

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ'NİN İZOLE
İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ KASILMA
CEVAPLARI ÜZERİNE VASKÜLER
ETKİLERİ**

ÇİĞDEM GÖKBAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN

KONYA-2020

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ'NİN İZOLE
İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ KASILMA
CEVAPLARI ÜZERİNE VASKÜLER
ETKİLERİ**

ÇİĞDEM GÖKBAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN

KONYA-2020

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Çiğdem GÖKBAŞ'** in "**GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ' NİN İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ KASILMA CEVAPLARI ÜZERİNE VASKÜLER ETKİLERİ**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA, 23/01/2020

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN

N.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin

N.E.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Neyhan Ergene

K.T.O Karatay Üniversitesi

Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D



Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 13/01/2020 tarih ve 05/02. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



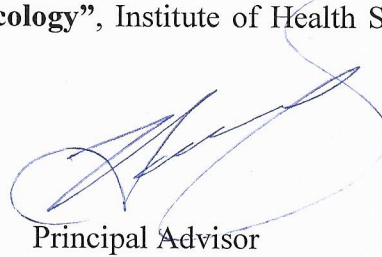
Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**VASCULAR EFFECTS OF GINKGO BILOBA EXTRACT ON CONTRACTILE RESPONSES OF ISOLATED HUMAN UMBILICAL ARTERY**” by “**ÇİĞDEM GÖKBAŞ**” 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 “**Medical Pharmacology**”, Institute of Health Sciences, Necmettin Erbakan University.

KONYA, 23/01/2020



Principal Advisor

Assist. Prof. Dr. İpek DUMAN

Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine / Department of Medical Pharmacology



Examination Committee Member

Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin

Necmettin Erbakan University

Faculty of Medicine

Department of Medical Pharmacology



Examination Committee Member

Prof. Dr. Neyhan Ergene

K.T.O Karatay University

Faculty of Medicine

Department of Physiology

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



Prof. Dr. Kismet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurullar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilemeyen 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.

11.02.2020

Çiğdem GÖKBAŞ



[Skip to Main Content](#)[Ödevler](#)[Öğrenciler](#)[Not Defteri](#)[Kütüphaneler](#)[Takvim](#)[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. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ'NİN İZOLE İNSAN UMBİLİKAL A...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

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

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Çiğdem Gökbaş	GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ'NİN İZOLE İNSAN U...	%4 <input type="text" value="%4"/>	2%	0%	2%	--	--	ödev indir	1239734081	07-Oca-2020

İpek Duman
Dr. Öğr. Üyesi

TEŞEKKÜR

Akademik hayatın ilk adımı olan Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman bilgisiyle, tecrübesiyle, içten ve samimi yaklaşımıyla desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN' a teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e, Prof. Dr. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK'a teşekkür ederim. Eğitimimin her aşamasında karşılaştığım sorunların çözümünde yol gösteren Doç. Dr. Salim Yalçın İNAN'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Mehmet UYAR'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda elde ettiğim verilerin istatistiki olarak değerlendirilmesinde yardımcı olan Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı Öğr. Gör. Mehmet Sinan İYİSOY' a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda beni destekleyen canım arkadaşım Ebe Emine ÖZCAN'a, Ebe Tuğba ATEŞ'e, halam Esmâ SAVRAN' a, kuzenim Selin ve Necla SAVRAN'a, Ebe Nazlı YILDIZ'a teşekkür ederim. Çalışmamın laboratuvar aşamasında bana yardımcı olan Doktora Öğrencisi Ayten DEMİRCİ' ye, Hemşire Selda SÜKUTİ ARISOY'a teşekkür ederim.

Çalıştığım kurumda her daim desteklerini esirgemeyen Dr. Kemal AYTEKİN, Dr. Sezai MIZIRAK, Ebe Yasemin TEMEL, Hemşire Emre ÖZTÜRK' e teşekkürü bir borç bilirim.

Yoğun çalışmalarım sırasında gösterdiği sabır ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini paylaşan nişanlım Noyan EKEN' e sonsuz teşekkür ederim. Bu süre zarfında manevi desteğini esirgemeyen başta canım annem Ayşe GÖKBAŞ olmak üzere tüm aileme minnettarım.

Çiğdem GÖKBAŞ

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i>	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler</i>	<i>x</i>
<i>Özet</i>	<i>xiii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xv</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Ginkgo Biloba</i>	3
2.2. <i>Umbilikal Dolaşım</i>	8
2.3. <i>Endotelin Düzenleyici İşlevleri</i>	10
2.4. <i>Nitrik Oksit Fonksiyonları</i>	12
2.5. <i>Prostaglandinlerin Fonksiyonları</i>	15
3. MATERYAL ve METOT	18
3.1. <i>Genel</i>	18
3.2. <i>DeneySEL Prosedür</i>	18
3.3. <i>Kullanılan Aygıtlar</i>	19
3.3.1. <i>İzole organ banyosu</i>	19
3.3.1.1. <i>İzole organ banyosu seti</i>	19
3.3.1.2. <i>Su banyosu ve sirkülatör</i>	19
3.3.1.3. <i>Force displacement transducer</i>	19
3.4. <i>Kullanılan Kimyasallar</i>	19
3.5. <i>Verilerin Analizi</i>	20

4. BULGULAR	21
4.1. <i>Ginkgo Biloba Ekstresi ile Alınan Gevşeme Yanıtları</i>	21
4.2. <i>Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına L-NAME' in Etkileri</i>	21
4.3. <i>Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına İndometazin Etkileri</i>	22
4.4. <i>Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına L-NAME ve İndometazin' in Birlikte Uygulanmasının Etkileri</i>	23
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR	33
8. ÖZGEÇMİŞ	42
9. EKLER	43
9.1. <i>Etik Kurul Onayı</i>	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ginkgo Biloba sp. (türleri).....	3
Şekil 2. Umbilikal kordon anatomisi.....	8
Şekil 3. Olgunlaşmış bir kordon kesitinin mikrofotografı.....	9
Şekil 4. Arteriyel duvarın yapısı.....	10
Şekil 5. Arteriyoller.....	10
Şekil 6. Vazodilatasyona yol açan L-arginine / NO / s(GMP) yolu.....	13
Şekil 7. EGb-761' in eNOS ekspresyonu ve eNOS' un P13K / Akt odaklı aktivitesi aracılığıyla eNOS üretimine etkisi.....	14
Şekil 8. Prostaglandin sentez yolu.....	15
Şekil 9. L-NAME inkübasyonunun Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri.....	22
Şekil 10. İndometazin inkübasyonunun Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri.....	23
Şekil 11. L-NAME + İndometazin'in birlikte inkübasyonunun kümülatif (50-500 $\mu\text{g/ml}$) Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri.....	24
Şekil 12. 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları ile Kümülatif (50-500 $\mu\text{g/ml}$) Ginkgo biloba ekstresi'nin ve L-NAME, İndometazin ve L-NAME + İndometazin'in birlikte inkübasyonunun karşılaştırılması.....	25

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Ginkgo biloba yapraklarının temel bileşenleri.....	4
Tablo 2. Endotel kaynaklı mediyatörler.....	11
Tablo 3. 5-HT (10^{-6} M) ile kasılan insan umbilikal arterinde kümülatif Ginkgo Biloba Ekstresi (50-500 $\mu\text{g/ml}$) uygulanmasında ve inhibitörlerin varlığında alınan yanıtlar.....	25

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

5-HT : Serotonin

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ADP : Adenozin Difosfat

ATP : Adenozin Trifosfat

c(AMP) : Siklik Adenosin Monofosfat

c(GMP) : Siklik Guanosin Monofosfat

COX-1 : Siklooksijenaz-1

COX-2 : Siklooksijenaz-2

CYP : Sitokrom P

EDRF (NO) : Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (Nitrik Oksit)

EGb-761 (GB) : Ginkgo Biloba Ekstresi

eNOS : Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

ET : Endotelyum

GTP : Guanosin Trifosfat

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

ICAM : Hücre İçi Adezyon Molekülü

iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KHS : Krebs-Henseleit Solüsyonu

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

L-NAME : N(ω)-nitro-L-arginine metil ester

L-NMMA : N-G-monometil-L-arginine

nNOS : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

NOS : Nitrik Oksit Sentez

O₂ : Singlet O₂ Radikali

O₂⁻ : Süperoksit Anyonu

OH[•] : Hidroksil Radikali

PAF : Platelet Aktive Edici Faktör

PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PDGF : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PGD₂ : Prostaglandin-D₂

PGE₂ : Prostaglandin-E₂

PGF_{2a} : Prostaglandin-F_{2a}

PGH₂ : Prostaglandin-H₂

PGI₂ : Prostatiklin

PKG : Protein kinaz G

RO[•] : Alkoksil Radikali

ROO[•] : Peroksil Radikali

ROT : Reaktif Oksijen Türleri (Radikalleri)

sGC : Çözünür Guanilat Siklaz

TP : Prostanoid Reseptörü

t-PA : Doku Plazminojen Aktivatörü

TXA₂ : Tromboksan A₂

VCAM : Vasküler Hücre İçi Adezyon molekülü

VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ginkgo Biloba Ekstresi'nin İzole İnsan Umbilikal Arteri Kasılma Cevapları Üzerine Vasküler Etkileri

Çiğdem GÖKBAŞ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA 2020

Bu çalışmada, standardize Ginkgo Biloba ekstresi (EGb-761)'nin izole insan umbilikal arterinde in vitro ortamda 5-HT ile ön-kasılma uygulanan dokularda oluşturduğu vazoaaktif değişiklikler ve bu etki üzerinde nitrik oksit (NO) ve prostaglandinlerin rolü incelenmiştir.

Umbilikal arter şeritleri %95 O₂ - %5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C' de tutulan KHS solüsyonu içeren 10 ml'lik izole organ banyolarına alınarak deney prosedürü gerçekleştirildi. Uygulanan ajanlara alınan cevaplar bir transdüser aracılığı ile izometrik olarak kaydedildi. Çalışmanın ilk grubunda bazal tonus düzeyinde banyoya kümülatif olarak ilave edilen Ginkgo biloba ekstresi (EGb-761) (50-500 µg/ml) dokuların bazal tonusunu değiştirmedii. Ginkgo biloba ekstresi'nin 10⁻⁶ M 5-HT kasılma yanıtları üzerine etkisinin değerlendirildiği grupta, ortama kümülatif olarak ilave edilen Ginkgo biloba ekstresi konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları oluşturdu. Diğer gruplarda, dokuların 10⁻⁴ M L-NAME ile inkübe edilmesi 5-HT'ye bağılı kasılma yanıtları üzerine Ginkgo biloba ekstresi'nin tüm konsantrasyonlarında gözlenen gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak azalttı; düşük konsantrasyonlarda (50-100 µg/ml) ise gevşeme yanıtlarını tamamen inhibe etti. 10⁻⁵ M İndometazin ilavesi, dokularda 100 µg/ml'ye kadar olan Ginkgo biloba ekstresi ile oluşan gevşeme yanıtlarını değiştirmedii; daha yüksek konsantrasyonlarda görülen (200-500 µg/ml) gevşeme yanıtlarını ise anlamlı olarak inhibe etti. Umbilikal arter şeritlerine 10⁻⁴ M L-NAME ve 10⁻⁵ M İndometazin'in birlikte ilave edilmesi, Ginkgo Biloba ekstresi'nin bütün konsantrasyonlarında gevşeme yanıtlarında anlamlı inhibisyon oluşturdu; 200 µg/ml'ye kadar olan daha düşük konsantrasyonlarda gevşeme yanıtlarının tamamen inhibe olduğu ve belli konsantrasyonlarda bu inhibitörlerin tek başına kullanımına göre daha güçlü inhibisyon oluşturduğu görüldü.

Bu sonuçlar, insan umbilikal arterinde Ginkgo Biloba ekstresi'nin uygulanan konsantrasyonlarda 5-HT ile oluşturulan kasılma yanıtları üzerinde konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları oluşturduğunu, Ginkgo biloba ekstresi'nin gevşeme yanıtlarına, uygulanan daha düşük konsantrasyonlarda belirgin olmak üzere, NO'nin aracılık ettiğini göstermektedir. Ayrıca, Ginkgo biloba ekstresi'nin daha yüksek konsantrasyonlarda oluşturduğu gevşeme yanıtlarında, Prostaglandinlerin de rolü olduğunu ve konsantrasyona göre bu yanıtlarda NO ile sinerji oluşturabildiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ginkgo Biloba Ekstresi, Nitrik oksit, Prostaglandin, Umbilikal arter

ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Vascular Effects of Ginkgo Biloba Extract on Contractile Responses of Isolated Human Umbilical Artery

Çiğdem GÖKBAŞ

Department of Medical Pharmacology

MASTER'S THESIS/ KONYA 2020

In this study, vasoactive changes caused by standardized ginkgo biloba extract (EGb-761) in isolated human umbilical artery tissues pre-contracted with 5-HT and the role of nitric oxide (NO) and prostaglandins in this effect were investigated in vitro.

The experimental procedure was carried out as follows; the umbilical artery strips were placed into 10 ml isolated organ baths containing KHS solution, which was continuously gassed with 95% O₂- 5% CO₂ mixture and kept at 37°C. The vasoactive responses to agents were recorded isometrically via a transducer. Cumulative ginkgo biloba extract (EGb-761) (50-500 µg/ml) did not change the basal tonus of tissues. The effect of ginkgo biloba extract on 10⁻⁶ M 5-HT contraction responses was evaluated. Ginkgo biloba extract added cumulatively to the medium generated concentration-dependent relaxation responses. In another group of tissue, incubation with 10⁻⁴ M L-NAME significantly reduced relaxation responses of all concentrations of ginkgo biloba on 5-HT-elicited contractions; Meanwhile, completely inhibited the relaxation responses at lower concentrations (50-100 µg/ml). The addition of 10⁻⁵ M of Indomethazine did not alter relaxation responses generated by ginkgo biloba extract up to 100 µg/ml, while significantly inhibited relaxation responses seen at higher concentrations (200-500 µg/ml). The combined addition of 10⁻⁴ M L-NAME and 10⁻⁵ M Indomethazine to umbilical artery strips resulted in a significant inhibition in relaxation responses in all concentrations of ginkgo biloba extract.; It was found that relaxation responses at lower concentrations up to 200 µg/ml were completely inhibited and, at certain concentrations, generated stronger inhibition than the use of these inhibitors alone.

These results show that ginkgo biloba extract in the human umbilical artery generates concentration-dependent relaxation responses on contraction responses elicited by 5-HT at the applied concentrations, NO mediates ginkgo biloba extract relaxation responses, more evident at lower concentrations. Prostaglandins also have a role in relaxation responses elicited by ginkgo biloba extract at higher concentrations, which can create synergy with NO.

Key words: Ginkgo Biloba Extract, Nitric Oxide, Prostaglandin, Umbilical Artery

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ginkgo biloba yaşıyan en eski bitki türlerinden biridir (Pinto ve ark., 2009). Çok yıllık yaprak döken bir ağaçtır. Yapraklar basit, iki loblu açık bir fan şeklinde ve sonbaharda parlak sarı renktedir (Bilia, 2002). Ginkgo Biloba tohumları, Çin tıbbında 5000 yılı aşkın bir süredir astım, öksürük, enürezis ve lökoreyi durdurmak için kullanılmıştır (Bilia, 2002).

Ginkgo biloba ağacının yapraklarının ekstresi (EGb-761), polivalan terapötik ajanlar olarak tıbbi uygulamaya sokulan aktif bileşenlerin standartlaştırılmış bir karışımıdır (Marcocci ve ark., 1994). Ticari olarak bulunan Ginkgo biloba ekstrelerinin çoğu, yaprakların su-aseton veya su-etanol ile zenginleştirilerek içeriğindeki flavonoidlerin veya terpenoidlerin miktarları standartlaştırılarak yapılır (Bilia, 2002). Bu ekstre % 24 flavonoid ve % 6 terpenoid içerir (Zhou ve ark., 2004).

Günümüzde ginkgo yaprağı ekstreleri, film kaplı tabletler, oral sıvılar veya enjekte edilebilir solüsyonlar şeklinde birçok ülkede satılmaktadır (Chan ve ark., 2007).

Ginkgo biloba ekstresinin (EGb-761) etkileri çeşitli in-vitro, in-vivo ve klinik çalışmalarda araştırılmış, doku ve damar yatağına göre değişen vazodilatör, antioksidan ve antitrombotik etkileri ile kardiyovasküler koruma sağladığı, hemodinamiyi geliştirdiği gösterilmiştir. İskemi kaynaklı oksidasyonu önlediği, serebral kan akışını iyileştirdiği ve trombosit aktive edici faktörün etkisini antagonize ettiği bildirilmiş ve genel kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite yükünü azaltma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmüştür (Zhou ve ark., 2004; Tian ve ark., 2017).

