şeritlere ayrıldı. Şeritler her iki ucundan ipek ipliklerle bağlanarak bir ucu içinde Krebs çözeltilisi bulunan haznenin tabanına, diğer ucu ise yine ipek iplik kullanılarak izometrik güç çevirgecine sabitlenip organ banyosuna vertikal olarak asıldı.



Şekil 3. 4 Hazneye asılmaya hazırlanan uterus düz kas şeriti.



Şekil 3. 5 İzole organ banyosuna yerleştirilmiş uterus düz kas şeridi.

### 3.4 CPE Hazırlanması

CPE; kurutulmuş olan CP bitkisinin çiçek kısımları öğütülerek toz haline getirildi. 30 g alınarak üzerine 400 ml etanol eklendi. Karışım manyetik karıştırıcı ile 48 saat karıştırıldı ve bu süre sonunda filtre edilerek büyük parçacıklardan arındırıldı. Daha sonra elde edilen solüsyonun 84 °C’de alkol kısmı uçurularak ekstrat elde edildi. Elde edilen ekstraktan final konsantrasyonu 0.125, 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/ml olmak üzere beş farklı doz Krebs solüsyonunda çözdürülerek hazırlandı.

Siklusun foliküler döneminde bulunan gebe olmayan sıçanlardan alınan miyometriyal şeritler, %95 oksijen %5 karbondioksit içeren gaz ile sürekli gazlanan, 38°C’deki ve pH’sı 7.4 olan, 5 mL Krebs solüsyonu bulunan izole organ banyosuna

asıldı. Doksan dakikalık gerime uyum süresi sonunda, düzenli kendiliğinden kasılma gösteren şeritlerin kasılmaları, izometrik güç çevirgeci kullanılarak 10 dakika süre ile kaydedildi ve bu veriler kontrol olarak kullanıldı.

Kontrol Grubu 1: Spontan kontraksiyonların kaybolmasından hemen sonra ortama her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerle olacak şekilde sırasıyla CPE ile aynı miktarda olmak üzere beş farklı doz Krebs solüsyonu banyoya kümülatif olarak uygulandı ve elde edilen cevaplar kaydedildi.

Deney Grubu 1: Spontan kontraksiyonların kaybolmasından hemen sonra ortama her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerle olacak şekilde sırasıyla 0.125, 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/ml olmak üzere beş farklı doz CPE banyoya kümülatif olarak uygulandı ve elde edilen cevaplar kaydedildi.

Kontrol Grubu 2: Bu grupta, miyometrial şeritlerde spontan olarak oluşan kontraksiyonlar duruncaya kadar beklendi. Spontan kontraksiyonlar durduktan sonra, ortama 0.0004 IU/ml oksitosin eklenerek kontraksiyonlar induklendi. Oksitosinle indüklenen kontraksiyon kontrol olarak kaydedildi. Bu 10 dakikalık kontrol periyodundan hemen sonra ortama her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerle olacak şekilde sırasıyla CPE ile aynı miktarda olmak üzere beş farklı doz krebs solüsyonu banyoya kümülatif olarak uygulandı ve elde edilen cevaplar kaydedildi.

Deney Grubu 2: Bu grupta, miyometrial şeritlerde spontan olarak oluşan kontraksiyonlar duruncaya kadar beklendi. Spontan kontraksiyonlar durduktan sonra, ortama 0.0004 IU/mL oksitosin eklenerek kontraksiyonlar induklendi. Oksitosinle indüklenen kontraksiyon kontrol olarak kaydedildi. Bu 10 dakikalık kontrol periyodundan hemen sonra ortama her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerle olacak şekilde sırasıyla 0.125, 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/ml olmak üzere beş farklı doz CPE banyoya kümülatif olarak uygulandı ve elde edilen cevaplar kaydedildi. Tüm kasılmaların genlik ve frekans parametreleri  $AO \pm SH$  olarak belirlenecektir.

### **3.5 İstatistiksel Metod**

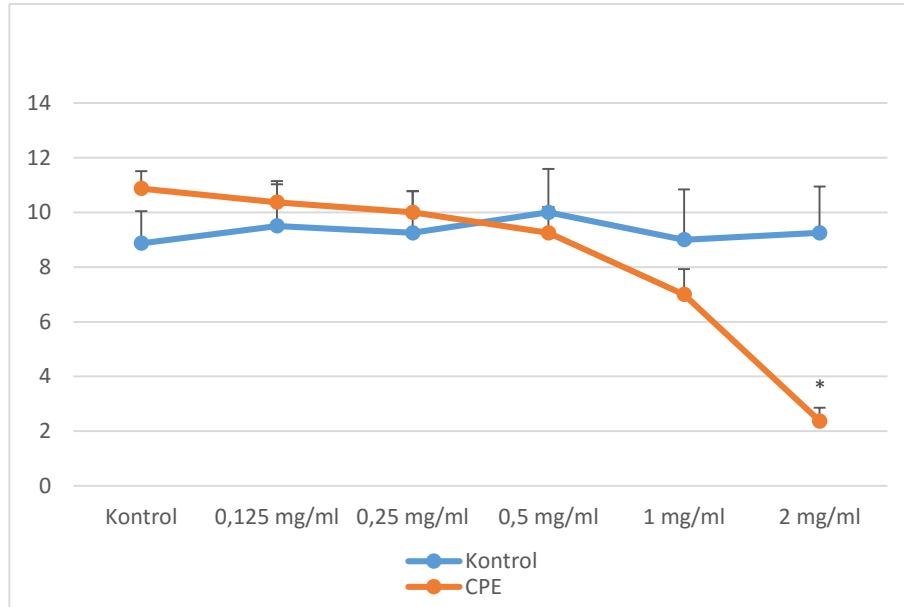
Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için, bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Verilerin homojenliğinin belirlenmesi amacıyla "Shapiro-Wilk" testi yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. İkili grupların karşılaştırılmasında "Bağımsız t" testi kullanıldı. Grup içi farklı dozlar arasındaki farklılığın belirlenmesi için de "Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi" testi kullanıldı.  $P < 0,05$  düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Tablo 4. 1 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Dozlar	Kontrol (n=8)	CPE (n=8)	P Değeri
Kontrol	8,87±1,17 <sup>b</sup>	10,87±0,63 <sup>b</sup>	0,156
0,125 mg/ml	9,50±1,53 <sup>b</sup>	10,37±0,77 <sup>b</sup>	0,619
0,25 mg/ml	9,25±1,53 <sup>b</sup>	10,00±0,77 <sup>b</sup>	0,669
0,5 mg/ml	10,00±1,59 <sup>b</sup>	9,25±0,95 <sup>b</sup>	0,693
1 mg/ml	9,00±1,84 <sup>b</sup>	7,00±0,92 <sup>b</sup>	0,348
2 mg/ml	9,25±1,69 <sup>a</sup>	2,37±0,49 <sup>b</sup>	0,002*

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplararası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).



Şekil 4. 1 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.

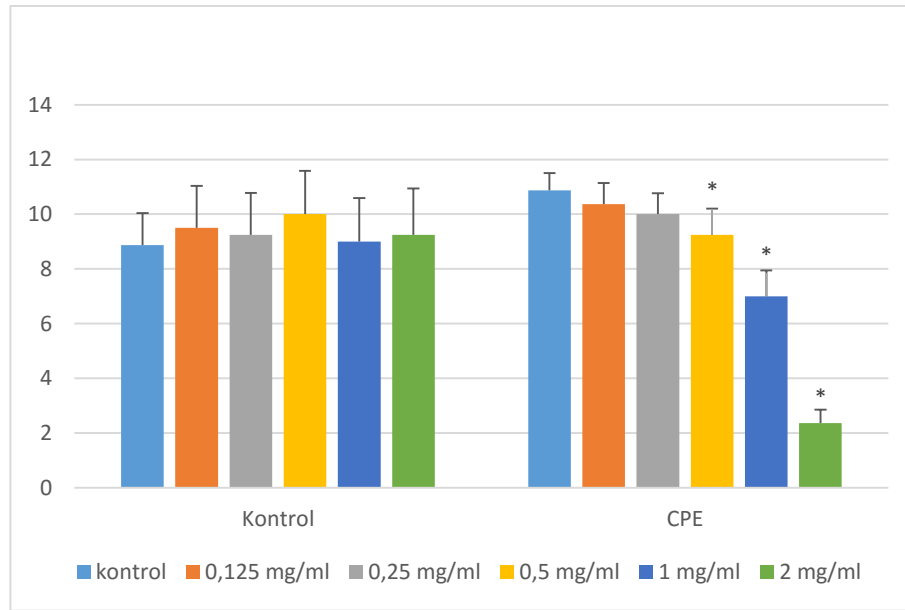
Gerçekleştirilen çalışmada ilk 5 dozda sırasıyla (kontrol, 0,125, 0,25, 0,5, 1 mg/ml) CPE grubuna uygulanan civanperçemi ekstratının tüm uterus kontraksiyonu frekansları üzerine etkisi incelendiğinde, kontrol ve CPE grubunun farksız olduğu

belirlendi ( $p>0,05$ ). Ancak en yoğun doz olan 2 mg/ml'lik dozun uygulanması CPE grubundaki uterus kontraksiyonu frekans değerlerini anlamlı şekilde düşürdü ( $P<0,05$ ).

Tablo 4. 2 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılması.

Dozlar	Kontrol (n=8)	CPE (n=8)
Kontrol	8,87±1,17 <sup>A</sup>	10,87±0,63 <sup>A</sup>
0,125 mg/ml	9,50±1,53 <sup>A</sup>	10,37±0,77 <sup>A</sup>
0,25 mg/ml	9,25±1,53 <sup>A</sup>	10,00±0,77 <sup>A</sup>
0,5 mg/ml	10,00±1,59 <sup>A</sup>	9,25±0,95 <sup>B</sup>
1 mg/ml	9,00±1,84 <sup>A</sup>	7,00±0,92 <sup>C</sup>
2 mg/ml	9,25±1,69 <sup>A</sup>	2,37±0,49 <sup>D</sup>

A,B,C,D: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup içi ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $p<0,05$ ).



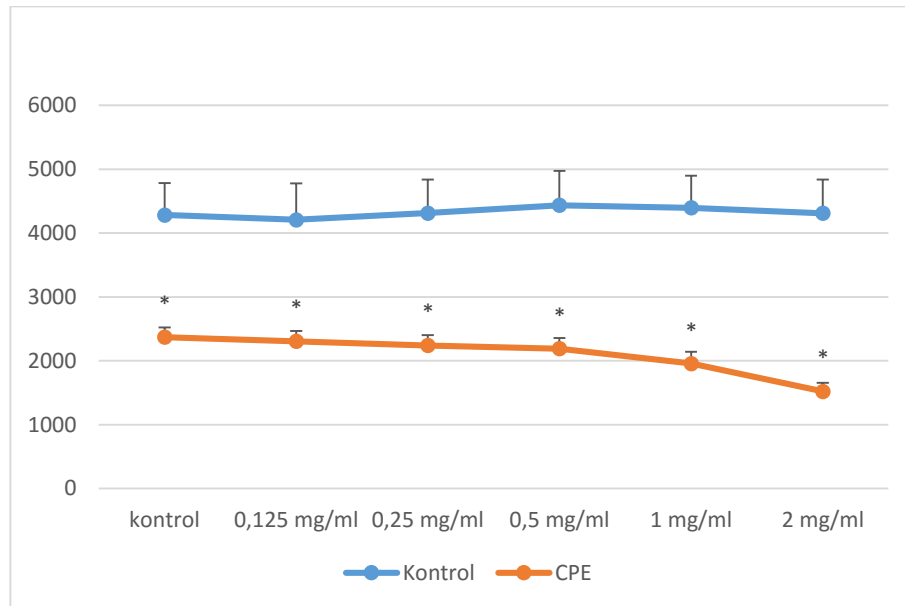
Şekil 4. 2 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği.

Çalışmada kontrol grubunun grup içi farklı dozlardaki uterus kontraksiyonu frekansları açısından hiçbir farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). CPE grubunda kontrol, 0,125, 0,25 mg/ml dozlardaki frekanslar benzerken ( $p>0,05$ ), diğer dozlardan önemli şekilde yüksekti ( $p<0,05$ ). 0,5, 1 ve 2 mg/ml dozlarındaki frekansların ise doz miktarı arttıkça sırasıyla anlamlı şekilde düştüğü görüldü ( $p<0,05$ ).

Tablo 4. 3 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Dozlar	Kontrol (n=8)	CPE (n=8)	P Değeri
Kontrol	4284,10±497,37 <sup>a</sup>	2369,34±152,50 <sup>b</sup>	0,002*
0,125 mg/ml	4208,68±571,49 <sup>a</sup>	2305,17±159,48 <sup>b</sup>	0,006*
0,25 mg/ml	4314,55±523,57 <sup>a</sup>	2241,14±159,72 <sup>b</sup>	0,002*
0,5 mg/ml	4435,91±537,58 <sup>a</sup>	2190,23±167,05 <sup>b</sup>	0,001*
1 mg/ml	4397,09±503,79 <sup>a</sup>	1956,49±184,99 <sup>b</sup>	0,000*
2 mg/ml	4311,92±527,84 <sup>a</sup>	1519,87±133,04 <sup>b</sup>	0,000*

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir.



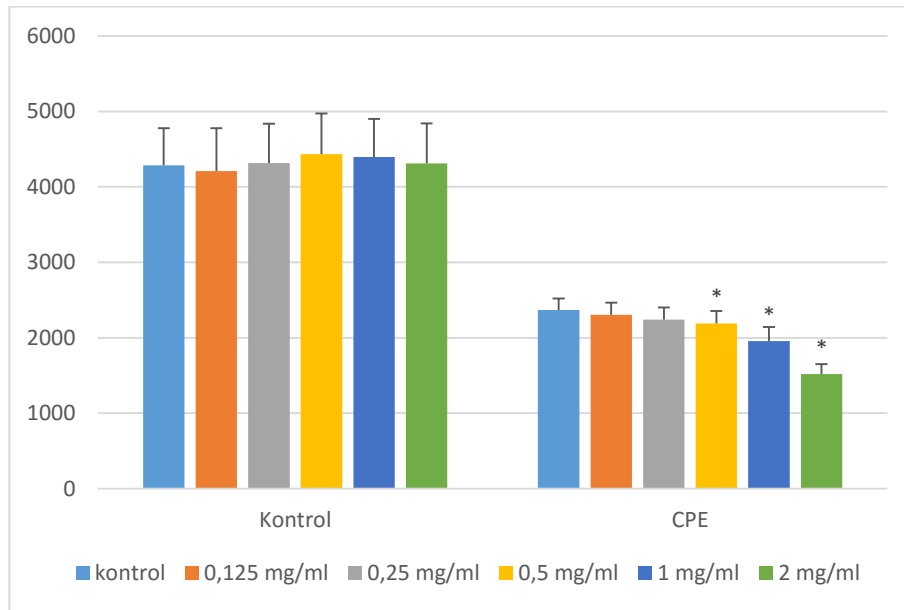
Şekil 4. 3 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.