Literatürde Ginkgo biloba yaprağı ekstresinin ve bileşenlerinin etkileri ve mekanizmalarına dair izole edilmiş dokularla yapılan çeşitli çalışmalar, EGb-761'in damarlardaki vazospazmı azaltabildiğini ve endotele bağımlı gevşemeyi indükleyebileceğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2004). EGb-761'in ve bazı bileşenlerinin izole tavşan aortunda, rat aortunda ve domuz baziler arterlerinde başta nitrik oksit (NO) olmak üzere, çeşitli mekanizmalarla endotele bağımlı gevşemeleri değişik derecelerde indüklediği gösterilmiştir (Delaflotte ve ark., 1984; Chen ve ark., 1997; Chen ve ark., 1998).

EGB-761 ekstresinin bütün bileşenlerin (hem terpenoid hem de flavonoidlerin) vazodilatasyona az ya da çok katkıda bulunduğu ve farmakolojik potansiyellerinin farklı olduğu gösterilmiştir (Nishida ve Satoh, 2004).

Gebelik süresince fetüsün beslenmesi ve gelişiminde umbilikal kan akımının sağlanması en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Umbilikal kordun inervasyonu olmadığı için, umbilikal damarları etkileyen endojen veya eksojen vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler umbilikal-plasental dolaşımın düzenlenmesi açısından önemlidir (Krantz ve Parker, 1963; Ehinger ve ark., 1968; Lauweryns ve ark., 1969; Walker ve Mclean, 1971). Bu nedenle, vasküler düz kas tonusunun regülasyonunu sağlayan vazoaktif ajanların bu damarlar üzerine olan etkileri önemlidir.

EGB-761 ekstresi'nin vasküler tonusu etkileyerek kasılma ve gevşeme yanıtlarını değiştirdiği konusunda araştırmalar olmasına rağmen, literatürde insandan elde edilen damarlar üzerine olan direkt etkileri ile umbilikal arter tonusu üzerindeki etki ve etki mekanizmaları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız izole insan umbilikal arterinin bazal tonusu ve 5-HT (Serotonin) 'ye bağlı kasılma cevapları üzerinde Ginkgo biloba ekstresinin (EGB-761) etkileri ve bu etkilerde nitrik oksit (NO) ve prostaglandinlerin rolünü araştırmaktır. Yaygın olarak kullanılan bu ekstrenin umbilikal damarlar üzerindeki direkt etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmanın bu konudaki verilerin yetersiz olması dolayısıyla, değişik vasküler yapılar da Ginkgo biloba ekstresinin etkilerinin ortaya konması ve olası mekanizmalar konusunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba, yaşayan en eski ağaç türlerinden biridir. Ginkgo biloba, ilk olarak 1690 yılında Avrupa'da botanikçi Engelbert Kaempfer tarafından yaprakların özel şekli nedeniyle “yaprak ayaklı ağaç” (Çin Ya Chio) olarak ve aynı zamanda Maidenhair ağacı olarak tanıttıldı (Bilia, 2002). Ortak adı ve cins adı olan 'Ginkgo', sarı tohumlarından dolayı 'gümüş kayısı' anlamına gelen 'ginkyo' (Çinli ideogram Yin Hsing'den elde edilen) isminden, tür adı olan 'biloba' ise, ağacın yapraklarının tipik iki ayrı kısmı anlamına gelen kelimeden türetilmiştir (Bilia, 2002). Ağaç Çin'e özgüdür. Yapraklarının güzelliği nedeniyle bazı ülkelerde bir süs ağacı olarak yetiştirilmektedir. Çin, Fransa, Kore ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak da yetiştirilmektedir (Mahady, 2002).

EGb-761, Ginkgo biloba ağacının yapraklarından elde edilen patentli bir ekstredir. Ginkgo biloba'nın formülasyonları, ABD'de ve dünya çapında en çok satılan bitkisel ilaçlar arasındadır (Koltermann ve ark., 2007). Ticari olarak bulunan Ginkgo biloba ekstralarının çoğu, yaprakların su-aseton veya su-etanol ile zenginleştirilerek içeriğindeki flavonoidlerin veya terpenoidlerin miktarları standartlaştırılarak yapılır (Bilia, 2002).



Şekil 1. *Ginkgo biloba* sp. (türleri)

Ginkgo biloba yaprağı birçok biyoaktif bileşen içerir. Aktif olarak 2 farklı madde grubu olan terpenoidleri ve flavonoidleri barındırır. Bunların yanı sıra, diğer bileşenler olan alkilfenoller, poliprenoller ve organik asitleri de içerir (van Beek ve Montoro, 2009). Mevcut araştırmalar ana bileşenleri Tablo 1'de listelenen Ginkgo yapraklarının tıbbi değerlerine odaklanmaktadır (Tian ve ark., 2017). Standardize edilmiş EGb-761 ekstresi, % 22-24 flavonoidler [birincil olarak kuersetin, (quercetin), kemferol (kaempferol) ve izorhamnetin (isorhamnetin)], % 6 terpenoidler (% 3.1 ginkgolidler A, B, C, J, K, L, M ve % 2.9 bilobalid) ve <5 ppm ginkgolik asit içerir (Nakanishi, 2005).

Tablo 1. Ginkgo Biloba yapraklarının temel bileşenleri (Tian ve ark., 2017)

Grup	Ana kimyasal Bileşenler
Terpenoidler	Diterpenoidler Ginkgolidler A: R1=OH, R2=R3=H Ginkgolidler B: R1=R2=OH, R3=H Ginkgolidler C: R1=R2=R3=OH Ginkgolidler J: R1=R3=OH, R2=H Ginkgolidler M: R1=H, R2=R3=OH Ginkgolidler K:R1=R3=H, R2=OH Ginkgolidler L:R1=R2=R3=H
Flavonoidler, flavonol glikozitleri ve aglikonlar	Kuersetin: R1=R2=R3=OH, R4=H Kemferol: R1=R2=OH, R3=R4=H İsorhamnetin: R1=R2=OH, R3=OMe, R4=H Luteolin: R1=R4=H, R2=R3=OH Rutin: R1= glc-rha, R2=R3=OH, R4=H Apigenin: R1=R3=R4=H, R2=OH Mirisetin: R1=R2=R3=R4=OH
Dihidrojen flavonoidler	Aromadendrin: R1=R2=OH, R3=R4=H 5,7,4' trihidroksi-flavonoid:R1=R3=R4=H, R2=OH
Poliprenoller	
Organik asidler	

Kardiyovasküler hastalıklar ABD ve Avrupa'da en önemli ölüm nedenidir (Koltermann ve ark., 2007). Kardiyovasküler hastalıklar, vasküler endotelyum disfonksiyonu, bozulmuş vazodilatasyon, doku perfüzyonu, hemostaz ve tromboz gibi birçok faktörle karakterize edilir (Koltermann ve ark., 2007). Vasküler endotelyum, vazodilatör (Nitrik oksit, prostasiklin gibi) ve vazokonstriktör (tromboksan A₂, serbest radikaller, endotelin gibi) maddeler salarak vasküler tonusun lokal regülasyonunda anahtar rol oynar (Sandoo ve ark., 2010).

DeneySEL ve klinik çalışmalar endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler patolojik süreçlerinin ana mekanizmalarından birinin, azaltılmış NO biyoyararlanımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Koltermann, 2008). Ginkgo biloba'nın nitrik oksit salınımının artması ve endotelyumda NO indirgenmesinin inhibisyonu ile kan akışını iyileştirdiği ileri sürülmüştür (Tribble, 2001; Kudolo ve ark., 2002; Mehlsen ve ark., 2002; Gardner ve ark., 2007).

Flavonoidler ve proantosiyandinler serbest radikalleri önleyici aktiviteye sahiptir (Joyeux ve ark., 1995). EGb-761 antioksidan etkilerini ROT [reaktif oksijen türleri (radikalleri): singlet (O₂), süperoksit anyonu (O₂⁻) hidroksil (OH[·]), peroksil (ROO[·]) ve alkoksil (RO[·])]'nin oluşumunu önleyerek ve/veya ROT'ni temizleyerek gösterirler (Husain ve ark., 1987; Bors ve ark., 1990; Morel ve ark., 1993) Bazı epidemiyolojik çalışmalarda flavonoid tüketiminin koroner kalp hastalığı (KKH) riskine karşı faydalı olabileceği gösterilmiştir (Knekt ve ark., 1996; Hamer ve Steptoe, 2006). Ayrıca flavonoid glikozitlerinin kronik venöz yetmezliğin tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Wurglics ve Schubert-Zsilavec, 2006).

Endotelial hücreler endotelin (ET), tromboksan A₂ (TXA₂) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi vazokonstriktörler salgılayarak kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar (Palade, 1953; Zoghi ve Nalbantgil, 2002; Sandoo ve ark., 2010). PAF; trombosit agregasyonunun ve pro-inflamatuar sinyallerinin güçlü bir fosfolipid mediyatörüdür (Zhou ve ark., 2004). Aşırı PAF oluşumunun, aterosklerotik plak oluşumuna ve tromboza katkısı olduğu bilinmektedir (Zhou ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, Ginkgolid B'nin güçlü bir PAF reseptör antagonisti olduğu ve trombosit aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (Touvar ve ark., 1986). İn vitro olarak yapılan başka bir çalışmada ise Kuersetin'in kollajen

ve araşidonik asitle indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Tzeng ve ark., 1991).

Hipertansiyon, asetilkolin ile indüklenen endotel bağımlı gevşemede belirgin bir şekilde bozulma ile karakterize, ciddi komplikasyonlara ve organ hasarına yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Sliwa ve ark., 2011; Xiong ve ark., 2014). Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda EGb-761 ekstresinin hipertansif aktiviteyi inhibe ederek vasküler reaktiviteyi koruduğu ve kan basıncında yaşa bağlı artışı baskıladığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2000; Sasaki ve ark., 2002). Ayrıca EGb-761 ekstresinin glukoz homeostazını iyileştirdiğini, insülin direncini artırarak kan glukozunu düşürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (Kudolo, 2001; Choi ve ark., 2007). Yapılan bir çalışma EGb-761 ekstresinin, pankreas beta-hücre fonksiyonunu artırdığı ve hücre içi Ca^{+2} aracılığıyla insülin sekresyonunu indüklediğini göstermiştir (Choi ve ark., 2007). Başka bir araştırmada, tip 2 diyabetes mellituslu deneklerde EGb-761 ekstresinin, glukoz yüklemesine yanıt olarak plazma insülin seviyelerini artırdığını bildirilmiştir (Kudolo, 2001). Liu ve ark. (2007), in vitro yaptıkları bir çalışmada, Ginkgo biloba yapraklarından elde edilen biflavonlardan biri olan izoginkgetin'in, adiponektin sekresyonunu ve adiponektinin aracılık ettiği insülin duyarlılığını artırmada olumlu bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir.

İn vitro farmakolojik araştırmalar, Ginkgo biloba'nın içeriğindeki bileşenlerin, iskemik olaylardan kaynaklanan nöronal dejenerasyona karşı koruyucu olduğu hipotezini ortaya atmaktadır (Klein ve ark., 2003; Mdzinarishvili ve ark., 2007). Koh (2011), tek doz EGb-761 ekstresi (100 mg/kg intra-peritoneal) ile ön tedavinin, iskemik hasar sırasında azalan astrosit sinir hücrelerinin apoptoza yol açan fosforilasyonunu önlediğini göstermiştir. Ekstrenin iskemi sırasında kalsiyumu düzenleyerek sinir hücrelerinin apoptozunu ve hasarını önlediği de tespit edilmiştir (Koh, 2012; Sung ve ark., 2012).

EGb-761 ekstresi, modern fitoterapide demansı önlemede kullanılan klasik ilaçlara alternatif olarak kullanılmaktadır (Ude ve ark., 2013). Almanya'da EGb-761 ekstresi'nin demansta kullanımı resmi olarak onay almıştır (Zhou ve ark., 2004). ABD'de ise çoğu insan tarafından demans ve Alzheimer hastalığı için kullanılmaktadır (Dziwenka ve Coppock, 2016); fakat demansta kullanımı için çok merkezli çalışmalar devam etmektedir (Zhou ve ark., 2004).

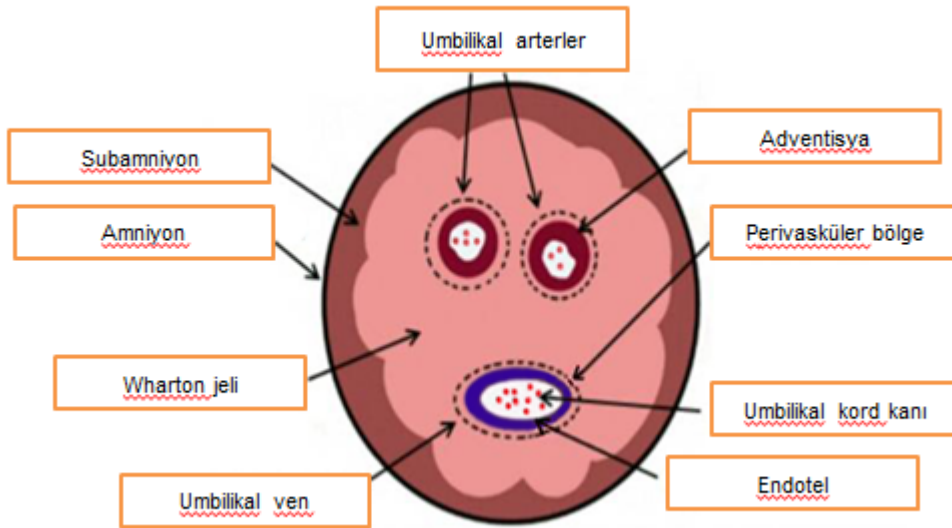
Ginkgo biloba ekstresinin, duygudurum ve anksiyete bozukluklarında rol oynayan monoaminlerin aktivitesini düzenleyebileceği de gösterilmiştir (Blecharz-Klin ve ark., 2009; Fehske ve ark., 2009). Stresin neden olduğu hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) sistemdeki hormonal değişiklikler, depresyon ve anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (McEwen, 2007). EGb-761'in, hem hayvan modellerinde hem de insanlarda optimal beyin fonksiyonu için önemli hormon seviyelerini düzenleyerek, kortikosteron düzeylerindeki değişiklikleri baskıladığı tespit edilmiştir (Rapin ve ark., 1994). Ayrıca, ratlarda EGb-761 ekstresinin Leydig hücrelerinde testosteron üretimini in vitro olarak artırdığı, in vivo olarak ise serum prolaktin düzeyinde anlamlı azalma ve beyinde dopamin düzeylerinde artış oluşturduğu tespit edilmiş; her iki etki de cinsel davranıştaki artışla ilişkilendirilmiştir (Yeh ve ark., 2008). Bu bulgular, prolaktin sekresyonunu düzenleyen dopaminerjik sistemin, EGb-761'in cinsel davranış üzerindeki etkilerine dahil olabileceğini göstermektedir.

EGb-761 ekstresinin insanda; mide, meme, prostat, akciğer, tiroid, kolon ve hepataselüler kanser türleri üzerine olan etkileri araştırılmış ve birçok insan karsinomunda, antitümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. (Chen ve ark., 2011; Dardano ve ark., 2012; You ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2013; Qian ve ark., 2016; Lou ve ark., 2017).

Bu kadar yaygın kullanılan bu ekstrenin bileşenlerinin biyoyararlanımı ve farmakokinetik etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Oral olarak tüketilen EGb-761 ekstresinin metabolizması ve emilimine dair çalışmalarda, flavonoidlerin emilerek intestinal flora tarafından metabolit hale getirilerek atıldığı gösterilmiştir (DeFeudis ve Drieu, 2000; Kressmann ve ark., 2002). Ayrıca DeFeudis ve Drieu (2000), yaptıkları çalışmada EGb-761 ekstresinin, insanlarda oral verilmesinden sonra ginkgolid A ve B'de biyoyararlanımın neredeyse tama yakın olduğunu, C'nin biyoyararlanımının ise çok düşük olduğunu (yaklaşık %72) bildirmişlerdir. Benzer bir çalışma Fourtillan ve ark. (1995), tarafından da yapılmış ve biyoyararlanım sonuçlarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir; Ginkgolid A, Ginkgolid B ve Bilobalid'in biyoyararlanımı sırasıyla % 80, % 88 ve % 79, Ginkgolid A, B ve bilobalid'in yarı ömürleri sırasıyla 4.5, 10.6 ve 3.2 saat bulunmuştur. Son yıllarda yapılan araştırmalarda Ginkgo biloba bileşenlerinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve EGb-761 ekstresinin sıçanlarda oral uygulanmasından sonra Merkezi sinir sistemine girdiği gösterilmiştir (Ude ve ark., 2013).