Gerçekleştirilen çalışmada CPE grubuna uygulanan tüm dozlardaki CPE ekstratı (kontrol, 0,125, 0,25, 0,5, 1 ve 2 mg/ml) miyometrium genlik düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşürdü ( $P<0,05$ ).

Tablo 4. 4 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması.

Dozlar	Kontrol (n=8)	CPE (n=8)
Kontrol	4284,10±497,37 <sup>A</sup>	2369,34±152,50 <sup>A</sup>
0,125 mg/ml	4208,68±571,49 <sup>A</sup>	2305,17±159,48 <sup>A</sup>
0,25 mg/ml	4314,55±523,57 <sup>A</sup>	2241,14±159,72 <sup>A</sup>
0,5 mg/ml	4435,91±537,58 <sup>A</sup>	2190,23±167,05 <sup>B</sup>
1 mg/ml	4397,09±503,79 <sup>A</sup>	1956,49±184,99 <sup>C</sup>
2 mg/ml	4311,92±527,84 <sup>A</sup>	1519,87±133,04 <sup>D</sup>

A,B,C,D: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup içi ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $p<0,05$ ).



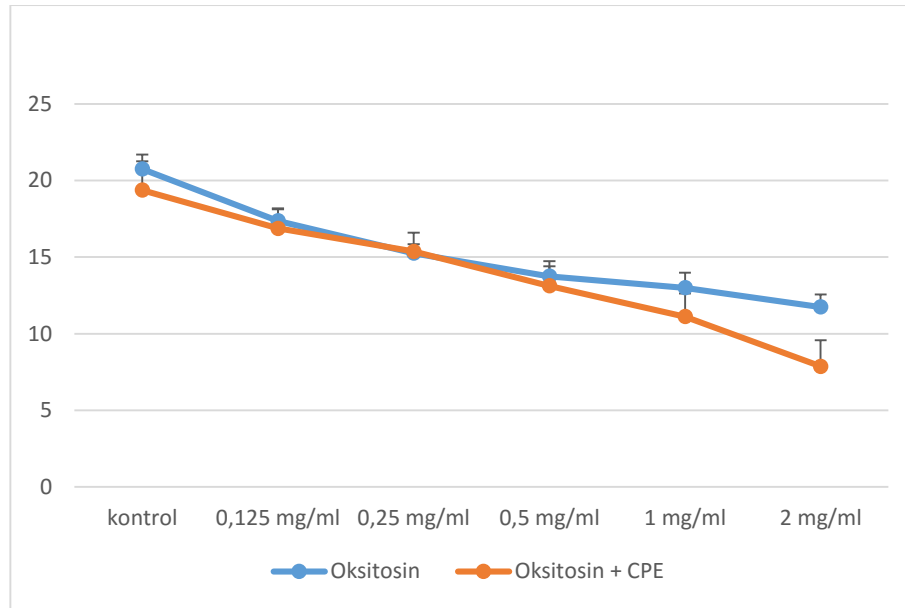
Şekil 4. 4 Çalışmaya Katılan Kontrol ve CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği.

Çalışmada kontrol grubunun grup içi farklı dozlardaki miyometrium genlikleri açısından hiçbir farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). CPE grubunda en yüksek genlik değerleri kontrol, 0,125 ve 0,25 mg/ml'lik dozlarda elde edilirken ( $p<0,05$ ), en düşük genlik 2 mg/ml'lik dozda elde edildi ( $p<0,05$ ).

Tablo 4. 5 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Dozlar	Oksitosin (n=8)	Oksitosin+CPE (n=8)	P Değeri
Kontrol	20,75±0,95 <sup>a</sup>	19,37±1,89 <sup>a</sup>	0,528
0,125 mg/ml	17,37±0,75 <sup>a</sup>	16,87±1,32 <sup>a</sup>	0,748
0,25 mg/ml	15,25±0,59 <sup>a</sup>	15,37±1,22 <sup>a</sup>	0,928
0,5 mg/ml	13,75±0,99 <sup>a</sup>	13,12±1,28 <sup>a</sup>	0,707
1 mg/ml	13,00±0,98 <sup>a</sup>	11,12±1,51 <sup>a</sup>	0,317
2 mg/ml	11,75±0,81 <sup>a</sup>	7,87±1,71 <sup>a</sup>	0,061

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $P<0,05$ ).



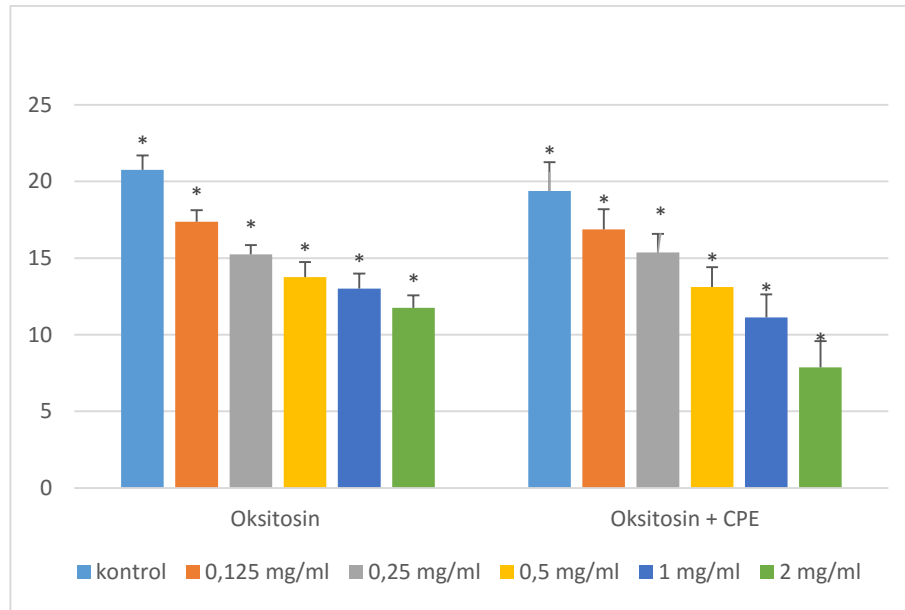
Şekil 4. 5 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyon Frekanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.