EGb-761 ekstresi ve bileşenlerinin sitokrom P (CYP) 450 enzimleri üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır (Tian ve ark., 2017). Gaudineau ve ark. (2004), EGb-761 ekstresini, CYP'leri inhibe etme kabiliyeti açısından test etmişlerdir. Ekstrenin CYP2C9'u zayıf bir şekilde, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP3A4'ü güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bulmuşlardır. Umegaki ve ark. (2007) ve Shinozuka ve ark. (2002) ise sıçanlara verilen EGb-761 ekstresinin CYP'leri inhibe etmediğini, tam tersine ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. EGb-761 ekstresinin özellikle insanlardaki CYP enzimine olan etkileri için daha fazla çalışma gereklidir (Montes ve ark., 2015).

2.2. Umbilikal Dolaşım



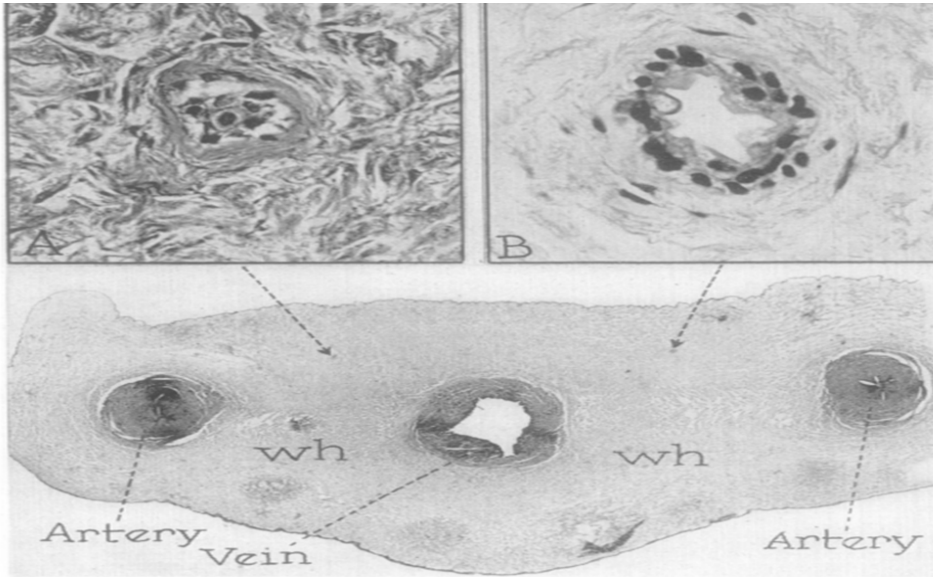
Şekil 2. Umbilikal kordon anatomisi (Kim ve ark., 2013)

Plasenta, doğuma kadar anne ve fetüs arasındaki metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan önemli bir organdır (Huppertz, 2008; Milli Eğitim Bakanlığı, 2012; Guttmacher ve Spong, 2015; Avagliano ve ark., 2016). Plasentada fetal kan ile anne kanı endometriyum tabakası üzerine yerleşen sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinin oluşturduğu bir membran ile ayrılmaktadır (Huppertz, 2008). Bu aktif membrandan basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport veya pinositoz yollarıyla pek çok madde geçişi sağlanır (Burton ve Fowden, 2015).

Feto-plasental ünitenin en önemli parçalarından biri olan Umbilikal kord, yaklaşık 40 g ağırlığında ortalama 1,5 cm çapında 2 arter ve 1 venden oluşan spiral sarmal bir yapıdır (Wang ve ark., 2004). Spiral olması gerginlik, basınç veya herhangi bir bükülmeye karşı kan akımının regülasyonunu sağlar (Diwakar ve ark., 2016).

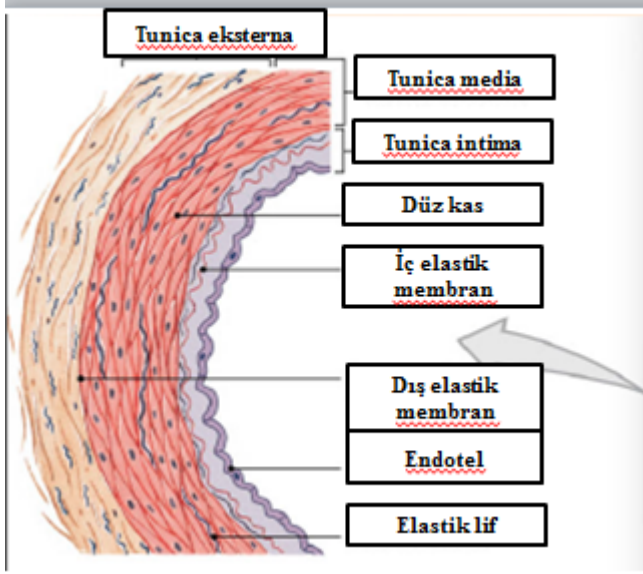
Müköz bağ dokusu yapısında olan umbilikal kord, amniyonun devamı olan ektodermal bir katmanla sarılır. Bu yapılar mukoza bağ dokusuyla çevrili Wharton Jeli içinde gömülüdür (Wang ve ark., 2004). Yoğun olarak bir glikozaminoglikan olan hyaluronik asidi içeren Wharton jeli, fibroblastlar ile kollajen lifler etrafında sulu bir jel oluşturarak umbilikal kordonu basınçtan korur (Wang ve ark., 2004; Baran ve ark., 2007). Umbilikal arterler hipogastrik arterlerden köken alır ve deoksijene kanı fetüsten plasentaya iletirler. Temizlenen kan ise vena aracılığıyla fetüseye taşınır (Wang, 2017). Umbilikal arterlerin müküler tabakası iyi gelişmiş olup, lamina elastika internaları yoktur. Umbilikal arterler kalın duvarlıdır, oksijen azlığında genişleyerek cevap verirler (Arısan, 1997).

Ortalama 50 – 60 cm (15 – 120 cm) boyunda olan umbilikal kordun vasküler düz kası, umbilikal ve plasental dolaşımın düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir (Di Naro ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda umbilikal kordun damarlarında sinir liflerinin bulunmadığı ve intra fötal kısım hariç otonom inervasyonu olmadığı bulunmuştur (Hülsemann, 1971; Myatt, 1992). Umbilikal damar tonusunun regülasyonu, vazokonstriktör ve vazodilatör ajanlar gibi otokrin mekanizmalar ile sağlanır (Walker ve Mclean 1971).

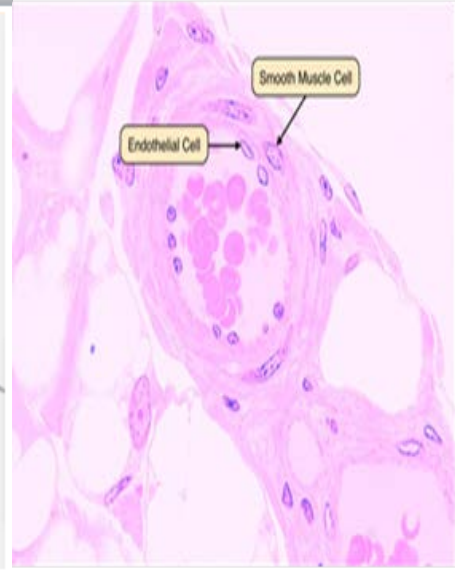


Şekil 3. Olgunlaşmış bir kordon kesitinin mikrofotografı (Spivack, 1946)

2.3.Endotelin Düzenleyici İşlevleri



Şekil 4. Arteriye duvarının yapısal katmanları



Şekil 5. Arterioller

Kan damarları, kanı vücutta dağıtan sistemik ve pulmoner dolaşım sistemlerinin temel bileşenleridir. Kan damarları genellikle üç katmandan oluşur: tunica intima, tunica media ve tunica eksterna (tunica adventisya). Tunica intima tabakası, tüm kan damarlarının iç yüzeyinde bulunur ve lümendeki kan ile çevre dokular arasında bir bariyer oluşturur (Shepherd, 1979). Tunica media, arter duvarının en kalın kısmıdır ve damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer alır. Bu tabakada bol miktarda kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlar bulunur (Zengin, 2011). Media tabakası, salgılanan bir kısım mediyatörlerle damar tonusunu düzenler (Tetik ve Tanrıverdi, 2017). Son olarak, tunica eksterna, arteri dıştan çevreleyen fibroblastlardan ve ilişkili kollajen liflerinden oluşan gevşek bağ dokusundan oluşur (Zhao ve ark., 2015).

Endotel hücreleri arterlerin kan ile temas eden iç kısmını örter ve damar duvarıyla dolaşan kan arasında ayırıcı bir yüzey oluşturur (Yazır ve Dalçık, 2011). Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel sadece kan ve damar duvarı arasında pasif bir bariyer görevi görmez, aynı zamanda dolaşım ile ilgili önemli fonksiyonları vardır (Behrendt ve Ganz, 2002). Endotel, dolaşımdaki maddelerin damar duvarından geçişini, membran veya sitoplazmasında bulunan reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir (Cines ve ark., 1998)

Endotel hücreleri metabolik ve salgılama işlevleri ile vazoaaktif maddeleri sentezleyerek ve salarak düz kas hücrelerini, trombositleri veya periferik lökositleri etkiler (Koltermann, 2008); hüморal, nöral ve mekanik uyarılara yanıt olarak vasküler tonu dengeleme ve kan akışını modüle etmede önemli bir rol oynar (Behrendt ve Ganz, 2002). Endotelin-1 ve tromboksan A₂ gibi lokal vazokonstriktör ajanların yanı sıra prostasiklin (PGI₂), nitrik oksit ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) gibi vazodilatör maddelerin üretimiyle vasküler düz kasının regülasyonunu sağlar (Koltermann, 2008). Bu fonksiyonlarda meydana gelen bozulma iskemik belirtilerin gelişmesinde önemlidir (Cahill ve Redmond, 2016).

ENDOTELDEN KAYNAKLANAN MEDİYATÖRLER

Tablo 2. Endotelden kaynaklanan mediyatörler (Önder ve Nalbantgil, 1997)

Küçük Moleküller	Histamin, NO (EDRF)
Lipidler	Prostasiklin, Lökotrienler, PAF (platelet aktive edici faktör)
Proteinler	Endotelin (ET-1), Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) , Adezyon molekülleri (ICAM, VCAM), Heparin sülfat, Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), Trombomodulin, Von Willebrand Faktör, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)

Endotelyum tarafından salınan ve vazodilatasyona aracılık eden başlıca önemli bir madde, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak tanımlanan nitrik oksittir (NO) (Davignon ve Ganz, 2004). Ayrıca NO, trombosit agregasyonunu, lökosit adezyonunu/infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (Davignon ve Ganz, 2004). NO'in bu biyolojik etkileri onu ateroskleroza karşı endojen savunmada önemli bir bileşen yapar (Behrendt ve Ganz, 2002).

Kardiyovasküler risk faktörleri arasında yaygın olarak görülen endotel fonksiyonel bütünlüğünün kaybı, aterosklerozun lezyon başlangıcından plak rüptürüne kadar tüm evrelerinde önemli bir rol oynamaktadır (Behrendt ve Ganz, 2002). Endotel kaynaklı diğer vazodilatörler, PGI₂ ve bradikininidir. PGI₂ trombosit agregasyonunu inhibe etmek için NO ile birlikte sinerjistik bir etki gösterir (Davignon ve Ganz, 2004). Başka bir vazodilatör olan Bradikinin, trombosit agregasyonunu inhibe eden NO, PGI₂ ve EDRF'nin salınımını uyarır. Bradikinin ayrıca doku plazminojen aktivatörü (t-PA) üretimini uyarır ve bu nedenle fibrinolizde önemli bir rol oynayabilir (Davignon ve Ganz, 2004). Endotel ayrıca anjiyotensin II gibi güçlü endojen vazokonstriktör maddeler de üretir. Anjiyotensin II sadece bir vazokonstriktör görevi görmez, aynı zamanda pro-oksidandır ve endotelin üretimini uyarır (Davignon ve Ganz, 2004). Endotelin ve anjiyotensin II, düz kas hücrelerinin çoğalmasımı teşvik eder ve böylece plak oluşumuna katkıda bulunur. Aktif makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri, aterosklerotik plağın karakteristik hücresel bileşenleri, büyük miktarda endotelin üretir (Davignon ve Ganz, 2004).

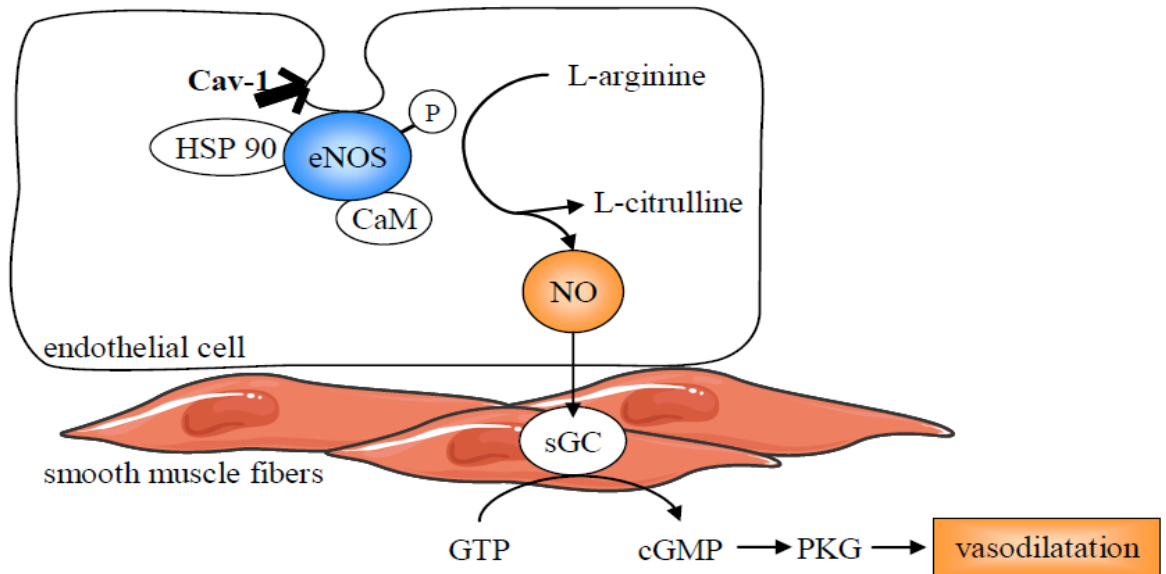
2.4.Nitrik Oksit Fonksiyonları

Nitrik oksit, yarılanma ömrü kısa önemli bir endotel kaynaklı maddedir. İlk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadski, endotel hücrelerinin vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olan bir faktör ürettiğini gözlemlemiştir. Daha sonra 'Endotelyal kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)' olarak adlandırılan bu faktörün serbest radikal olan gaz nitrik oksitle (NO) aynı olduğu gösterilmiştir. 1998 yılında Ferid Murad, kardiyovasküler sistemde bir sinyal molekülü olarak nitrik oksit ile ilgili buluşları sonucu, Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü Robert F. Furchgott ve Louis J. Ignarro ile paylaştı. NO, bir amino asit olan L-argininden asetikolin, bradikinin, P maddesi, trombin, ADP, ATP, kalsiyum, TXA₂ histamin, endotelin ve agrege trombositlerin NO sentazı uyarması ile sentez edilir (Gültekin ve ark., 1996). NO sentezine, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılık eder (Moncada ve ark., 1989; Palmer ve Moncada, 1989). NOS'in 3 izoformu tespit edilmiştir (Bredt ve ark., 1991; Çekmen ve ark., 2001).

Üç NOS izoformundan nöronal nitrik oksit sentaz [n(NOS)] , sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenler. Endotelyal nitrik oksit sentaz [(eNOS)], endotelyumda vasküler tonusu ayarlar. eNOS ve nNOS düşük miktarda üretilen konstitutif (yapısal) izoformlardır; Buna karşın, yüksek miktarda üretilerek hücre aracılı immün cevapta etkili bir komponent

olan izoform ise, indüklenebilir (uyarılabilir) nitrik oksit [(iNOS)] sentazdır ve immün/inflamatuar olaylarda rol alır (Marletta, 1994; Çekmen ve ark., 2001).

Nitrik oksit, anjiyotensin II ve endotelin gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkilerine karşı, endotele bağlı vazodilatasyona aracılık eder (Davignon ve Ganz, 2004). Biyolojik membranlar arasında kolayca dağılan serbest radikal NO, bitişik düz kas hücrelerinde hücre içi 3', 5'-siklik guanosin monofosfat c(GMP)'de artışa yol açan çözünebilir guanil siklazın uyarılmasına ve bunun sonucunda vazodilatasyona neden olur (Cahill ve Redmond, 2016). Güçlü vazodilatasyon etkisine ek olarak, NO endotele lökosit yapışmasını, vasküler düz kas büyümesini ve trombosit agregasyonunu önler. NO'nun bu biyolojik etkileri, aterosklerozla ilgili damar yaralanması, inflamasyon ve tromboza karşı endojen savunmada önemli bir rol oynar (Behrendt ve Ganz, 2002). NO, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidatif modifikasyonunu önler (Koltermann, 2008).



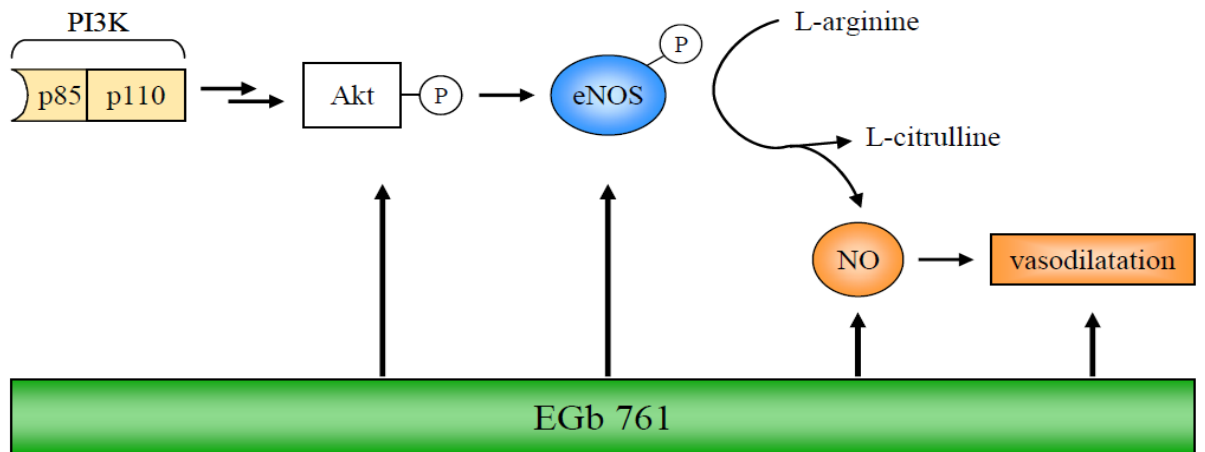
Şekil 6. Vazodilatasyona yol açan L-arginine / NO / c(GMP) yolu (Koltermann, 2008)

Bu sinyal basamağı, reseptöre bağımlı agonistlere veya fizikokimyasal uyarılara yanıt olarak eNOS aktivasyonu ile başlar. eNOS enzimi, L-arginin ve oksijenden NO ve L-sitrülin üretir. NO, c(GMP) oluşumunda bir artışa yol açan çözünebilir guanilat siklaz (sGC) ile etkileşime girerek komşu düz kasa yayılır. c(GMP), c(GMP) ile aktive edilen protein kinazın (protein kinaz G, PKG) aktivasyonu ile vazodilatasyon dahil olmak üzere farklı biyolojik etkiler ortaya çıkarır (Koltermann, 2008).

Farmakolojik eNOS inhibitörleri arasında L-arginin analogları olan N-G-monometil-L-arginine (L-NMMA) ve N(ω)-nitro-L-arginine metil ester (L-NAME) bulunmaktadır (Davignon ve Ganz, 2004). L-NAME, NO enzimin yarışmalı (kompetitif) inhibisyonuna neden olur (Gültekin ve ark., 1996). İnsan plazmasında doğal olarak bulunan metil argininler, hemoglobin, özellikle LDL olmak üzere çok düşük yoğunlu lipoprotein (VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipoproteinler NO yolunda fizyolojik düzenleyiciler olarak rol oynayabilirler (Pötter, 1993; Kawai, 1994).

EGb-761'in, damarlar üzerindeki gevşeme (vazodilatör) etkisine Nitrik oksit'in (NO) aracılık ettiğini gösteren çalışmalar vardır (Chen ve ark., 1997; Chen ve ark., 1998). Nishida ve Satoh (2003), yaptıkları çalışmada sıçan aort halkalarında EGb-761'in farklı bileşenlerinin damarlardaki gevşetici etkilerini araştırmış, gevşemeye NO'nin aracılık ettiğini görmüşlerdir. Benzer bir çalışmada EGb-761'in, tavşan aortik halkaları ve domuz baziler arter şeritleri üzerindeki gevşeme etkisine NO'nin aracılık ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 1997; Chen ve ark., 1998). Delaflotte ve ark. (1984) izole tavşan aortunda EGb-761'in gevşetici etkisine kısmen endotelden salınan faktörlerin (Örneğin; NO) aracılık ettiğini bildirmişlerdir.

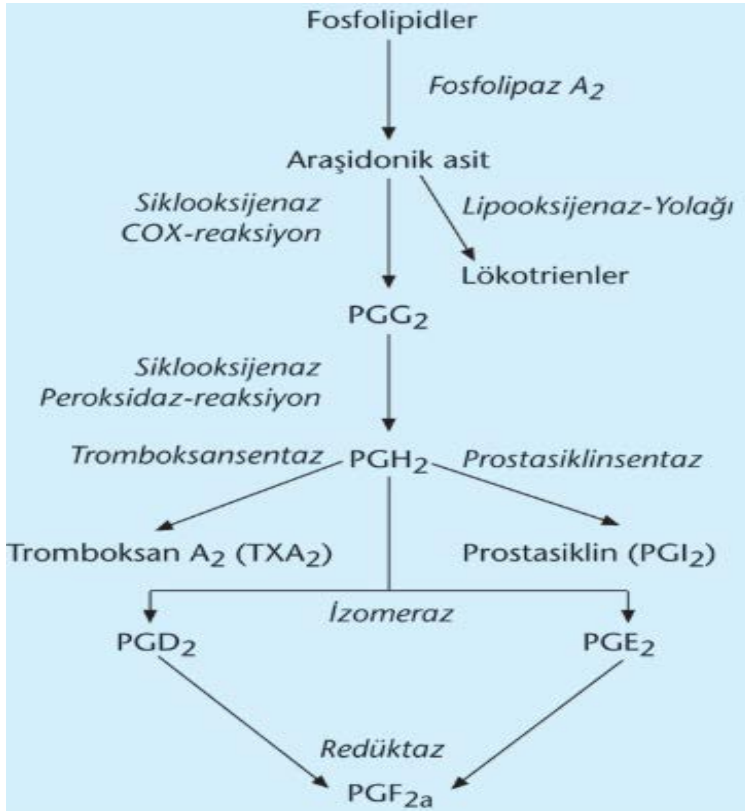
Sıçanlarda EGb-761'in sistolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı ve NO salınımını arttırdığı, ayrıca EGb-761'in günlük 120-240 mg düzenli alımının NO üretimini artırabileceği gösterilmiştir (Koltermann, 2008).



Şekil 7. EGb-761' in eNOS ekspresyonu ve eNOS' un PI3K / Akt odaklı aktivitesi aracılığıyla eNOS üretimine etkisi (Koltermann, 2008). (EGb-761'in eNOS ekspresyonunu ve eNOS'un PI3K / Akt odaklı aktivitesini artırarak endotel NO üretimini arttırdığını göstermektedir.)

2.5. Prostaglandinlerin Fonksiyonları

Prostaglandinler, çoğu memeli hücresinde ve dokularında bulunan 20-karbon atomlu doymamış yağ asitleri grubudur (Robert, 1979). Bunların yaklaşık %20'si dokularda ve vücut sıvılarında tanımlanırken, doğal Prostaglandin'lerin birçoğunun analogları veya türevleri sentezlenmiştir (Robert, 1979). Prostaglandinler, böbrek fonksiyonu, trombosit agregasyonu, damar tonusunun düzenlenmesi, nörotransmitter salınımı ve bağışıklık fonksiyonunun modülasyonu da dahil olmak üzere vücutta çok sayıda işlevi gerçekleştirir (Phipps ve ark., 1991; Goetzl ve ark., 1995). A,B,C,D,E,F ve İ gibi sınıflara ayrılan prostaglandinler hemen tüm biyolojik sistemlerde, bazen farklı yönlerde olmak üzere önemli etkiler oluştururlar (Robert, 1979).



Şekil 8. Prostaglandin üretiminin yolu (Ak. ve Gençer.,2013).

(Siklooksijenaz enziminin siklooksijenaz ve peroksidaz aktif bölgeleri olmak üzere iki katalitik bölgesi vardır. Siklooksijenaz aktif bölgeyle önce araşidonik asitten PGG₂, peroksidaz aktif bölgeyle PGG₂'den PGH₂ oluşur. PGH₂'den de tromboksan sentetaz ile tromboksan A₂ ve prostasiklin sentetaz ile prostasiklin (PGI₂) oluşmaktadır.)

Organizmada oluşur oluşmaz hemen salınan Prostaglandinlerin salınımını uyarıcı çeşitli uyarıcılar vardır. Bunlar, sinirsel uyarıcı, pulsatil basınç, hipoksi, trombin, serotonin, asetilkolin, histamin, norepinefrin, vazopresin, anjiyotensin II ve bradikininidir (Yılmaz, 1990).

1976 yılında asetilkoline yanıt olarak uyarılan endotel kaynaklı önemli bir vazodilatör ve ateroprotektif ajan olan prostasiklin (PGI_2) keşfedilmiştir (Okahara ve ark., 1998; Başkurt ve Serdar Küçüköğlü, 2010; Flammer ve Lüscher, 2010). PGI_2 ; fibroblastlar, makrofajlar ve bazı malign hücreler de dahil olmak üzere vücudun birçok hücresi tarafından üretilir (Harris ve ark., 2002). PGI_2 , siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim aktivitesiyle araziidonik asitten sentezlenir (Cahill ve Redmond, 2016). Yarılma süresi çok kısadır (Yılmaz, 1990). Düz kas hücrelerinde ve trombositlerde ikinci haberci siklik adenosin monofosfat c(AMP)'i artırır (Cahill ve Redmond, 2016). PGI_2 , eylemlerini hücre yüzeyinde spesifik olarak bulunan 7- Membranlı G proteini ile kenetli PGI_2 reseptörü veya IP olarak bilinen reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir (Narumiya ve ark., 1999; Smyth ve ark., 2009). Bu reseptörleri içermeyen arteriyel yataklarda PGI_2 , endotele bağımlı vazodilatasyona aracılık etmez (Mombouli ve Vanhoutte, 1999). PGI_2 reseptörleri, vasküler düz kastaki c(AMP) seviyelerini yükseltmek için adenilat siklaza bağlanır (Kukovetz ve ark., 1979). Bu da ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını uyararak hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur ve kasılmayı inhibe eder (Parkington ve ark., 1995). Ayrıca c(AMP) vasküler düz kastaki sitozolden Ca^{+2} 'un ekspulsiyonunu artırır ve kasılma mekanizmasını inhibe eder (Bukoski ve ark., 1989; Abe ve Karaki, 1992). NO'nın aksine, PGI_2 'nin büyük çaplı arterlerin bazal vasküler tonunun korunmasına katkısı olmadığı görülmektedir (Cahill ve Redmond, 2016). Ancak NO biyoyararlanımı azalmış hastalarda aterosklerozda olduğu gibi COX-2'den türetilmiş prostaglandinlerin telafi edici bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (Szerafin ve ark., 2006). Ek olarak, PGI_2 'nin trombosit inhibe edici etkilerini NO ile sinerjistik olarak gösterdiği tespit edilmiştir (Radomski ve ark., 1987). Ayrıca NO gibi lökositlerin yapışmasını ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe edebilir (Kawabe ve ark., 2010).

PGI_2 , NO'in endotelyal hücreler tarafından salınmasını kolaylaştırır (Shimokawa ve ark., 1988), vasküler düz kasta PGI_2 'nin etkisi NO ile dolaylı olarak artar, dolayısıyla siklik guanozin monofosfat c(GMP) inhibisyonu yoluyla, c(AMP)'nin yarı ömrü uzar (Delpy ve ark., 1996). PGI_2 , siklooksijenaz-1 (COX-1) yoluyla sentezlenen trombosit agregasyonu,

vazokonstriksiyon ve vasküler proliferasyona neden olan TXA₂'nin etkilerine zıt etki oluşturur (Smyth ve ark., 2009).

PGI₂'nin aksine, TXA₂ trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur (Thomas ve ark., 1998). COX - 1, araşidonik asidi PGH₂'ye dönüştürür, bundan sonra tromboksan sentaz ile TXA₂ sentezlenir (Bunting ve ark., 1983). TXA₂, trombositlerde bulunan tromboksan prostanoid (TP) reseptörlerini uyararak etkilerine aracılık eder ve aktivasyonları trombosit agregasyonuna neden olur (FitzGerald, 1991). TP reseptörü düz kas hücrelerinde de bulunur ve düz kastaki hücre içi Ca⁺² seviyelerini arttırarak vazokonstriksiyona yol açar (Alexander ve Griendling, 1996). PGI₂ ve TXA₂ aktivitesindeki denge, vasküler damarda homeostazın korunmasına yardımcı olur. Bu dengenin önemi, inflamasyonu azaltmak için seçici COX-2 inhibitörleri kullanıldığında belirginleşir ve TXA₂, PGI₂ tarafından dengelenmeyen vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olarak, kardiyak olaylar riskini artırır (Marwali ve Mehta, 2006) .

3.MATERYAL ve METOT

3.1.Genel

Yapılan bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda sağlıklı annelerden miyadında gerçekleşen doğumlarda tıbbi atık olarak ayrılan umbilikal kordon örnekleri kullanıldı. Alınan umbilikal kordonlar Soğuk Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) içinde Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarına getirildi. Umbilikal arterler, izole edildikten sonra çevre dokulardan temizlenerek yaklaşık 2-3 mm genişliğinde ve 15 mm uzunluğunda, spiral şeklinde şeritler hazırlandı. Elde edilen umbilikal arter preparatları, %95 O₂-%5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C' de tutulan KHS solüsyonu içeren 10 ml'lik izole organ banyolarına alındı. Preparatlar 1 g istirahat gerilimi altında 60 dakika süreyle dinlendirildi ve bu süre boyunca 15 dakika aralıklarla KHS ile yıkandı. Dinlenme periyodunun sonrasında deneysel prosedüre geçildi ve uygulanan ajanlara alınan cevaplar bir transdüser (BIOPAC MP36, California USA) aracılığı ile izometrik olarak (Commat, Ankara, TÜRKİYE) kaydedildi.

3.2. Deneysel Prosedür

Çalışmanın ilk grubunda Ginkgo biloba ekstresinin (EGb-761), umbilikal arter şeritlerinin bazal tonusu üzerine etkileri araştırıldı. 10⁻⁶ M 5-HT ile maksimum kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkanarak dinlendirildi ve bazal tonus düzeyinde banyoya kümülatif olarak ilave edilen Ginkgo biloba ekstresi (EGb-761) (50-500 µg/ml) ile konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi.

Çalışmanın daha sonraki aşamasında, 5-HT ile ön-kasılma oluşturulan umbilikal arter dokularında EGb-761'in etkileri araştırıldı. Öncelikle izole organ banyosuna 10⁻⁶ M 5-HT ilave edilerek kasılma cevapları alındı. Kasılma cevapları maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif olarak EGb-761 (50-500 µg/ml) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi.

Diğer çalışma prosedürleri, Ginkgo biloba ekstresinin etkilerinde NO ve prostaglandinlerin rolünün araştırılması amacıyla uygulandı. Bu amaçla, izleyen çalışma grubunda 10⁻⁶ M 5-HT uygulanan dokular EGb-761 ilavesinden önce 20 dk süreyle L-NAME (10⁻⁴ M) ile inkübe edildi ve kümülatif olarak verilen EGb-761 (50-500 µg/ml) cevapları elde

edildi. Aynı prosedür değişik doku gruplarında indometazin (10^{-5} M) veya L-NAME (10^{-4} M) + indometazin (10^{-5} M) varlığında tekrarlandı.

Çalışmada her dokuda EGb-761 ile bir doz-cevap eğrisi alındı ve her grupta 9 farklı doku kullanıldı.

3.3. Kullanılan Aygıtlar

3.3.1. İzole organ banyosu

Organ ve dokulara uygulanan ilaç etkilerinin kontraksiyon ve gevşeme yanıtlarını hassas bir şekilde ölçerek kaydedilmesini sağlayan veri toplama ünitesidir. Her biri dört adet olmak üzere, izole organ banyosu seti, force displacement transducer ve sirkülatörlü su banyosunu içeren bir sistemden oluşmaktadır.

3.3.1.1. İzole organ banyosu seti

Doku tutucu ve elektrot tutucuları kombine olarak içeren bu sistemde, 10 ml çift cidarlı cam organ banyolarındaki solusyonların ısısı, ısıtıcılı su banyosu ve sirkülatör aracılığı ile cidarından geçirilen su yardımıyla sabit tutulmaktadır. Transdüser tutucusu, organ askısı ve tutucusu ise doku gerilimlerini ölçmektedir.