Çalışmada oksitosin+CPE grubuna uygulanan herbir doz CPE ekstratı, uterus kas kontraksiyonlarını anlamlı şekilde etkilemedi ( $P>0,05$ ). Özellikle 2 mg/ml'lik doz uygulaması bir azalma sağlamakla birlikte anlamlı değildi ( $P>0,05$ ).

Tablo 4. 6 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılması.

Dozlar	Oksitosin (n=8)	Oksitosin+CPE (n=8)
Kontrol	20,75±0,95 <sup>A</sup>	19,37±1,89 <sup>A</sup>
0,125 mg/ml	17,37±0,75 <sup>B</sup>	16,87±1,32 <sup>B</sup>
0,25 mg/ml	15,25±0,59 <sup>C</sup>	15,37±1,22 <sup>C</sup>
0,5 mg/ml	13,75±0,99 <sup>D</sup>	13,12±1,28 <sup>D</sup>
1 mg/ml	13,00±0,98 <sup>D</sup>	11,12±1,51 <sup>E</sup>
2 mg/ml	11,75±0,81 <sup>E</sup>	7,87±1,71 <sup>F</sup>

A,B,C,D,E,F: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup içi ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $p<0,05$ ).



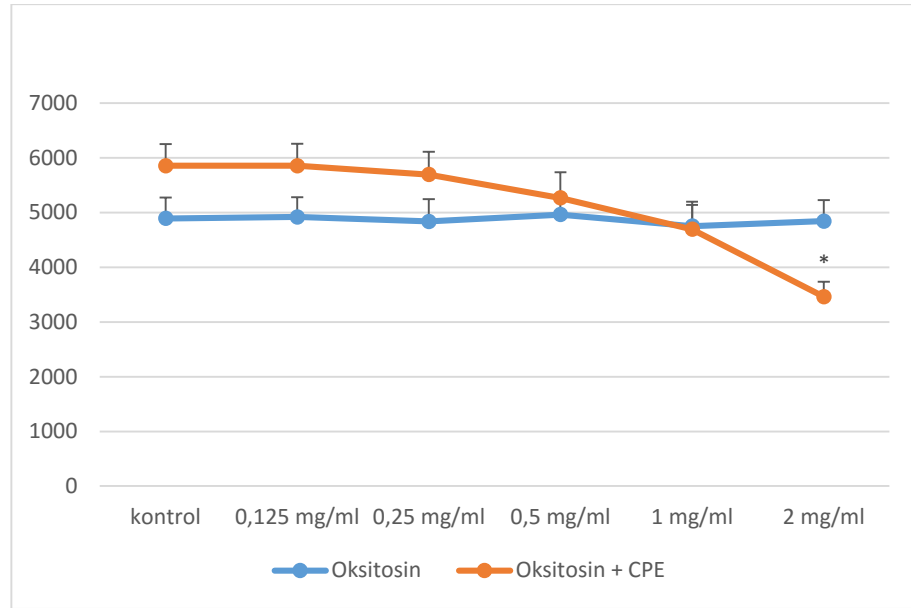
Şekil 4. 6 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozlardaki Uterus Kontraksiyonu Frekanslarının Grup İçi Karşılaştırılma Grafiği.

Oksitosin ve oksitosin+CPE gruplarının grupiçi frekansları incelendiğinde, en düşük uterus kontraksiyon frekansı oksitosin ve oksitosin+CPE gruplarının 2 mg/ml'lik dozunda elde edildi ( $p<0,05$ ). En yüksek frekans her iki grubun kontrol dozunda belirlendi ( $p<0,05$ ). Oksitosin grubunun 0,5 ve 1 mg/ml dozundaki frekansları benzerken ( $p>0,05$ ), 0,125 ve 0,25 mg/ml dozundaki frekanslardan önemli şekilde düşüktü ( $p<0,05$ ). 0,125 mg/ml deki doz frekansı ise 0,25 mg/ml'deki doz frekansından yüksekti ( $p<0,05$ ). Oksitosin+CPE grubunun frekansları ise sırasıyla en düşük dozdan en yüksek doza kadar her 10 dakikadaki farklı doz uygulamalarında önemli şekilde düştü ( $p<0,05$ ).

Tablo 4. 7 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Dozlar	Oksitosin (n=8)	Oksitosin+CPE (n=8)	P Değeri
Kontrol	4893,10±379,79 <sup>a</sup>	5855,47±396,85 <sup>a</sup>	0,102
0,125 mg/ml	4917,29±360,94 <sup>a</sup>	5855,22±399,61 <sup>a</sup>	0,103
0,25 mg/ml	4836,71±409,52 <sup>a</sup>	5693,17±416,43 <sup>a</sup>	0,165
0,5 mg/ml	4962,88±371,35 <sup>a</sup>	5266,24±469,87 <sup>a</sup>	0,620
1 mg/ml	4750,69±386,78 <sup>a</sup>	4694,33±500,73 <sup>a</sup>	0,930
2 mg/ml	4843,23±380,83 <sup>a</sup>	3461,78±273,88 <sup>b</sup>	0,011*

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplararası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $P<0,05$ ).



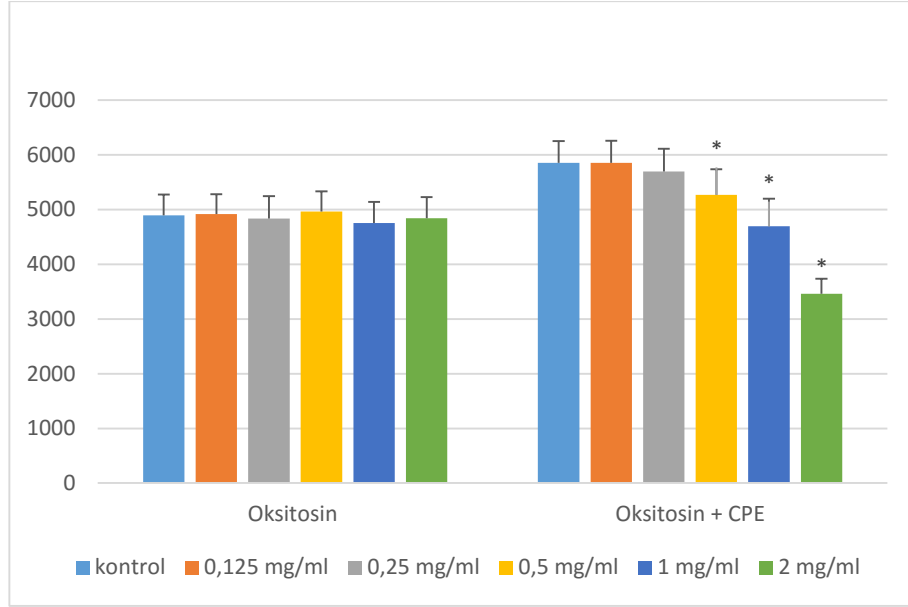
Şekil 4. 7 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği.

Çalışmada Oksitosin+CPE grubuna sırasıyla uygulanan (kontrol, 0,125, 0,25, 0,5, 1 mg/ml) ilk 5 doz civanperçemi ekstratı uterus kontraksiyonu genliklerini anlamlı şekilde etkilemedi ( $p>0,05$ ). Ancak en yoğun doz olan 2 mg/ml'lik dozun uygulanması Oksitosin+CPE grubundaki uterus kontraksiyonu genlik değerlerini anlamlı şekilde düşürdü ( $P<0,05$ ).