3.3.1.2. Su banyosu ve sirkülatör

Organ banyosu sisteminde ısıtılmış su sirkülayonu ile, banyolardaki ısının istenen ve ayarlanan değerde ± 0.1 °C hassasiyette kalmasını sağlamaktadır.

3.3.1.3. Force displacement transducer

Organ ve dokuların gerimini ve verilen ilaç ve kimyasalların oluşturduğu kontraksiyon ve gevşeme yanıtlarını hassas bir şekilde mg düzeyinde yansıtan ve mili volt değerine dönüştüren bir aygıttır.

3.4. Kullanılan Kimyasallar

Ginkgo biloba standardize ekstresi (EGb-761): Ginkobil[®], ratiopharm GmbH, (Almanya)

Serotonin (5-HT): Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); distile suda çözüldü.

L-NAME (N(ω)-nitro-L-arginine metil ester): Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); distile suda çözüldü.

İndometazin: Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); etanolde çözüldü.

Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) [mM]: NaCl 119; KCl 4.7; KH₂PO₄ 1.2; CaCl₂ 1.5; MgSO₄ 1.2; NaHCO₃ 25.0; Glikoz 11; pH:7.4

Kullanılan ilaçlar distile su ile hazırlandı. Her bir doz banyoya 0.1 ml hacim içerisinde ilave edildi.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmada, dokulara 10⁻⁶ M 5-HT uygulanması ile elde edilen maksimum kasılma cevabı 100 olarak değerlendirmeye alındı. Kontrol grubunda ve L-NAME, indometazin veya L-NAME + indometazin ile inkübe edilen dokularda EGb-761'in kümülatif dozları ile alınan cevaplar bu değere oranlanarak 10⁻⁶ M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi.

Sürekli sayısal nitelikte olan veriler için tümü normal dağılıma uygun olan verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) kullanıldı. Farklı Grupların ve dozların karşılaştırılmasında karma etki modelleri kullanıldı. Veriler SAS University Edition 9.4 programı ile analiz edildi. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı ve p değeri 0.05'den küçük olarak bulunan veriler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

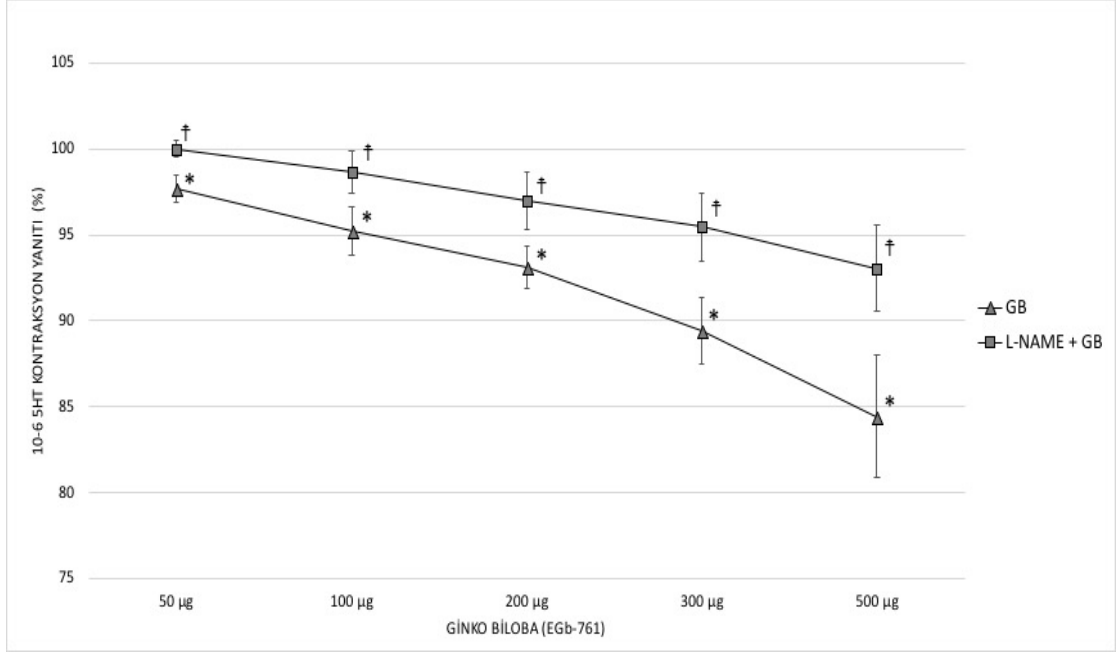
Umbilikal arter şeritlerinde 10^{-6} M 5-HT uygulanması, zamana bağlı değişim göstermeyen ve tekrarlanabilir nitelikte kasılma cevapları oluşturdu. Umbilikal arter preparatlarının bazal tonusu üzerine Ginkgo biloba ekstresi'nin etkilerinin incelendiği grupta, kümülatif olarak banyoya uygulanan Ginkgo biloba ekstresi (50-500 µg/ml) dokuların bazal tonusunu değiştirmedii.

4.1. Ginkgo Biloba Ekstresi ile Alınan Gevşeme Yanıtları

Bu grupta 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde Ginkgo biloba ekstresi'nin gevşetici etkileri araştırıldı. 10^{-6} M 5-HT ile maksimum kasılma yanıtı alındıktan sonra organ banyosuna kümülatif olarak uygulanan Ginkgo biloba ekstresi (50-500 µg/ml), umbilikal arter şeritlerinde konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları oluşturdu ($p<0.05$ n=9;). Bu gevşeme yanıtları Şekil 9-10-11-12 ve tablo 3'de gösterilmiştir.

4.2. Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına L-NAME'in Etkileri

Dokuların 10^{-4} M L-NAME ile inkübe edilmesi 5-HT'ye bağımlı kasılma yanıtları üzerine Ginkgo biloba ekstresi'nin tüm konsantrasyonlarında gözlenen gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$ n=9; Tablo 3; Şekil 9). L-NAME ilavesi, Ginkgo biloba ekstresinin düşük konsantrasyonlarında (50-100 µg/ml) gevşeme yanıtlarını tamamen inhibe etti (Tablo 3).



Şekil 9. L-NAME inkübasyonunun Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri

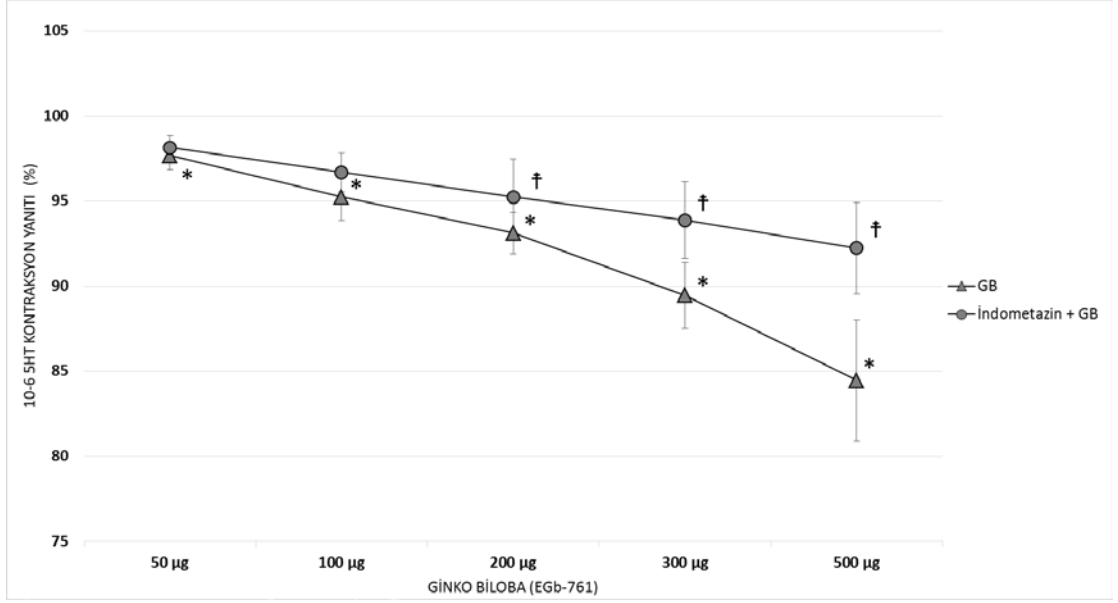
*5HT 10^{-6} kasılma yanıtlarına göre kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi yanıtları $p < 0,05$;

† kontrol GB gevşeme yanıtlarına göre $p < 0,05$

GB: ginkgo biloba ekstresi

4.3. Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına İndometazin'in Etkileri

10^{-5} M İndometazin ilavesi, dokularda 100 µg/ml'ye kadar olan (50-100 µg/ml) daha düşük Ginkgo biloba ekstresi uygulaması ile oluşan gevşeme yanıtlarını değiştirmedir ($p > 0.05$). Daha yüksek konsantrasyonlarda görülen (200-500 µg/ml) gevşeme yanıtlarını ise anlamlı olarak inhibe etti ($p < 0.05$ n=9; Tablo 3; Şekil 10).



Şekil 10. İndometazin inkübasyonunun Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri

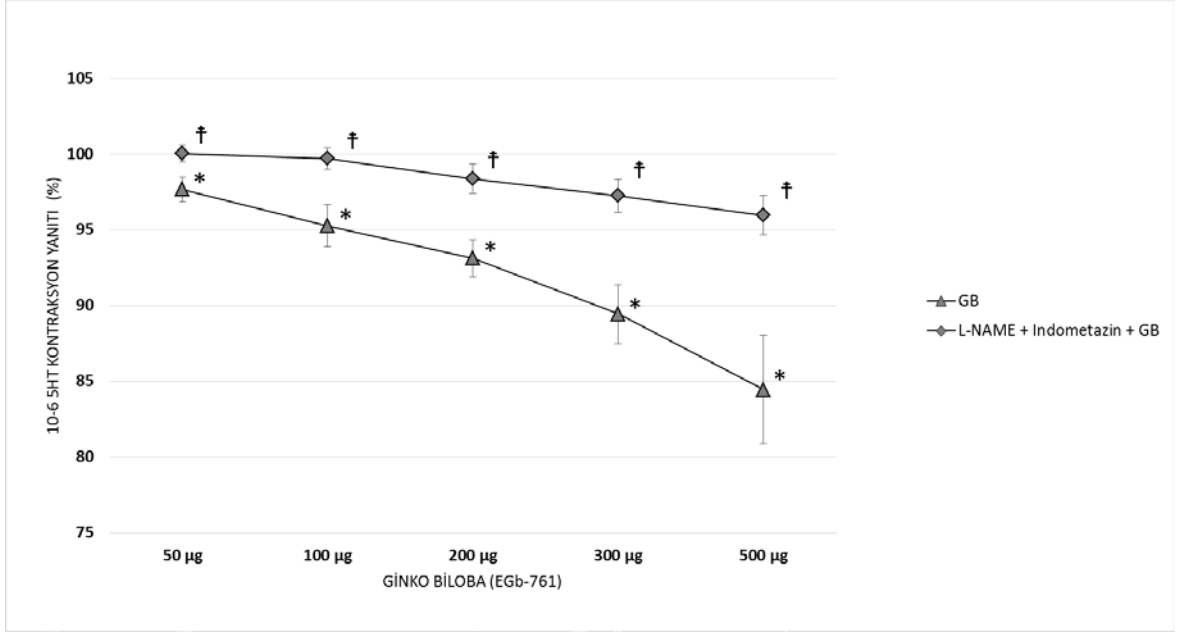
*5HT 10^{-6} kasılma yanıtlarına göre kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi yanıtları $p < 0,05$;

† kontrol GB gevşeme yanıtlarına göre $p < 0,05$

GB: ginkgo biloba ekstresi

4.4. Ginkgo Biloba Ekstresi Yanıtlarına L-NAME ve İndometazin'in Birlikte Uygulanmasının Etkileri

Umbilikal arter şeritlerine 10^{-4} M L-NAME ve 10^{-5} M İndometazin'in birlikte ilave edilmesi, Ginkgo Biloba ekstresi'nin bütün konsantrasyonlarında (50-500 µg/ml) gevşeme yanıtlarında anlamlı inhibisyon oluşturdu. ($p < 0,05$ n=9; Tablo 3; Şekil 11). 200 µg'a kadar olan daha düşük konsantrasyonlarda (50- 100 ve 200 µg) ise gevşeme yanıtlarının tamamen inhibe olduğu ve yanıtlarının 5-HT'ye bağlı başlangıç değerlerinden farksız olduğu saptandı (Tablo 3).



Şekil 11. L-NAME + İndometazin'in birlikte inkübasyonunun kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi'nin İnsan umbilikal arterinde 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları üzerine etkileri

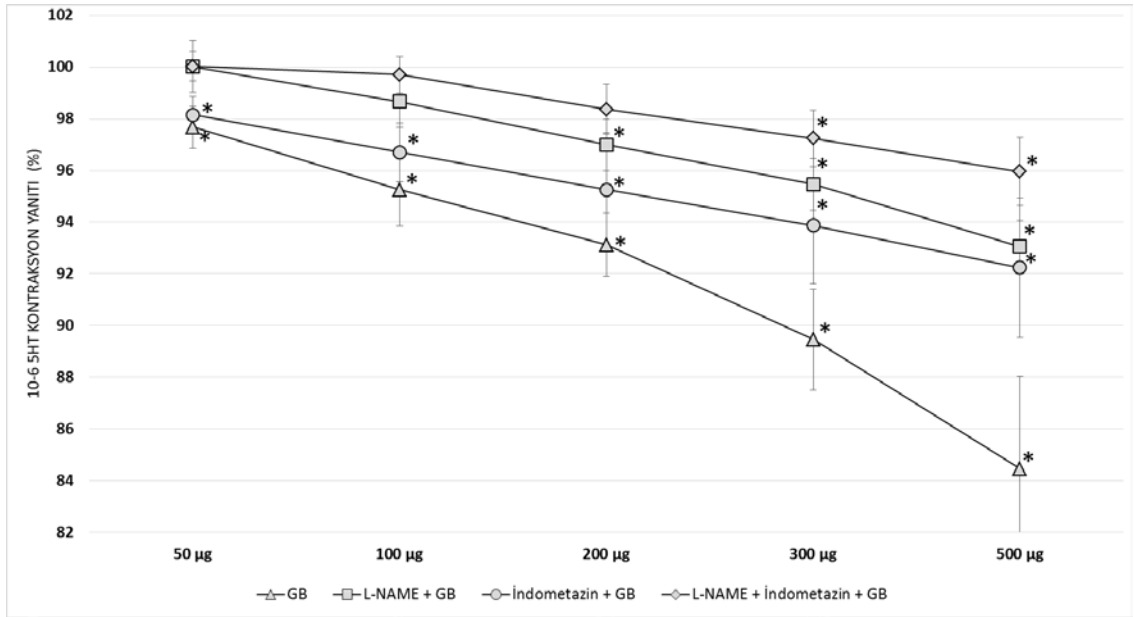
*5HT 10^{-6} kasılma yanıtlarına göre kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi yanıtları $p < 0,05$;

† kontrol GB gevşeme yanıtlarına göre $p < 0,05$

GB: ginkgo biloba ekstresi

L-NAME + İndometazin'in birlikte inkübasyonu, bu ajanların tek başına uygulandığı gruplarla karşılaştırıldığında, Ginkgo biloba ekstresinin bütün konsantrasyonlarında (100-500 µg/ml) gözlenen gevşeme yanıtlarında tek başına İndometazin uygulamasına göre, En yüksek konsantrasyonda (500 µg/ml) ise tek başına L-NAME uygulamasına göre daha güçlü bir inhibisyon oluşturdu ($p < 0,05$; Tablo 3).

Bütün çalışma gruplarında Kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi ile alınan yanıtların 10^{-6} M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları ile karşılaştırılması Şekil 12 'de gösterilmiştir.