Tablo 4. 8 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması.

Dozlar	Oksitosin (n=8)	Oksitosin+CPE (n=8)
Kontrol	4893,10±379,79 <sup>A</sup>	5855,47±396,85 <sup>A</sup>
0,125 mg/ml	4917,29±360,94 <sup>A</sup>	5855,22±399,61 <sup>A</sup>
0,25 mg/ml	4836,71±409,52 <sup>A</sup>	5693,17±416,43 <sup>A</sup>
0,5 mg/ml	4962,88±371,35 <sup>A</sup>	5266,24±469,87 <sup>B</sup>
1 mg/ml	4750,69±386,78 <sup>A</sup>	4694,33±500,73 <sup>C</sup>
2 mg/ml	4843,23±380,83 <sup>A</sup>	3461,78±273,88 <sup>D</sup>

A,B,C,D: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup içi ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ( $p<0,05$ ).



Şekil 4. 8 Çalışmaya Katılan Oksitosin ve Oksitosin+CPE Gruplarının Farklı Dozdaki Miyometrium Genliklerinin Grup İçi Karşılaştırılması.

Gerçekleştirilen çalışmada oksitosin grubunun grup içi farklı dozlardaki miyometrium genlikleri açısından hiçbir farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ). Oksitosin+CPE grubunda en yüksek genlik değerleri kontrol, 0,125 ve 0,25 mg/ml'lik dozlarda elde edilirken ( $p < 0,05$ ), en düşük genlik 1 ve 2 mg/ml'lik dozlarda elde edildi ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Halen kullanılmakta olan ilaçların tokolitik tedaviden beklentileri tam anlamıyla karşılayamaması yeni ajanlar ile hayvan ve insan çalışmalarının yapılmasına sebep olmaktadır. Fitoöstrojen zengin diyetle beslenen topluluklarda osteoporoz, kardiovasküler hastalıklar, prostat, meme ve barsak kanserleri ile ilgili semptomların daha az rastlanıldığı ve kadınlarda ki menopoz sonrası östrojen yetersizliği sebebiyle görülen semptomların daha belli belirsiz yaşandığı görülmüştür. Bu bileşiklerin sahip oldukları aktivitelerin ortaya çıkarılabilmesi amacıyla birçok in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Farklı gruplarda değerlendirdiğimiz fitoöstrojenlerde ki besin kaynakları yoğunlukları farklılık göstermektedir. Aynı zamanda fitoöstrojenlerin metabolizmaları, emilimleri, potansiyel faydalı etkileri ile ilgili mekanizmalar, bu etkiler için lazım olan optimal ve toksik dozlar ile ilgili bilinen bilgiler yeterli değildir (Büyüktuncer ve Başaran 2005).

Alternatif tıp alanında kullanımı yaygın olan CPE, yıllanmış bir bitki türüdür (Lakshmi ve ark. 2011). İçeriğinde çok fazla biyolojik aktif bileşiğin yer aldığı bildirilmiştir (Nemeth ve Bernath 2008). Bu bitkinin biyoaktivitesine yönelik çalışmalar CPE ekstraktlarının hepatoprotektif, antiflojistik ve antimikrobiyal aktivitelerinin olduğunu göstermiştir (Stojanovic ve ark. 2005).

Gerçekleştirilen çalışmada, CPE'nin spontan kasılmalar ve oksitosin ile indüklenen in vitro sıçan uterus düz kası kontraktilesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca in vitro sıçan uterusu düz kas kontraktilesi üzerine etkili olan CPE'nin etkin dozları belirlenmeye çalışılmıştır.

Gerçekleştirilen çalışmada ilk 4 dozda sırasıyla (0,125, 0,25, 0,5, 1 mg/ml) CPE grubunun grup içi farklı dozlardaki etkileri incelendiğinde, CPE grubuna uygulanan 0,125, 0,25 mg/ml dozlardaki CPE ekstratı, frekans ve genlik değerlerini önemli şekilde değiştirmezken, 0,5, 1 ve 2 mg/ml dozlarındaki uygulamaların ise frekans ve genlik değerlerini doz miktarı arttıkça sırasıyla anlamlı şekilde düşürdüğü görüldü. Ayrıca gruplar arası fark incelendiğinde, CPE grubuna uygulanan civanperçemi ekstratının, uterus düz kası spontan kontraksiyon frekansları üzerine, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Ancak en yoğun doz olan 2 mg/ml'lik dozun uygulanması CPE grubundaki uterus kontraksiyonu

frekans deęerlerini anlamlı Őekilde dūŐurdū. Genlik deęerleri ūzerine ise būttūn dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir inhibe edici etki gōrūldū. Nitekim Yaeesh ve ark. (2006) tarafından CP'nin %70'lik metanol ekstraktını 0,3-10 mg/kg arasında deęiŐen dozlar ile izole jejunum preperatlarına uygulanmıŐ, spontan geliŐen ve potasyum ile indūklenen dūz kas kasılmalarını inhibe ettięi belirlenmiŐtir. BaŐka bir çalıŐmada Babaei ve ark. (2007) CP'nin hidroalkolik ekstraktının farklı dozlarının, in vitro kobay ileum dūz kas kasılmalarını doza baęımlı olarak baskıladığını rapor etmiŐlerdir. Yine Moradi ve ark. (2013) CPE etanol ekstraktının ACh ile uyarılan izole sıŐan ileum dūz kas kasılmalarını azalttığını tespit etmiŐlerdir. Yukarıdaki araŐtırmacıların raporları çalıŐmada elde ettięimiz sonuçlarla benzerlik gōstermektedir. Bu önemli benzerlięin Yaeesh ve ark. (2006)'a gōre ise CPE'ndeki flavonoid tūrevi bileŐiklerin antispazmotik aktivitesiyle kalsiyum salınımı ūzerine antagonist etki gōstermesinden kaynaklanabileceęi dūŐūnūlmektedir. Yadegari ve ark. (2015)'a gōre CPE'nin dūz kas ūzerindeki inhibitōr etkisinin apigenin, luteolin, kersetin ve lignanların vazodilatōr etkisinden, Grossini ve ark. (2015)'a gōre ise CPE içindeki artemetin adlı bileŐięin nitrik oksit salınımı artırarak, damar dūz kaslarını gevŐetici etkisinden kaynaklanmaktadır.

ÇalıŐmada oksitosin ve Oksitosin+CPE gruplarının grupiçi frekansları incelendięinde, oksitosin grubuna uygulanan 0.0004 IU/mL oksitosin ilavesiyle indūklenen uterus kas kontraksiyonları her 10 dakikada bir önemli Őekilde azaldı. Aynı Őekilde Oksitosin+CPE grubunun frekansları da sırasıyla en dūŐuk dozdan en yūksək doza doęru her 10 dakikadaki bir doz artıŐıyla birlikte önemli Őekilde dūŐtū. Genlik deęerleri incelendięinde ise oksitosin grubunun grup içi farklı dozlardaki miyometrium genlikleri açısından hiçbir farklılık gōrūlmedi. Oksitosin+CPE grubunda kontrol, 0,125 ve 0,25 mg/ml'lik dozlarda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemezken, 1 ve 2 mg/ml'lik dozlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gōrūldū.

Ayrıca oksitosin ve Oksitosin+CPE gruplarının gruplararası frekansları incelendiğinde, Oksitosin+CPE grubuna uygulanan her bir doz CPE ekstratı, uterus kas kontraksiyonlarını oksitosin grubuna gōre anlamlı Őekilde etkilemedi. Őzellikle 2 mg/ml'lik doz uygulaması gōzle gōrūlūr bir azalma sağlamakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Gruplar arası genlik değerleri incelendiğinde ise Oksitosin+CPE grubuna sırasıyla uygulanan (kontrol, 0,125, 0,25, 0,5, 1 mg/ml) ilk 5 doz civanperçemi ekstratı uterus kontraksiyonu genliklerini oksitosin grubuna gōre

istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemezken, en yoğun doz olan 2 mg/ml'lik dozun uygulanması Oksitosin+CPE grubundaki uterus kontraksiyonu genlik değerlerini oksitosin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdü. Yaesh ve ark. (2006) yapmış oldukları çalışmada CP'nin spontan gelişen ve potasyum ile indüklenen düz kas kasılmalarını inhibe ettiğini belirtmişlerdir. CP'nin içeriğinde yer alan flavonoidlerin tavşan ve kobay ileumunda yapılan çalışmalar sonucunda ileumda gevşetici etkide bulunduğu araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (Barnes ve ark. 2003, Lemmens-Gruber ve ark. 2006, Borelli ve ark. 2012). Petrocelli ve Lye (1993)'e göre oksitosin kasılmaların kuvvetini, zamanını ve frekansını artırır. Oksitosin hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu yükseltir. Oksitosin etkisi ile miyometriyal hücrelerde L-tipi  $Ca^{+2}$  kanalları ve reseptör duyarlı  $Ca^{+2}$  kanallarından hücreye hızlı  $Ca^{+2}$  girişi meydana gelir. Oksitosin aynı zamanda Ca-ATPaz'ı inhibe eder ve  $Ca^{+2}$  'un hücrenin dışına çıkmasını da engeller. Oksitosin miyometriyal hücrelerde G proteinleri ile alakalı bir takım reseptörle etkileşir ve bu fosfolipaz C enzimini aktive eder, fosfoinositidler hidrolize olur, hücre içi  $Ca^{+2}$  artar ve kasılma indüklenir. Bir çalışmada Lemmens-Gruber ve ark. (2006) da izole kobay ileumunda CP flavonoid bileşiklerinin  $Ca^{2+}$ 'un hücre içine akışını bloke ederek kasılmayı inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Yaesh ve ark. (2006)'a göre ise CPE'ndeki flavonoid türevi bileşiklerin antispazmodik aktivitesiyle kalsiyum salınımı üzerine antagonist etki göstermesinden kaynaklanabileceği ifade etmişlerdir. Farklı dozlarda CPE'nin oksitosin tarafından indüklenen uterus düz kasının kasılma cevaplarını azaltıcı etkisini voltaja duyarlı L tipi  $Ca^{+2}$  kanalları aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Civanperçemi ekstratının in vitro sıçan uterus düz kas kasılması üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışma; yapılan ilk çalışmalar arasındadır.

Bu çalışmada CPE'nin spontan kasılmalar ve oksitosin ile indüklenen in vitro uterus düz kas kasılması üzerine etkileri ve etkin dozları çalışılmıştır.

Sonuç olarak CPE uterus spontan kasılma genlik değerlerini bütün dozlarda, frekans değerlerini en yoğun doz olan 2 mg/ml uygulamasında önemli şekilde düşürmüştür. Oksitosinle indüklenen kasılmalarda ise maksimum dozda frekansı etkilemeden kasılma genliğini azaltmıştır.

Erken doğum, düşük tehlikesi gibi durumlarda CPE nin bu özelliğinin göz önünde bulunmasını öneriyoruz.

İleride yapılacak CP'nin farklı ekstratları ve farklı dozlarında ki çalışmalara ışık tutacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Aljancić I, Vajs V, Menković N, Karadzić I, Juranić N, Milosavljević S, Macura S. Flavones and sesquiterpene lactones from *Achillea atrata* subsp. *multifida*: antimicrobial activity. *J Nat Prod*. 1999;62(6):909-11.
- Axemo P, Fu X, Lindberg B, Ulmsten U, Wessén A. Intravenous nitroglycerin for rapid uterine relaxation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(1):50-3.
- Ayar A, Kutlu S, Yilmaz B, Kelestimur H. Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001;22(3):199-207.
- Babaei M, Abarghoei ME, Akhavan MM, Ansari R, Vafaei AA, Taherian AA, Mousavi S, Toussy J. Antimotility effect of hydroalcoholic extract of yarrow (*Achillea millefolium*) on the guinea-pig ileum. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(20):3673-7.
- Balducci J, Risek B, Gilula NB, Hand A, Egan JF, Vintzileos AM. Gap junction formation in human myometrium: a key to preterm labor? *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1609-15.
- Baris O, Gulluce M, Kılıc H, Ozbek T, Ozer H, Ozkan H, Sokmen M, Sahin F. Biological activities of the essential oil and methanol extract of *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). *Turk J Biol*. 2006; (30):65-73.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines: A Guide for Healthcare Professionals*. Pharmaceutical Press, 2003.
- Başer KHC. Essential oils of *Achillea* species of Turkey. *Natural Volatiles & Essential Oils*, 2016;3(1): 1-14.
- Baytop T. *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1999.
- Benedek B, Gjoncaj N, Saukel J, Kopp B. Distribution of phenolic compounds in Middle European taxa of the *Achillea millefolium* L. aggregate. *Chem Biodivers*. 2007;4(5):849-57.
- Bennett JP, Vickery BH. Rats and Mice. In: Hafez ESE, ed. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1970; p. 299–315.
- Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A. Phyto-oestrogens: where are we now? *Br J Nutr*. 1998;79(5):393-406.
- Bocevaska M, Sovova, H. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of essential oil from yarrow. *J Supercrit Fluid*, 2007; 40(3):360-7.
- Borrelli F, Romano B, Fasolino I, Tagliatela-Scafati O, Aprea G, Capasso R, Capasso F, Coppola Bottazzi E, Izzo AA. Prokinetic effect of a standardized yarrow (*Achillea millefolium*) extract and its constituent choline: studies in the mouse and human stomach. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(2):164-71, e90.
- Brooks SV. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ*. 2003;27(1-4):171-82.
- Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve Sağlıklı Yaşamdaki Önemleri. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2005; 25(2): 79-94.
- Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A, Akpulat HA. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *J Ethnopharmacol*. 2003;87(2-3):215-20.
- Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(3):333-40.
- Cassidy A., Hanley B., Raventos R. Isoflavones, Lignans And Stilbens-Origins, Metabolism And Potential Importance To Human Health. *Journal Of The Science of Food And Agriculture*, 2000; 80:1044-1062.
- Chandler RF, Hooper SN, Harvey MJ. Ethnobotany and phytochemistry of yarrow, *Achillea millefolium*, Compositae. *Economic botany*, 1982;36(2):203-223.
- Christ GJ, Spray DC, el-Sabban M, Moore LK, Brink PR. Gap junctions in vascular tissues. Evaluating the role of intercellular communication in the modulation of vasomotor tone. *Circ Res*. 1996;79(4):631-46.
- Cunningham FG, Mc Donald, FC, Gant NF, Levano KJ, Gillstarp LC, Hankins GDV, Clarck SI. *Williams Obstetric 21.baskı* Appleton& Lange, Connecticut A.B.D. 2001.
- Dall'Acqua S, Bolego C, Cignarella A, Gaion RM, Innocenti G. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. *Phytomedicine*. 2011;18(12):1031-6.
- Davis SR, Dalais FS, Simpson ER, Murkies AL. Phytoestrogens in health and disease. *Recent Prog Horm Res*. 1999;54:185-210.
- Demirezer Ö., Ersöz T., Saraçoğlu İ., Şener B., ed. *FFD Monografıları*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2011. Sayfa:1-7.