Şekil 12. 10⁻⁶ M 5-HT ile alınan kasılma yanıtları ile Kümülatif (50-500 µg/ml) Ginkgo biloba ekstresi'nin ve L-NAME, İndometazin ve L-NAME + İndometazin'in birlikte inkübasyonunun karşılaştırılması

*5HT 10⁻⁶ kasılma yanıtlarına göre p<0,05

GB: ginkgo biloba ekstresi

Tablo 3. 5-HT (10⁻⁶ M) ile kasılan insan umbilikal arterinde kümülatif Ginkgo Biloba Ekstresi (50-500 µg/ml) uygulanmasında ve inhibitörlerin varlığında alınan yanıtlar (n=9)

	Egb-761 50µg	Egb-761100µg	Egb-761 200µg	Egb-761 300µg	Egb-761 500µg
Kontrol (GB)	97,67±0,81*	95,25 ± 1,39*	93,12 ± 1,22*	89,45 ± 1,94*	84,45 ± 3,57*
L-NAME + GB	100,0 ± 0,47‡	98,66 ± 1,22‡	96,99 ± 1,70*‡	95,46 ± 1,96*‡	93,05 ± 2,50*‡
İndometazin + GB	98,15 ± 0,70*	96,70 ± 1,13*	95,25 ± 2,20*‡	93,87 ± 2,26*‡	92,23 ± 2,70*‡
L-NAME+ İndometazin +GB	100,0 ± 0,55‡	99,70 ± 0,71‡	98,37 ± 0,96‡	97,24 ± 1,08*‡	95,96 ± 1,31*‡

(Değerler 10⁻⁶ M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir)

GB: ginkgo biloba ekstresi,

*5HT 10⁻⁶ kasılma yanıtlarına göre p<0,05; ‡ kontrol GB gevşeme yanıtlarına göre p<0,05

5.TARTIŞMA

İzole insan umbilikal arterinde yapılan bu çalışmada, standardize Ginkgo Biloba ekstresi (EGb-761)'nin in vitro ortamda dokularda oluşturduğu vazoaaktif değişiklikler ve mekanizmaları değerlendirilmiştir. Ginkgo Biloba ekstresi, arterlerin bazal tonusunu değiştirmemiş, 5-HT ile ön-kasılma uygulanan dokularda kümülatif tarzda uygulandığında ise doza bağlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Ortama L- NAME, İndometazin veya L- NAME ile İndometazin'in birlikte ilave edilmesi, uygulanan Ginkgo biloba ekstresinin konsantrasyonuna bağlı olarak gevşeme yanıtlarını değişik derecelerde inhibe etmiştir.

Gebelik süresince umbilikal damar tonusunun regülasyonu, esas olarak hümorale vazoaaktif ajanlar gibi otokrin mekanizmalar ile sağlanır. Endotel tabakası, vasküler düz kas tonusunun regülasyonuna, endotelin-1 ve TXA₂ gibi lokal vazokonstriktör ajanların yanı sıra, prostasiklin (PGI₂), nitrik oksit ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) gibi vazodilatör maddeler de üreterek katkıda bulunur. Bu nedenle umbilikal damarlarda etkili vazoaaktif ajanların bu damarlar üzerine olan etkilerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Egb-761, dünya çapında en çok kullanılan bitkisel ilaçlardan biridir. Serebral yetmezlik ve periferik vasküler hastalıkların iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Egb-761'in iskemi kaynaklı oksidasyonu önlediği, serebral kan akışını iyileştirdiği ve trombosit aktive edici faktörün etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir. EGb-761, antioksidan ve antitrombotik aktiviteleri nedeniyle kardiyovasküler koruma sağladığı, hemodinamiyi geliştirdiği, genel kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite yükünü azaltma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmüştür (Tian ve ark., 2017); (Koltermann ve ark., 2007) EGb-761, besin takviyesi olarak, kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Scicchitano ve ark., 2014).

EGb-761'in etkileri çeşitli in-vitro, in-vivo ve klinik çalışmalarda araştırılmış ve doku ve damar yatağına göre değişen vazodilatör, antioksidan ve antitrombotik etkileri gösterilmiştir. İzole edilmiş dokularla yapılan çeşitli çalışmalar, EGb-761'in damarlardaki vazospazmı azaltabildiğini ve endotele bağımlı gevşemeyi indükleyebileceğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2004). EGb-761 ekstresinin sıçan aort halkalarında bütün bileşenlerin (hem terpenoid hem de flavonoidlerin) vazodilatasyona az ya da çok katkıda bulunduğu ve

farmakolojik potansiyellerinin farklı olduğu gösterilmiştir (Nishida ve Satoh, 2003; Nishida ve Satoh, 2004). (Welt ve ark., 1996). Yapılan başka bir çalışmada, EGb-761'in, izole tavşan aortunda gevşeme etkileri incelenmiş ve araştırmacılar EGb-761'in etkisi bileşenlerin birbirleriyle etkileşimleri ile karmaşık hale gelmiştir. Egb-761'in gevşetici etkisine kısmen endotelden salınan faktörlerin aracılık ettiğini göstermişlerdir (Delaflotte ve ark., 1984).

Sunulan çalışmamızda, 5-HT ile ön-kasılma uygulanan umbilikal arter şeritlerinde Ginkgo Biloba ekstresinin kümülatif uygulaması, bütün konsantrasyonlarda (50-500 µg) doza bağlı anlamlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Dokuların L-NAME ile inkübe edilmesi 5-HT'ye bağlı kasılma cevapları üzerine Ginkgo biloba ekstresi'nin tüm konsantrasyonlarında gözlenen gevşeme cevaplarını anlamlı olarak azaltmıştır. Ayrıca, L-NAME ilavesi, Ginkgo biloba ekstresinin düşük konsantrasyonlarında (50- 100 µg) ise, gevşeme yanıtlarını tamamen inhibe etmiştir. Bu bulgular, Ginkgo biloba ekstresi'nin umbilikal arter dokusundaki gevşeme yanıtlarında, uygulanan daha düşük konsantrasyonlarda belirgin olmak üzere, NO'nin önemli rol oynadığını göstermektedir.

Endotelyum, nitrik oksidi (NO) serbest bırakarak, vazodilasyona neden olur ve inflamasyonu, trombozu ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Sunulan bu çalışmaya benzer olarak, EGb-761'in, damarlar üzerindeki vazodilatör etkisine Nitrik oksit'in (NO) aracılık ettiğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Nishida ve Satoh (2003), yaptıkları çalışmada sıçan aort halkalarında EGb-761'in farklı bileşenlerinin damarlardaki gevşetici etkilerini araştırmış, gevşemeye NO'nin aracılık ettiğini görmüşlerdir. Benzer çalışmalarda, EGb-761'in, tavşan aortik halkaları ve domuz baziler arter şeritleri üzerindeki gevşeme etkisine NO'nin aracılık ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 1997; Chen ve ark., 1998). Delaflotte ve ark. (1984) izole tavşan aortunda EGb-761'in gevşetici etkisine kısmen endotelden salınan NO gibi faktörlerin aracılık ettiğini bildirmişlerdir. EGb-761 ve bileşeni olan kueretin'in farelerden izole edilen torasik aort vasküler endotel hücrelerinde Ca^{+2} u artırarak nitrik oksit sentezini aktive ettiği gösterilmiştir (Kubota ve ark., 2001).

Sıçanlarda, EGb-761 'in kan basıncı üzerindeki etkisi analiz edilmiş ve EGb-761'in sistolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı ve NO salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, Egb-761'in etkili tedavi için normal dozu temsil eden 120-240 mg düzenli günlük alımının, kanda elde edilmesi muhtemel konsantrasyonlarda (100 µg/ml) hem in vitro hem de in vivo NO üretimini artırabileceği gösterilmiştir (Koltermann, 2008).

Egb-761'in, hem NO hem de PGI₂'nin bozulmasını önleyen serbest radikal temizleyici ve antilipoperoksidatif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Dziwenka ve Coppock, 2016) Ayrıca, Flavonoidlerin çoğunun gevşetici etkilerinde, kısmen NO ve prostaglandinlerin endotelden salınmasının rol alabileceği gösterilmiştir (Ajay ve ark., 2003).

Çalışmamızda, İndometazin ilavesi, dokularda 100 µg/ml'ye kadar olan daha düşük Ginkgo biloba ekstresi uygulaması ile oluşan gevşeme yanıtlarını değiştirmemiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda görülen (200-500 µg/ml) gevşeme yanıtlarında ise anlamlı derecede inhibisyon oluşturmuştur. Bulgularımız, Ginkgo biloba ekstresi'nin daha yüksek konsantrasyonlarda oluşturduğu gevşeme yanıtlarında, Prostaglandinlerin de rolü olduğunu göstermektedir.

Umbilikal arter şeritlerine L-NAME ve İndometazin'in birlikte ilave edilmesi ise, Ginkgo Biloba ekstresi'nin bütün konsantrasyonlarında gevşeme yanıtlarında anlamlı inhibisyon oluşturmuş; 200 µg/ml'ye kadar olan daha düşük konsantrasyonlarda (50- 100 ve 200 µg) 5-HT'ye bağlı gevşeme yanıtlarını tamamen inhibe etmiştir. Ayrıca, bu ajanların tek başına uygulandığı gruplarla karşılaştırıldığında, Ginkgo biloba ekstresinin bütün konsantrasyonlarında (50-500 µg/ml) gözlenen gevşeme yanıtlarında tek başına İndometazin'e, göre, en yüksek konsantrasyonda (500 µg/ml) ise tek başına L-NAME'e göre daha güçlü bir inhibisyon oluşturmuştur.

NO biyoyararlanımı azalmış hastalarda aterosklerozda olduğu gibi COX-2'den türetilmiş prostaglandinlerin telafi edici bir rol oynayabileceği, NO bloke edildiğinde, kalan dilatasyonun artmış PGI₂ sentezine bağlı olduğu gösterilmiştir (Szerafin ve ark., 2006). PGI₂, NO'in endotelial hücreler tarafından salınmasını kolaylaştırır (Shimokawa ve ark., 1988); vasküler düz kasta PGI₂'nin etkisi NO ile dolaylı olarak artar, (Delpy ve ark., 1996). PGI₂ 'nin trombosit inhibe edici etkilerini NO ile sinerjistik olarak gösterdiği ve NO gibi lökositlerin yapışmasını ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe edebildiği bildirilmiştir (Radomski ve ark., 1987).

Farklı alt sınıfları içeren flavonoidlerin (rutin, kuersetin vb.) gevşetici etkileri izole edilmiş sıçan aortunda çalışılmıştır. Dokulara L-NAME veya indometazin ilavesi, flavonoidlerin çoğunun fenilefrin kaynaklı kasılmalara karşı inhibitör etkilerini belirgin şekilde zayıflatmış; indometazin inkübasyonu, kuersetin ve flavonun gevşetici etkilerini

belirgin şekilde azaltmıştır. Ek olarak, flavonoidlerin gevşetici etkisinde Ca^{+2} akışını ve hücre içi depolardan Ca^{+2} 'nin salınmasını inhibisyonunun da rol aldığı belirtilmiştir. (Ajay ve ark., 2003). Başka bir çalışmada, EGb-761 ekstresi ve ana bileşen olan bilobalid'in sıçan aort halka şeritleri üzerinde oluşturduğu vazodilatasyonun, Ca^{+} akımının inhibe edilmesine ve NO salınımının aktivasyonuna bağlı olduğu ve kısmen endotelyumdaki Ca^{+2} ile aktifleştirilmiş K^{+} akımının inhibisyonu ve PGI_2 salınımından kaynaklanabileceği gösterilmiştir (Nishida ve Satoh, 2003).

Ginkgo biloba'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini kısmen iyon kanallarıyla gerçekleştirildiği öne sürülmüştür (Zhou ve ark., 2004). Pierre ve ark. (1999) EGb-761'in, fare beyinde sodyum, potasyum, adenosin trifosfataz ($Na^{+} -K^{+} -ATP_{az}$) aktivitesi üzerine etkilerini araştırmış ve EGb-761'in, iskemik olaydan 10 gün önce oral uygulamasıyla, $Na^{+} -K^{+} -ATP_{az}$ aktivitesini ve artmış malondialdehid içeriğini azalttığını ve iskemiye ortadan kaldırdığını keşfetmiştir. Etienne ve ark. (1982), EGb-761 ekstresinin, sıçan eritrositlerinde hemolize karşı membran direncinde oluşturduğu artışın iyon kanalının fonksiyonu ve membrana bağlı sinyal transdüksiyonu aracılığıyla olduğunu öne sürmüşlerdir.

EGb-761, hipertansiyon tedavisinde Çin ve Avrupa ülkelerinde tamamlayıcı tedavi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Xiong ve ark., 2014) Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda EGb-761 ekstresinin, hem antihipertansif etkinliği hem de kardiyovasküler hastalıkları önleme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Kudolo, 2000). Sasaki ve ark. (2002), inme eğilimli yaşlı hipertansif sıçanlara, EGb-761 ekstresini, 3 hafta boyunca (60 ve 120 mg/kg/gün) oral yoldan uygulamış ve sonucunda da anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini inhibe ederek vasküler reaktiviteyi koruduğunu ve kan basıncında yaşa bağlı artışı baskıladığını göstermişlerdir. Zhang ve ark. (2000) da, EGb-761 ekstresini (9 gün boyunca 100 mg/kg/gün), inme eğilimli hipertansif sıçanlara uygulamış ve sonucunda da vazomotor fonksiyonları düzenleyerek, kapiller damarları açtığını ve kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir.

EGb-761'in içerdiği Terpenoidler, (ginkgolid ve bilobalid) periferik vazoregülasyon, platelet aktive edici faktör reseptörünün antagonizması, nöroprotektif özellikler ve serbest radikallerin neden olduğu membran hasarının önlenmesi gibi farklı biyolojik aktivitelere sahiptir (Huang ve ark., 2014).

Çok sayıda çalışma EGb-761'in oksidatif strese karşı etkili bir koruma sağlayabilen çok fonksiyonlu bir antioksidan bileşik olduğunu göstermiştir (Marcocci ve ark., 1994; Maitra ve ark., 1995). EGb-761 ekstresindeki flavonoid fraksiyonunun (örneğin: Kuersetin; Ramassamy ve ark. (2007), terpenoidlerden daha yüksek radikal önleyici potansiyele sahip olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Ahlemeyer ve Krieglstein, 2003; Smith ve Luo, 2004; Ramassamy ve ark., 2007) Ateroskleroz, oksidatif stres ile vasküler endotelyum disfonksiyonunun geliştiği kronik inflamatuvar bir süreçtir. Flavonoidler ve proantosiyanidinler serbest radikal önleyici aktiviteleri ile aterosklerotik süreçlerin önlenmesinde koruyucu bir rol oynayabilir (Joyeux ve ark., 1995).

Flavonoidler ve metabolitleri, nöronal reseptörler ile etkileşime girebilir ve kinaz sinyal yollarını, transkripsiyon faktörlerini ve hipokampüste hafıza ve öğrenme süreçlerini kontrol eden gen ve/veya protein ekspresyonunu modüle edebilir (Rendeiro ve ark., 2012). Ayrıca serebrovasküler kan akışını ve sinaptik plastisiteyi de geliştirebilir; bu da hem hafızada hem de öğrenme ve bilişsel işlevlerde gelişmeyle sonuçlanır (Rendeiro ve ark., 2012).

Çeşitli çalışmalarda EGb-761'in antioksidan etkisinin moleküler mekanizmaları incelenmiştir (Wei ve ark., 1999; Zhou ve ark., 2004). Woo ve ark. (2003) EGb-761'in makrofajlarda homosistein ile uyarılan indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonu üzerindeki etkisini incelemiş; EGb-761 ekstresi içindeki terpenoidlerin nükleer faktör κ B (NF κ B) aktivasyonunun inhibisyonu ve antioksidan etkiyle stimülatör etkiyi antagonize ettiğini göstermiştir. Wei ve ark. (1999) EGb-761 ekstresinin, sığır pulmoner arter endotel hücrelerinde NF κ B'nin H₂O₂ ile indüklenen aktivasyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde baskıladığını da doğrulamış ve EGb-761'in, pulmoner arter endotelinde H₂O₂ seviyelerini azalttığını göstermişlerdir.

Çalışmalar, EGb-761 ekstresinin, oksidatif radikallerin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini, NO seviyelerinin kontrolü ile miyokardiyumun İR hasarından korunmasına neden olduğunu göstermiştir (Shen ve ark., 1998; Varga ve ark., 1999). Varga ve ark. (1999), iskeminin başlangıç aşamasında, sıçanları 10 gün boyunca oral olarak 75 mg/kg/gün EGb-761 ekstresi ile tedavi etmişler ve sonuçta da EGb-761 ekstresi almayan sıçanlara oranla NO üretiminin % 85 oranında azaldığını göstermişlerdir.

Endotelial hücreler, zedelenme sonrası arteriyel veya venöz trombozu indükleyen birçok faktörü serbest bırakabilir (Zhou ve ark., 2004). Çalışmalar, EGb-761 ekstresinin, endotel aktivasyonunu ve yapışmayı inhibe ederek hasarlı endoteliumun trombojenik özelliklerini kısmen azalttığını göstermiştir (Zhou ve ark., 2004). Chen ve ark. (2003), EGb-761 ekstresinin, insan aortik endotelial hücrelerindeki reaktif oksijen türlerini, NFκB aktivasyonunu ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun düzenlenmesini down-regüle ederek endotelial yapışkanlığı da azalttığını göstermişlerdir.

Bazı çalışmalarda alınan sonuçlar, yüksek flavonoid alımının, kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu (Hertog ve ark., 1997; Yochum ve ark., 1999); ayrıca, flavonoid glikozitlerinin kronik venöz yetmezliğin tedavisinde etkili olduğunu (Wurglics ve Schubert-Zsilavecz, 2006) desteklemektedir.