- Dias MI, Barros L, Dueñas M, Pereira E, Carvalho AM, Alves RC, Oliveira MB, Santos-Buelga C, Ferreira IC. Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. *Food Chem.* 2013;141(4):4152-60.
- Dufour P, Vinatier D, Puech F. The use of intravenous nitroglycerin for cervico-uterine relaxation: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 1997;261(1):1-7.
- Duke, A.J. (1986). *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC pres, Boca Raton. F.L., 9.
- Fomin VP, Cox BE, Word RA. Effect of progesterone on intracellular  $Ca^{++}$  homeostasis in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiology*, 1999;276: 379- 385.
- Fox Human Physiology. 12 th edition. 2010.
- Fox RR, Laird CW. Sexual cycles. In: Hafez ESE, editor. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Philadelphia: Lea & Febiger, 1970; 107–122.
- Freysdottir J, Logadottir OT, Omarsdottir SS, Vikingsson A, Hardardottir I. A polysaccharide fraction from *Achillea millefolium* increases cytokine secretion and reduces activation of Akt, ERK and NF- $\kappa$ B in THP-1 monocytes. *Carbohydr Polym.* 2016;143:131-8.
- Fung Y. *Biomechanics*, 2nd ed. Springer. 1993.
- Ganong's Review of Medical Physiology. 2011, 23rd edition.
- Grossini E, Marotta P, Farruggio S, Sigauco L, Qoqaiche F, Raina G, de Giuli V, Mary D, Vacca G, Pollastro F. Effects of Artemetin on Nitric Oxide Release and Protection against Peroxidative Injuries in Porcine Coronary Artery Endothelial Cells. *Phytother Res.* 2015;29(9):1339-1348.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. 2007 11th ed. Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 45- 100.
- Guyton AC, Hall JE. *Medical textbook of physiology*. Tıbbi Fizyoloji. 2017 13th ed. Çeviren: Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 100-101.
- Hockey JS, Wu C, Fry CH. The actions of metabolic inhibition on human detrusor smooth muscle contractility from stable and unstable bladders. *BJU Int.* 2000;86(4):531-7.
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;76(4):967-1003.
- <https://quizlet.com/102258378/anatomy-and-physiology-muscle-tissue-flash-cards/> (20 Ağustos 2019)
- <https://www.otekileringundemi.com/?p=16992> (20 Ağustos 2019)
- Inoue Y, Nakao K, Okabe K, Izumi H, Kanda S, Kitamura K, Kuriyama H. Some electrical properties of human pregnant myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(4):1090-8.
- Judzentiene A. Atypical Chemical Profiles of Wild Yarrow (*Achillea millefolium* L.) Essential Oils., *Records of Natural Products*, 2016;10(2): 362-368.
- Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr.* 2002;132(3):570S-573S.
- Lakshmi T, Geetha R, Roy A, Kumar SA. Yarrow (*Achillea Millefolium* Linn.) A Herbal Medicinal Plant with Broad Therapeutic Use—A Review. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011;9(2):136-141.
- Lammers WJ, Hamid R. The initiation, continuation, and termination of spontaneous episodes of circus movements in the pregnant myometrium of the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6 Pt 1):1515-26.
- Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(8):582-8.
- Li Y, Zhang ML, Cong B, Wang SM, Dong M, Sauriol F, Huo CH, Shi QW, Gu YC, Kiyota H. Achillinin A, a cytotoxic guaianolide from the flower of Yarrow, *Achillea millefolium*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(8):1554-6.
- Liggins J, Bluck LJ, Coward WA, Bingham SA. Extraction and quantification of daidzein and genistein in food. *Anal Biochem.* 1998 Nov 1;264(1):1-7. Erratum in: *Anal Biochem* 1999 15;267(2):422.
- Lohmiller JJ, Swing SP. *Reproduction and Breeding*. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. Burlington: Elsevier Academic Press. 2006 p. 148-159.
- Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3045-52.
- McKillen K, Thornton S, Taylor CW. Oxytocin increases the  $[Ca^{2+}]_i$  sensitivity of human myometrium during the falling phase of phasic contractions. *Am J Physiol.* 1999;276:E345-51.
- Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *J Ethnopharmacol.* 2001;75(2-3):77-87.

- Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M. Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(3):207-13.
- Molnár M, Hertelendy F. Regulation of intracellular free calcium in human myometrial cells by prostaglandin F2 alpha: comparison with oxytocin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1243-50.
- Monir-Bishty E, Pierce SJ, Kupittayanant S, Shmygol A, Wray S. The effects of metabolic inhibition on intracellular calcium and contractility of human myometrium. *BJOG*. 2003;110(12):1050-6.
- Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H. Antispermatic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception*. 1998;58(5):309-13.
- Moradi MT, Rafieian-Koupaei M, Imani-Rastabi R, Nasiri J, Shahrani M, Rabiei Z, Alibabaei Z. Antispasmodic effects of yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract in the isolated ileum of rat. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;10(6):499-503.
- N. G. Bisset., M. Wichtl., ed. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. 2. Baskı. Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers; 1994. Sayfa: 342-344.
- Nemeth E, Bernath J. Biological activities of yarrow species (*Achillea* spp.). *Curr Pharm Des*. 2008;14(29):3151-67.
- Newall, Carol A, Linda A, Anderson and J. David Phillipson. *Herbal Medicines. A Guide For Health-Care Professionals*. The pharmaceutical press, 1996.
- Noble K, Matthew A, Burdyga T, Wray S. A review of recent insights into the role of the sarcoplasmic reticulum and Ca entry in uterine smooth muscle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144:S11-9.
- Noble K, Wray S. The role of the sarcoplasmic reticulum in neonatal uterine smooth muscle: enhanced role compared to adult rat. *J Physiol*. 2002;545(2):557-66.
- Okashiro T, Tokuno H, Fukumitsu T, Hayashi H, Tomita T. Effects of intracellular ATP on calcium current in freshly dispersed single cells of guinea-pig portal vein. *Exp Physiol*. 1992;77(5):719-31.
- Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 1995;75(3):487-517.
- Page EW, Vilee DB (1981). *Human Reproduction: Essentials of Reproductive and Perinatal Medicine*. Philadelphia; 322.
- Passalacqua NG, Guarrera PM, De Fine G. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia*. 2007;78(1):52-68.
- Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology*. 1993;133(1):284-90.
- Pieroni A, Quave CL. Traditional pharmacopoeias and medicines among Albanians and Italians in southern Italy: a comparison. *J Ethnopharmacol*. 2005;101(1-3):258-70.
- Radušiene J, Gudaityte O. Distribution of proazulenes in *Achillea millefolium* wild populations in relation to phytosociological dependence and morphological characters. *Plant Genetic Resources*, 2005;3(2):136-143.
- Sadiqoc ST (2001). *Canlılarda Molekül Düzenleme Mekanizması (Signal Transduction Pathways)*. Erciyes Üniversitesi Yayınları No:127. Kayseri.
- Sam K., Chang C. *Isoflavones From Soybeans And Soy Foods. "Functional Foods Biochemical And Processing Aspects"* (Ed Gazza M.) de CRC Press, New York, (2002).
- Sergeant GP, Hollywood MA, McCloskey KD, Thornbury KD, McHale NG. Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra. *J Physiol*. 2000;526:359-66.
- Shmigol AV, Eisner DA, Wray S. The role of the sarcoplasmic reticulum as a Ca<sup>2+</sup> sink in rat uterine smooth muscle cells. *J Physiol*. 1999;520:153-63.
- Si XT, Zhang ML, Shi QW, Kiyota H. Chemical constituents of the plants in the genus *Achillea*. *Chem Biodivers*. 2006;3(11):1163-80.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*. 1994;372(6503):231-6.
- Somlyo AV, Khromov AS, Webb MR, Ferenczi MA, Trentham DR, He ZH, Sheng S, Shao Z, Somlyo AP. Smooth muscle myosin: regulation and properties. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1452):1921-30.
- Song TT, Hendrich S, Murphy PA. Estrogenic activity of glycitein, a soy isoflavone. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1607-10.
- Soylu SM, Yücel O. Rat fizyolojisi. *Küçük Deney Hayvanlarında Rat*. JCAM. 2012, I. Baskı. Çankaya Ankara. 22-5.
- Stojanović G, Radulović N, Hashimoto T, Palić R. In vitro antimicrobial activity of extracts of four *Achillea* species: the composition of *Achillea clavennae* L. (Asteraceae) extract. *J Ethnopharmacol*. 2005;101(1-3):185-90.

- Taggart MJ, Menice CB, Morgan KG, Wray S. Effect of metabolic inhibition on intracellular Ca<sup>2+</sup>, phosphorylation of myosin regulatory light chain and force in rat smooth muscle. *J Physiol.* 1997;499:485-96.
- Tanonaka K, Taguchi T, Koshimizu M, Ando T, Morinaka T, Yogo T, Konishi F, Takeo S. Role of an ATP-sensitive potassium channel opener, YM934, in mitochondrial energy production in ischemic/reperfused heart. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(2):710-6.
- Umland EM, Cauffield JS, Kirk JK, Thomason TE. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women. *Pharmacotherapy.* 2000;20(8):981-90.
- Uzun M, Sulu N. Oksitosin ve Fizyolojik Etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Bilimleri Fakültesi Dergisi,* 2002; 8: 91-97.
- Vitalini S, Tomè F, Fico G. Traditional uses of medicinal plants in Valvestino (Italy). *J Ethnopharmacol.* 2009;121(1):106-16.
- Wray S, Duggins K, Iles R, Nyman L, Osman V. The effects of metabolic inhibition and acidification on force production in the rat uterus. *Exp Physiol.* 1992;77(2):307-19.
- Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ, Quenby S, Shmygol AV. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(5):252-64.
- Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ, Quenby S, Shmygol AV. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(5):252-64.
- Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith RD, Burdyga T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol.* 2001;86(2):239-46.
- Wray S, Shmygol A. Role of the calcium store in uterine contractility. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):315-20.
- Wray S. Insights into the uterus. *Exp Physiol.* 2007;92(4):621-31.
- Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol.* 1993;264:C1-18.
- Xiao D, Zhang L. Calcium homeostasis and contraction of the uterine artery: effect of pregnancy and chronic hypoxia. *Biol Reprod.* 2004;70(4):1171-7.
- Yadegari M., Khamesipour F., Talebiyan R., Katsande S., Echocardiography Findings After Intravenous Injection of *Achillea millefolium* (Yarrow) Extract in The Dog. *Malays. Appl. Biology,* 2015;44(2): 85-91.
- Yaesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother Res.* 2006;20(7):546-51.
- Yılmaz Baki, Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, 1999 1. Basım Ankara, 77-80.
- Zhang C., Ni Z., Wang J., Qing X., Hui-Man Y, Qing-Wen Shi, Francoise S, Yu-Cheng G, Ying-Bing W. Two New Eudesmanolides From The Flowers of *Achillea millefolium*. *Helvetica Chimica Acta,* 2015;98:973-977.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Ali EKER  
**Doğum Tarihi** : 30.04.1993  
**Doğum Yeri** : Konya  
**Yabancı Dil** : İngilizce  
**E-posta Adresi** : [alieker93@gmail.com](mailto:alieker93@gmail.com)

### Eğitim ve Akademik Durumu

	Mezun olduğu kurum	Bölüm	Mezuniyet yılı
Lise	Özel Diltaş Anadolu Lisesi	Matematik-Fen (Sayısal)	2011
Lisans	Mevlana Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2015

## 9. EKLER

### 9.1. EK-A: Etik Kurul Onayı



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2019 – 011

Karar Tarihi: 23.09.2019

#### HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Etik kurulumuz tarafından 19/10/2018 tarih ve 2018/035 sayı ile onaylanan "Gebe Olmayan Ratlardan İzole Edilen Uterus Kontraksiyonları Üzerine Civanperçemi (Achillea Millefolium) Ekstraktlarının Etkisi" isimli projenin, tez savunma sınavındaki jüri üyelerinin önerisi doğrultusunda, proje yürütücüsünün başvurusu ile proje başlığının "İzole Sıçan Uterus Kasılmaları Üzerine Civanperçemi Ekstresinin Etkisi" olarak değiştirilmesinin "Uygun" olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Selim KUTLU  
Başkan

Prof. Dr. Lema TAVLI  
Üye-Katılmadı

Prof. Dr. Ayşe Saide  
ŞAHİN  
Üye

Prof. Dr. Mehmet  
GÜL  
Üye

Prof. Dr. Tevfik  
KÜÇÜKKARTALLAR  
Üye

Prof. Dr. Ercan  
KURAR  
Üye

Doç. Dr. Hasan Hüseyin  
KOZAK  
Üye-Katılmadı

Dr. Öğr. Üyesi Ömer  
TANYELİ  
Üye-Katılmadı

Vet. Hek. Halil Aydın  
ŞİMŞEK  
Üye-Katılmadı

Vet. Hek. Alpaslan ÖZKURKÇÜLER  
Üye

Mustafa ŞİRİN  
Üye

Tel : +90 332 223 71 11

Faks : +90 332 223 71 24

Adres: Eski Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Yerleşkesi, Akyokuş Mevki, 42080 Meram / KONYA

e-posta: erbakan@konya.edu.tr

Elektronik Ağ: <https://www.erbakan.edu.tr/deneyseltip>