Bazı flavonoidlerin doğal immün hücre fonksiyonlarının kaybını koruduğu iddia edilmiştir (Rubio-Perez ve Morillas-Ruiz, 2012); aynı zamanda inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak, özellikle de TNF-α (tümör nekroz faktörü-α), IL-1β (interlökin-1β), prostaglandin E2 ve NFκB (nükleer faktör kappa-B) sinyallemede azalma meydana getirdiği ile ilgili çalışmalar da vardır (Ude ve ark., 2013).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar EGb-761 ve vasküler endotelium arasındaki etkileşimin karmaşık olduğunu göstermiştir. EGb-761 ekstresi ile damarlardaki dilatasyon mekanizması arasındaki ilişki için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Zhou ve ark., 2004). Ginkgo biloba ekstresi'nin çeşitli türlerden alınan vasküler dokularda oluşturduğu farklı etkilerin mekanizmaları konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Gebelik süresince fetüsün beslenmesi ve gelişiminde umbilikal kan akımının sağlanması en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Umbilikal damarları etkileyen endojen veya eksojen vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler umbilikal-plasental dolaşımın düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda dünya çapında en çok kullanılan bitkisel ilaçlardan Ginkgo Biloba ekstresi'nin umbilikal damarlardaki direkt vazoaaktif etkileri ve bu etkilerde NO ve prostaglandinlerin olası mekanizmalardaki rolü araştırılmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan bu çalışmada izole insan umbilikal arterinde, 5-HT ile ön-kasılma uygulanan umbilikal arter şeritlerinde Ginkgo Biloba ekstresinin kümülatif uygulaması, bütün konsantrasyonlarda doza bağlı anlamlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Ginkgo biloba ekstresi'nin tüm konsantrasyonlarında gözlenen gevşeme yanıtlarının L-NAME ile anlamlı olarak azalması, düşük konsantrasyonlarda ise gevşeme yanıtlarının tamamen inhibe olması, bu etkide NO'nin önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, İndometazin ilavesi ile dokularda 100 µg/ml'ye kadar olan daha düşük konsantrasyonlarında Ginkgo biloba ekstresi'nin gevşeme yanıtlarını değiştirmemiş; daha yüksek konsantrasyonlarda görülen gevşeme yanıtlarında ise anlamlı derecede inhibisyon oluşmuştur. Bu sonuçlar, Ginkgo biloba ekstresi'nin daha yüksek konsantrasyonlarda oluşturduğu gevşeme yanıtlarında, Prostaglandinlerin de rol oynadığını göstermektedir. Umbilikal arter şeritlerine L-NAME ve İndometazin'in birlikte ilave edilmesinin, belli konsantrasyonlarda gevşeme yanıtlarında daha güçlü inhibisyon oluşturması, Prostaglandinlerin bu yanıtlarda NO ile sinerji oluşturabildiğini ortaya koymaktadır.

Ginkgo Biloba ekstresi, dünya çapında en çok kullanılan bitkisel ilaçlardan biridir. Ginkgo biloba ekstresi'nin ve bazı bileşenlerinin başta nitrik oksit (NO) olmak üzere, çeşitli mekanizmalarla endotele bağımlı gevşemeleri değişik derecelerde indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, vazodilatasyonu meydana getiren mekanizmalar, sinyal yolları ve aktif bileşenlerin rolü yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır.

Gebelik süresince umbilikal damarları etkileyen endojen veya eksojen vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler, umbilikal-plasental dolaşımı düzenleyerek fetüsün beslenmesi ve gelişimini etkilemektedir. Bu bağlamda, vazoaktif ajanların bu damarlar üzerine olan etkilerinin incelenmesi önem kazanmaktadır. EGb-761 ekstresi'nin değişik vazokonstriktör ajanlar üzerindeki etkileri ile çeşitli vasküler dokulardaki dilatasyon mekanizması arasındaki ilişki için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abe, A. ve Karaki, H., 1992, Mechanisms underlying the inhibitory effect of dibutyryl cyclic AMP in vascular smooth muscle, *European Journal of Pharmacology*, 211 (3), 305-311.
- Ahlemeyer, B. ve Krieglstein, J., 2003, Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract, *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60 (9), 1779-1792.
- Ajay, M., Gilani, A.-u. H. ve Mustafa, M. R., 2003, Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta, *Life Sciences*, 74 (5), 603-612.
- Alexander, R. ve Griendling, K., 1996, Signal transduction in vascular smooth muscle, *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, 14 (5), S51-54.
- Arısan, K., 1997, Propedötik: Kadın-doğum, Nobel Tıp Kitabevleri Limited Şti., p.
- Avagliano, L., Massa, V. ve Bulfamante, G. P., 2016, Histology of Human Placenta, www.smgebooks.com, <https://pdfs.semanticscholar.org/4128/2fed85a4312516b3efc7e5e87923a7077803.pdf>
- Baran, Ö. P., Nergiz, Y. ve Bahçeci, S., 2007, Göbek kordonu kan ve stromal kökenli hücrelerin sınırlı hücrelerine farklılaşması, *Dicle Tıp Dergisi*, 34 (3), 233-238.
- Başkurt, M. ve Serdar Küçüköğlü, M., 2010, Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde prostanoidler, *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10.
- Behrendt, D. ve Ganz, P., 2002, Endothelial function: from vascular biology to clinical applications, *The American journal of cardiology*, 90 (10), L40-L48.
- Bilia, A. R., 2002, Ginkgo biloba L, *Fitoterapia*, 73 (3), 276.
- Blecharz-Klin, K., Piechal, A., Joniec, I., Pyrzanowska, J. ve Widy-Tyszkiewicz, E., 2009, Pharmacological and biochemical effects of Ginkgo biloba extract on learning, memory consolidation and motor activity in old rats, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 69 (2), 217-231.
- Bors, W., Heller, W., Michel, C. ve Saran, M., 1990, [36] Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies, In: *Methods in enzymology*, Eds: Elsevier, p. 343-355.
- Bredt, D. S., Glatt, C. E., Hwang, P. M., Fotuhi, M., Dawson, T. M. ve Snyder, S. H., 1991, Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase, *Neuron*, 7 (4), 615-624.
- Bukoski, R. D., Bergmann, C., Gairard, A. ve Stoclet, J.-C., 1989, Intracellular Ca²⁺ and force determined simultaneously in isolated resistance arteries, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 257 (5), H1728-H1735.
- Bunting, S., Moncada, S. ve Vane, J., 1983, The prostacyclin-thromboxane A2 balance: pathophysiological and therapeutic implications, *British medical bulletin*, 39 (3), 271-276.
- Burton, G. J. ve Fowden, A. L., 2015, The placenta: a multifaceted, transient organ, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370 (1663), 20140066.
- Cahill, P. A. ve Redmond, E. M., 2016, Vascular endothelium–gatekeeper of vessel health, *Atherosclerosis*, 248, 97-109.
- Chan, P. C., Xia, Q. S. ve Fu, P. P., 2007, Ginkgo biloba leave extract: Biological, medicinal, and toxicological effects, *Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 25 (3), 211-244.
- Chen, J.-W., Chen, Y.-H., Lin, F.-Y., Chen, Y.-L. ve Lin, S.-J., 2003, Ginkgo biloba extract inhibits tumor necrosis factor- α -induced reactive oxygen species generation, transcription

- factor activation, and cell adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23 (9), 1559-1566.
- Chen, X.-H., Miao, Y.-X., Wang, X.-J., Yu, Z., Geng, M.-Y., Han, Y.-T. ve Wang, L.-X., 2011, Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on human colon adenocarcinoma cells, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 27 (3-4), 227-232.
- Chen, X., Salwinski, S. ve Lee, T. F., 1997, Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24 (12), 958-959.
- Chen, X., Liu, L. ve Li, Z., 1998, Cardiovascular protective effects and NO-mediated cerebrovasorelaxant effects of extract of Ginkgo biloba leaves, *Zhonghua yi xue za zhi*, 78 (9), 692-695.
- Choi, S.-E., Shin, H.-C., Kim, H.-E., Lee, S.-J., Jang, H.-J., Lee, K.-W. ve Kang, Y., 2007, Involvement of Ca^{+2} , CaMK II and PKA in EGb 761-induced insulin secretion in INS-1 cells, *Journal of Ethnopharmacology*, 110 (1), 49-55.
- Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., Loscalzo, J., Zimmerman, G. A., McEver, R. P., Pober, J. S., Wick, T. M., Konkle, B. A. ve Schwartz, B. S., 1998, Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders, *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 91 (10), 3527-3561.
- Çekmen, M. B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, A. D. ve Gözükara, E. M., 2001, Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'in Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri, *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 10 (4), 226-235.
- Dardano, A., Ballardini, M., Caraccio, N., Boni, G., Traino, C., Mariani, G., Ferdeghini, M., Barale, R. ve Monzani, F., 2012, The effect of Ginkgo biloba extract on genotoxic damage in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving thyroid remnant ablation with iodine-131, *Thyroid*, 22 (3), 318-324.
- Davignon, J. ve Ganz, P., 2004, Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis, *Circulation*, 109 (23_suppl_1), III-27-III-32.
- DeFeudis, F. ve Drieu, K., 2000, Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions basic studies and clinical applications, *Current drug targets*, 1 (1), 25-58.
- Delaflotte, S., Auguet, M., DeFeudis, F., Baranes, J., Clostre, F., Drieu, K. ve Braquet, P., 1984, Endothelium-dependent relaxations of rabbit isolated aorta produced by carbachol and by Ginkgo biloba extract, *Biomedica Biochimica Acta*, 43 (8-9), S212-216.
- Delpy, E., Coste, H. ve de Gouville, A. C. I. M., 1996, Effects of cyclic GMP elevation on isoprenaline-induced increase in cyclic AMP and relaxation in rat aortic smooth muscle: role of phosphodiesterase 3, *British Journal of Pharmacology*, 119 (3), 471-478.
- Di Naro, E., Ghezzi, F., Raio, L., Franchi, M. ve D'Addario, V., 2001, Umbilical cord morphology and pregnancy outcome, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 96 (2), 150-157.
- Diwakar, R. K., Naik, M. M. ve Jindal, M. M., 2016, Umbilical cord coiling: case report and review of literature, *BJR/ case reports*, 20150152.
- Dziwenka, M. ve Coppock, R. W., 2016, Ginkgo biloba, In: *Marine Nutraceuticals: Prospects and Perspectives*, Eds: Elsevier, p. 681-691.
- Ehinger, B., Gennser, G., Owman, C., Persson, H. ve Sjöberg, N. O., 1968, Histochemical and pharmacological studies on amine mechanisms in the umbilical cord, umbilical vein and ductus venosus of the human fetus, *Acta Physiologica Scandinavica*, 72 (1-2), 15-24.
- Etienne, A., Hecquet, F., Clostre, F. ve DeFeudis, F., 1982, Comparative effects of an extract of Ginkgo biloba and chlorpromazine on the in vitro osmotic fragility of rat erythrocytes (author's transl), *Journal De Pharmacologie*, 13 (2), 291-298.

- Fehske, C. J., Leuner, K. ve Muller, W. E., 2009, Ginkgo biloba extract (EGb761 (R)) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment, *Pharmacological Research*, 60 (1), 68-73.
- FitzGerald, G. A., 1991, Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists, *The American journal of cardiology*, 68 (7), B11-B15.
- Flammer, A. J. ve Lüscher, T. F., 2010, Human endothelial dysfunction: EDRFs, *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 459 (6), 1005-1013.
- Fourtillan, J., Brisson, A., Girault, J., Ingrand, I., Decourt, J., Drieu, K., Jouenne, P. ve Biber, A., 1995, Pharmacokinetic properties of Bilobalide and Ginkgolides A and B in healthy subjects after intravenous and oral administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761), *Therapie*, 50 (2), 137-144.
- Gardner, C. D., Zehnder, J. L., Rigby, A. J., Nicholus, J. R. ve Farquhar, J. W., 2007, Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 18 (8), 787-793.
- Gaudineau, C., Beckerman, R., Welbourn, S. ve Auclair, K., 2004, Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318 (4), 1072-1078.
- Goetzl, E. J., An, S. ve Smith, W. L., 1995, Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases, *The FASEB Journal*, 9 (11), 1051-1058.
- Guttmacher, A. E. ve Spong, C. Y., 2015, The human placenta project: it's time for real time, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 213 (4), S3-S5.
- Gültekin, N., Ersanlı, M. ve Küçükateş, E., 1996, Güncel ve etkin bir transmitter: nitrik oksit, *Türk Kardiyol Dern Arş*, 24, 311-320.
- Hamer, M. ve Steptoe, A., 2006, Influence of specific nutrients on progression of atherosclerosis, vascular function, haemostasis and inflammation in coronary heart disease patients: a systematic review, *British Journal of Nutrition*, 95 (5), 849-859.
- Harris, S. G., Padilla, J., Koumas, L., Ray, D. ve Phipps, R. P., 2002, Prostaglandins as modulators of immunity, *Trends in immunology*, 23 (3), 144-150.
- Hertog, M. G., Feskens, E. J. ve Kromhout, D., 1997, Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk, *The Lancet*, 349 (9053), 699.
- Huang, P., Zhang, L., Chai, C., Qian, X.-C., Li, W., Li, J.-S., Di, L.-Q. ve Cai, B.-C., 2014, Effects of food and gender on the pharmacokinetics of ginkgolides A, B, C and bilobalide in rats after oral dosing with ginkgo terpene lactones extract, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100, 138-144.
- Huppertz, B., 2008, The anatomy of the normal placenta, *Journal of Clinical Pathology*, 61 (12), 1296-1302.
- Husain, S. R., Cillard, J. ve Cillard, P., 1987, Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, *Phytochemistry*, 26 (9), 2489-2491.
- Hülsemann, M., 1971, Innervation of the umbilical vessels, *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 120 (1), 137-150.
- Joyeux, M., Lobstein, A., Anton, R. ve Mortier, F., 1995, Comparative antilipoperoxidant, antinecrotic and scavenging properties of terpenes and biflavones from Ginkgo and some flavonoids, *Planta Medica*, 61 (02), 126-129.
- Kawabe, J.-i., Ushikubi, F. ve Hasebe, N., 2010, Prostacyclin in vascular diseases, *Circulation Journal*, 1004130682-1004130682.

- Kawai, C., 1994, Pathogenesis of acute myocardial infarction. Novel regulatory systems of bioactive substances in the vessel wall, *Circulation*, 90 (2), 1033-1043.
- Kim, D.-W., Staples, M., Shinozuka, K., Pantcheva, P., Kang, S.-D. ve Borlongan, C. V., 2013, Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications, *International Journal of Molecular Sciences*, 14 (6), 11692-11712.
- Klein, J., Weichel, O., Hilgert, M., Rupp, J., Chatterjee, S. ve Nawrath, H., 2003, Excitotoxic hippocampal membrane breakdown and its inhibition by bilobalide: role of chloride fluxes, *Pharmacopsychiatry*, 36 (S 1), 78-83.
- Knekt, P., Jarvinen, R., Reunanen, A. ve Maatela, J., 1996, Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study, *Bmj*, 312 (7029), 478-481.
- Koh, P.-O., 2011, Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates the focal cerebral ischemic injury-induced decrease in astrocytic phosphoprotein PEA-15 levels, *The American journal of Chinese medicine*, 39 (05), 971-979.
- Koh, P.-O., 2012, Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates ischemic brain injury-induced reduction in Ca²⁺ sensor protein hippocalcin, *Laboratory animal research*, 28 (3), 199-204.
- Koltermann, A., Hartkorn, A., Koch, E., Fürst, R., Vollmar, A. ve Zahler, S., 2007, Ginkgo biloba extract EGb® 761 increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64 (13), 1715-1722.
- Koltermann, A., 2008, Influence of Ginkgo biloba extract EGb 761 on signaling pathways in endothelial cells. https://edoc.ub.uni-muenchen.de/8079/1/Koltermann_Anja.pdf
- Krantz, K. E. ve Parker, J. C., 1963, Contractile properties of the smooth muscle in the human placenta, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 6 (1), 26-38.
- Kressmann, S., Müller, W. ve Blume, H., 2002, Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54 (5), 661-669.
- Kubota, Y., Tanaka, N., Umegaki, K., Takenaka, H., Mizuno, H., Nakamura, K., Shinozuka, K. ve Kunitomo, M., 2001, Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level, *Life Sciences*, 69 (20), 2327-2336.
- Kudolo, G. B., 2000, The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic β -cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individuals, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40 (6), 647-654.
- Kudolo, G. B., 2001, The Effect of 3-Month Ingestion of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on Pancreatic β -Cell Function in Response to Glucose Loading in Individuals with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41 (6), 600-611.
- Kudolo, G. B., Dorsey, S. ve Blodgett, J., 2002, Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects, *Thrombosis Research*, 108 (2-3), 151-160.
- Kukovetz, W., Holzmann, S., Wurm, A. ve Pösch, G., 1979, Prostacyclin increases cAMP in coronary arteries, *Journal of cyclic nucleotide research*, 5 (6), 469-476.
- Lauweryns, J., De Bruyn, M., Peuskens, J. ve Bourgeois, N., 1969, Absence of intrinsic innervation of the human placenta, *Experientia*, 25 (4), 432-432.
- Liu, G., Grifman, M., Macdonald, J., Moller, P., Wong-Staal, F. ve Li, Q.-X., 2007, Isoginkgetin enhances adiponectin secretion from differentiated adiposarcoma cells via a novel pathway involving AMP-activated protein kinase, *Journal of Endocrinology*, 194 (3), 569-578.

- Lou, J. S., Bi, C., Chan, G., Dong, T. ve Tsim, K., 2017, Ginkgetin, a biflavonoid derived from leaves of Ginkgo biloba, induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer via p62, *Cancer Research*, 77.
- Mahady, G. B., 2002, Ginkgo biloba for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature, *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16 (4), 21-32.
- Maitra, I., Marcocci, L., Droy-Lefaix, M. T. ve Packer, L., 1995, Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761, *Biochemical Pharmacology*, 49 (11), 1649-1655.
- Marcocci, L., Packer, L., Droy-Lefaix, M.-T., Sekaki, A. ve Gardès-Albert, M., 1994, [46] Antioxidant action of Ginkgo biloba extract EGb 761, In: *Methods in enzymology*, Eds: Elsevier, p. 462-475.
- Marletta, M. A., 1994, Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis, *Cell Press*, 78 (Nitric oxide synthase), 927-930.
- Marwali, M. R. ve Mehta, J. L., 2006, COX-2 inhibitors and cardiovascular risk, *Thrombosis and Haemostasis*, 96 (10), 401-406.
- McEwen, B. S., 2007, Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiological reviews*, 87 (3), 873-904.
- Mdzinarishvili, A., Kiewert, C., Kumar, V., Hillert, M. ve Klein, J., 2007, Bilobalide prevents ischemia-induced edema formation in vitro and in vivo, *Neuroscience*, 144 (1), 217-222.
- Mehlsen, J., Drabaek, H., Wiinberg, N. ve Winther, K., 2002, Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers, *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 22 (6), 375-378.
- Milli Eğitim Bakanlığı, 2012, Gebelik ve Fetüs Fiziyojisi, *Milli Eğitim Bakanlığı Eğitim Modüllü, Ankara, Türkiye*.
- Mombouli, J.-V. ve Vanhoutte, P. M., 1999, Endothelial dysfunction: from physiology to therapy, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31 (1), 61-74.
- Moncada, S., Palmer, R. M. ve Higgs, E. A., 1989, Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochemical Pharmacology*, 38 (11), 1709-1715.
- Montes, P., Ruiz-Sanchez, E., Rojas, C. ve Rojas, P., 2015, Ginkgo biloba Extract 761: A Review of Basic Studies and Potential Clinical Use in Psychiatric Disorders, *Cns & Neurological Disorders-Drug Targets*, 14 (1), 132-149.
- Morel, I., Lescoat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Pasdeloup, N., Brissot, P., Cillard, P. ve Cillard, J., 1993, Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures, *Biochemical Pharmacology*, 45 (1), 13-19.
- Myatt, L., 1992, Control of vascular resistance in the human placenta, *Placenta*, 13 (4), 329-341.
- Nakanishi, K., 2005, Terpene trilactones from Ginkgo biloba: from ancient times to the 21st century, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13 (17), 4987-5000.
- Narumiya, S., Sugimoto, Y. ve Ushikubi, F., 1999, Prostanoid receptors: structures, properties, and functions, *Physiological reviews*, 79 (4), 1193-1226.
- Nishida, S. ve Satoh, H., 2003, Mechanisms for the vasodilations induced by Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta, *Life Sciences*, 72 (23), 2659-2667.
- Nishida, S. ve Satoh, H., 2004, Comparative vasodilating actions among terpenoids and flavonoids contained in Ginkgo biloba extract, *Clinica Chimica Acta*, 339 (1-2), 129-133.

- Okahara, K., Sun, B. ve Kambayashi, J.-i., 1998, Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial Cells, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18 (12), 1922-1926.
- Önder, M. ve Nalbantgil, İ., 1997, Endotel ve fonksiyonları, *Ege Ü, Tıp Fak. Kardiyoloji BD*, 60-68.
- Palade, G., 1953, The fine structure of blood capillaries, *Journal of Applied Physics*, 24, 1424.
- Palmer, R. M. ve Moncada, S., 1989, A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 158 (1), 348-352.
- Parkington, H. C., Tonta, M., Coleman, H. ve Tare, M., 1995, Role of membrane potential in endothelium-dependent relaxation of guinea-pig coronary arterial smooth muscle, *The Journal of physiology*, 484 (2), 469-480.
- Phipps, R. P., Stein, S. H. ve Roper, R. L., 1991, A new view of prostaglandin E regulation of the immune response, *Immunology today*, 12 (10), 349-352.
- Pierre, S., Jamme, I., Droy-Lefaix, M.-T., Nouvelot, A. ve Maixent, J.-M., 1999, Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects Na, K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice, *Neuroreport*, 10 (1), 47-51.
- Pinto, M. D. S., Kwon, Y.-I., Apostolidis, E., Lajolo, F. M., Genovese, M. I. ve Shetty, K., 2009, Potential of Ginkgo biloba L. leaves in the management of hyperglycemia and hypertension using in vitro models, *Bioresource Technology*, 100 (24), 6599-6609.
- Pötter, S., 1993, New perspectives for nitric oxide, *Schwarz Pharma Scientific Forum*, 5-29.
- Qian, Y., Xia, L., Shi, W., Sun, J. ve Sun, Y., 2016, The effect of EGB on proliferation of gastric carcinoma SGC7901 cells, *Clinical and Translational Oncology*, 18 (5), 521-526.
- Radomski, M., Palmer, R. ve Moncada, S., 1987, Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets, *British Journal of Pharmacology*, 92 (1), 181-187.
- Ramassamy, C., Longpré, F. ve Christen, Y., 2007, Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence?, *Current Alzheimer Research*, 4 (3), 253-262.
- Rapin, J. R., Lamproglou, I., Drieu, K. ve Defeudis, F. V., 1994, Demonstration of the "anti-stress" activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task, *General Pharmacology: The Vascular System*, 25 (5), 1009-1016.
- Rendeiro, C., Guerreiro, J. D., Williams, C. M. ve Spencer, J. P., 2012, Flavonoids as modulators of memory and learning: molecular interactions resulting in behavioural effects, *Proceedings of the Nutrition Society*, 71 (2), 246-262.
- Robert, A., 1979, Cytoprotection by prostaglandins, *Gastroenterology*, 77 (4), 761-767.
- Rubio-Perez, J. M. ve Morillas-Ruiz, J. M., 2012, A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines, *The Scientific World Journal*, 2012.
- Sandoo, A., van Zanten, J. J. V., Metsios, G. S., Carroll, D. ve Kitis, G. D., 2010, The endothelium and its role in regulating vascular tone, *The open cardiovascular medicine journal*, 4, 302.
- Sasaki, Y., Noguchi, T., Yamamoto, E., Giddings, J. C., Ikeda, K., Yamori, Y. ve Yamamoto, J., 2002, Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on cerebral thrombosis and blood pressure in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29 (11), 963-967.
- Scicchitano, P., Cameli, M., Maiello, M., Modesti, P. A., Muiesan, M. L., Novo, S., Palmiero, P., Saba, P. S., Pedrinelli, R. ve Ciccone, M. M., 2014, Nutraceuticals and dyslipidaemia: beyond the common therapeutics, *Journal of Functional Foods*, 6, 11-32.

- Shen, J., Wang, J., Zhao, B., Hou, J., Gao, T. ve Xin, W., 1998, Effects of EGb 761 on nitric oxide and oxygen free radicals, myocardial damage and arrhythmia in ischemia-reperfusion injury in vivo, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1406 (3), 228-236.
- Shepherd, J. T., 1979, The human cardiovascular system, Facts and concepts 123, *Raven Press*.
- Shimokawa, H., Flavahan, N. A., Lorenz, R. R. ve Vanhoutte, P. M., 1988, Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig, *British Journal of Pharmacology*, 95 (4), 1197-1203.
- Shinozuka, K., Umegaki, K., Kubota, Y., Tanaka, N., Mizuno, H., Yamauchi, J., Nakamura, K. ve Kunitomo, M., 2002, Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nifedipine in rats, *Life Sciences*, 70 (23), 2783-2792.
- Sliwa, K., Stewart, S. ve Gersh, B. J., 2011, Hypertension: a global perspective, *Circulation*, 123 (24), 2892-2896.
- Smith, J. ve Luo, Y., 2004, Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 64 (4), 465-472.
- Smyth, E. M., Grosser, T., Wang, M., Yu, Y. ve FitzGerald, G. A., 2009, Prostanoids in health and disease, *Journal of Lipid Research*, 50 (Supplement), S423-S428.
- Spivack, M., 1946, The anatomic peculiarities of the human umbilical cord and their clinical significance, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 52 (3), 387-401.
- Sung, J.-H., Shah, F.-A., Cho, E.-H., Gim, S.-A., Jeon, S.-J., Kim, K.-M., Kim, Y.-M., Kim, M.-O. ve Koh, P.-O., 2012, Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury-induced decrease in parvalbumin expression, *Laboratory animal research*, 28 (2), 77-82.
- Szerafin, T., Erdei, N., Fülöp, T., Pasztor, E. T., Édes, I. n., Koller, A. ve Bagi, Z., 2006, Increased cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin-mediated dilation in coronary arterioles of patients with diabetes mellitus, *Circulation Research*, 99 (5), e12-317.
- Tetik, S. S. ve Tanrıverdi, B., 2017, Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21 (1), 1-9.
- Thomas, D. W., Mannon, R. B., Mannon, P. J., Latour, A., Oliver, J. A., Hoffman, M., Smithies, O., Koller, B. H. ve Coffman, T. M., 1998, Coagulation defects and altered hemodynamic responses in mice lacking receptors for thromboxane A2, *The Journal of clinical investigation*, 102 (11), 1994-2001.
- Tian, J., Liu, Y. ve Chen, K., 2017, Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications, *Current Vascular Pharmacology*, 15, 532-548.
- Touvar, C., Vilain, B., Taylor, J., Etienne, A. ve Braquet, P., 1986, Proof of the involvement of platelet activating factor (PAF-acether) in pulmonary complex immune systems using a specific PAF-acether receptor antagonist: BN 52021, *Progress in lipid research*, 25, 277-288.
- Tribble, D. L., 2001, Antioxidants and atherosclerotic cardiovascular disease: unresolved issues, *Coronary Artery Disease*, 12 (7), 541-546.
- Tzeng, S.-H., Ko, W.-C., Ko, F.-N. ve Teng, C.-M., 1991, Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids, *Thrombosis Research*, 64 (1), 91-100.
- Ude, C., Schubert-Zsilavecz, M. ve Wurglics, M., 2013, Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients, *Clinical Pharmacokinetics*, 52 (9), 727-749.

- van Beek, T. A. ve Montoro, P., 2009, Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals, *Journal of Chromatography A*, 1216 (11), 2002-2032.
- Varga, E., Bodi, A., Ferdinandy, P., Droy-Lefaix, M.-T., Blasig, I. E. ve Tosaki, A., 1999, The protective effect of EGb 761 in isolated ischemic/reperfused rat hearts: a link between cardiac function and nitric oxide production, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34 (5), 711-717.
- Walker, D. W. ve Mclean, J. R., 1971, Absence of adrenergic nerves in the human placenta, *Nature*, 229 (5283), 344-345.
- Wang, H. S., Hung, S. C., Peng, S. T., Huang, C. C., Wei, H. M., Guo, Y. J., Fu, Y. S., Lai, M. C. ve Chen, C. C., 2004, Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord, *Stem Cells*, 22 (7), 1330-1337.
- Wang, Y., 2017, Vascular Biology of the Placenta, *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease*, i-113.
- Wei, Z., Peng, Q., Lau, B. H. ve Shah, V., 1999, Ginkgo biloba inhibits hydrogen peroxide-induced activation of nuclear factor kappa B in vascular endothelial cells, *General Pharmacology: The Vascular System*, 33 (5), 369-375.
- Welt, K., Fitzl, G. ve Schaffranietz, L., 1996, Myocardium-protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in old rats against acute isobaric hypoxia. An electron microscopic morphometric study: II. Protection of microvascular endothelium, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 48 (1), 81-86.
- Woo, C. W., Cheung, F., Chan, V. W., Siow, Y. L. ve Karmin, O., 2003, Homocysteine stimulates inducible nitric oxide synthase expression in macrophages: antagonizing effect of ginkgolides and bilobalide, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 243 (1-2), 37-47.
- Wurglics, M. ve Schubert-Zsilavecz, M., 2006, Hypericum perforatum: A 'modern'herbal antidepressant, *Clinical Pharmacokinetics*, 45 (5), 449-468.
- Xiong, X., Liu, W., Yang, X., Feng, B., Zhang, Y., Li, S., Li, X. ve Wang, J., 2014, Ginkgo biloba extract for essential hypertension: a systemic review, *Phytomedicine*, 21 (10), 1131-1136.
- Yazır, Y. ve Dalçık, H., 2011, An Important Method in the Investigation of Vascular Pathologies: Endothelial Cell Culture, *Koşuyolu Kalp Dergisi; Cilt: 15 Sayı: 3; 137-142*.
- Yeh, K.-Y., Pu, H.-F., Kaphle, K., Lin, S.-F., Wu, L.-S., Lin, J.-H. ve Tsai, Y.-F., 2008, Ginkgo biloba extract enhances male copulatory behavior and reduces serum prolactin levels in rats, *Hormones and Behavior*, 53 (1), 225-231.
- Yılmaz, B., 1990, Prostaglandinler, *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 37 (3), 516-537.
- Yochum, L., Kushi, L. H., Meyer, K. ve Folsom, A. R., 1999, Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women, *American Journal of Epidemiology*, 149 (10), 943-949.
- You, O. H., Kim, S.-H., Kim, B., Sohn, E. J., Lee, H.-J., Shim, B.-S., Yun, M., Kwon, B.-M. ve Kim, S.-H., 2013, Ginkgetin induces apoptosis via activation of caspase and inhibition of survival genes in PC-3 prostate cancer cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (9), 2692-2695.
- Zengin, H., 2011, Ateroskleroz patogenezi, *Journal of experimental and clinical medicine*, 29 (3s), 101-106.
- Zhang, J., Fu, S., Liu, S., Mao, T. ve Xiu, R., 2000, The therapeutic effect of Ginkgo biloba extract in SHR rats and its possible mechanisms based on cerebral microvascular flow and vasomotion, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 23 (2, 3, 4), 133-138.

- Zhao, X. D., Dong, N., Man, H. T., Fu, Z. L., Zhang, M. H., Kou, S. ve Ma, S. L., 2013, Antiproliferative effect of the Ginkgo biloba extract is associated with the enhancement of cytochrome P450 1B1 expression in estrogen receptor-negative breast cancer cells, *Biomedical reports*, 1 (5), 797-801.
- Zhao, Y., Vanhoutte, P. M. ve Leung, S. W., 2015, Vascular nitric oxide: Beyond eNOS, *Journal of Pharmacological Sciences*, 129 (2), 83-94.
- Zhou, W., Chai, H., Lin, P. H., Lumsden, A. B., Yao, Q. ve Chen, C., 2004, Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases, *Cardiovascular Drug Reviews*, 22 (4), 309-319.
- Zoghi, M. ve Nalbantgil, İ., 2002, Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu Anadolu Kardiyoloji Dergisi, *Ana Kar Der*, 2, 142-147.

8. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Konya ili Cihanbeyli ilçesinde doğdum. İlköğretim ve lise öğrenimimi Konya' da tamamladım. 2014 yılında Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Ebelik bölümünden mezun oldum. 2014-2016 yılları arasında Konya Medicana Hastanesi ve Medova Hastanesi'nde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde çalıştım. 2015-2016 eğitim öğretim yılı bahar dönemi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2016 yılı kasım ayından itibaren Konya Karatay Toplum Sağlığı Merkezi'ne bağlı Aile Hekimliği'nde ebe olarak görevimi sürdürmekteyim.

9. EKLER

9.1.EK-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:83

Toplantı Tarihi: 15 Şubat 2019

Karar Sayısı:2019/1738;Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN'ın "Ginkgo biloba ekstresi' nin izole insan umbilikal arteri kasıtma cevapları üzerine vasküler etkileri" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 15.02.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Çiğdem GÖKBAŞ'ın yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN'ın sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN

Yardımcı Araştırmacı: Çiğdem GÖKBAŞ

ASLI GİBİDİR

15.02.2019

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