

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FRENK KİMYONU (*Carum carvi* L.) UÇUCU YAĞ ÖZÜTÜNÜN
LETAL DOZ DÜZEYLERİ VE ANTİENFLAMATUVAR
AKTİVİTESİNİN DENEY HAYVANLARI ÜZERİNDE
ARAŞTIRILMASI**

Ziraat Mühendisi Murat ARSLANARGUN
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR

1. Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR
2. Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FRENK KİMYONU (*Carum carvi* L.) UÇUCU YAĞ ÖZÜTÜNÜN
LETAL DOZ DÜZEYLERİ VE ANTİENFLAMATUVAR
AKTİVİTESİNİN DENEY HAYVANLARI ÜZERİNDE
ARAŞTIRILMASI**

Ziraat Mühendisi Murat ARSLANARGUN
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR

1. Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR
2. Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK

VAN-2007

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FRENK KİMYONU (*Carum carvi* L.) UÇUCU YAĞ ÖZÜTÜNÜN
LETAL DOZ DÜZEYLERİ VE ANTİENFLAMATUVAR
AKTİVİTESİNİN DENEY HAYVANLARI ÜZERİNDE
ARAŞTIRILMASI**

Ziraat Mühendisi Murat ARSLANARGUN
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Hülya ÖZDEMİR

Üye
Doç.Dr. İdris TÜREL

Üye
Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK

TEZ KABUL TARİHİ
06 /11/ 2007

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında destek ve katkılarda bulunan danışman hocalarım Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	III
Teşekkür.....	IV
İçindekiler.....	V
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VII
Çizelgeler	VIII
Şekiller.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tıbbî bitkilerle tedavi ve halk ilaçları.....	4
2.1.1. Bitki çeşitliliği ve sınıflandırılması.....	4
2.1.2. Drog.....	5
2.2. <i>Carum carvi</i> L. (Frenk kimyonu)’nin bitkisel özellikleri.....	8
2.2.1. <i>Carum carvi</i> L. (Frenk kimyonu) ve Tedavi edici özellikleri.....	8
2.2.2. Etken maddesi.....	8
2.3. Siklooksijenaz Ürünleri.....	9
2.3.1.a. Prostaglandinler.....	9
2.3.1.b. Prostaglandinler.....	9
2.3.1.c. Tromboksanlar.....	9
2.3.2. Prostanoidler.....	12
2.3.3. Antienflamatuvar etkinlik.....	11
2.3.4. Antienflamatuvar Etki Mekanizmaları.....	12
2.3.4.a. Antienflamatuvar Etki.....	14
2.3.4.b. Analjezik Etki.....	14
2.3.4.c. Antipiretik Etki.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1. Gereçler.....	15
3.1.1. Deney hayvanları.....	15
3.1.2. Deney araçları.....	15
3.1.3. Kullanılan maddeler.....	15
3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. Maddelerin hazırlanışı.....	15

3.3. Deney yöntemleri.....	16
3.3.2. Medyan letal doz Çalışması.....	16
3.3.3. Antienflamatuvar aktivite tayini.....	16
3.4. İstatistiksel analiz.....	17
4. BULGULAR.....	19
4.1. Medyan Öldürücü Letal Doz Çalışma Sonuçları.....	19
4.2. Antienflamatuvar aktivite çalışması sonuçları.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	22
ÖZET.....	25
SUMMARY.....	26
KAYNAKLAR.....	27
ÖZGEÇMİŞ.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANOVA	: Varyans analizi için istatistiksel test
COX	: Siklooksijenaz enzimi
COX-1	: Yapısal siklooksijenaz enzimi
COX-2	: Enflamatuvar siklooksijenaz enzimi
DMH	: Dimethylhydrazine
ED ₅₀	: Efektif Doz 50
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HSD	: Honestly significance difference
İp	: İntra peritoneal
LD ₅₀	: Letal Doz 50
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
M.Ö.	: Milattan önce
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PG	: Prostaglandin
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂ enzimi
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂ enzimi
SF	: Serum Fizyolojik
STZ	: Streptozotosin
TxA ₂	: Tromboksan A ₂ enzimi
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı

ÇİZELGELER

Çizelge 1. <i>Carum carvi</i> L.'ye ait medyan öldürücü doz sonuçları.....	19
Çizelge 2. <i>Carum carvi</i> L. 'nin antienflamatuvar etkinlik çalışması sonuçları.....	20

ŞEKİLLER

Şekil 1. <i>Carum carvi</i> L. bitkisi.....	7
Şekil 2. <i>Carum carvi</i> L. (çiçek, dal ve tohum)	7
Şekil 3. <i>Carum carvi</i> L. tohumları.....	7
Şekil 4. Prostaglandin sentezinin şematik gösterilişi.....	13
Şekil 5. Karagenin uygulamasından üç saat sonra gelişen inflamasyon volumü (% ml)..	21
Şekil 6. <i>Carum carvi</i> L.' ye ait doz – yanıt eğrisi	21

1. GİRİŞ

Yapılan araştırmalar sonucu, şıfalı bitkiler tarihinin insanlık tarihi kadar eskiye dayandığı bildirilmektedir. Yazılı tarih başlamadan çok önceleri insanlar bitkileri yiyecek ve korunak olarak kullanırken, onları fiziki şikayetlerini gidermek için kullandıkları bilinmektedir. Deneme yanılma yoluyla bitkilerin faydalarını öğrenerek cesur kararlarla bitkilerin insanlar üzerindeki etkileri denenip, deneyler sayesinde hastalara verdikleri bitkilerler ya tedavi ederek ya da öldürerek nebatatın tıbbî etkileri konusunda geniş tecrübe ve bilgi edindikleri bildirilmektedir. Bu tür denemelerle bazı bitkilerin yenmesinin faydalı diğer bazılarının da zehirlenmeye ve ölüme neden olabileceğini öğrenmişlerdir. Kumaş boyamada, yiyecekleri saklamada, haşereleri kovmada, hastalıkları tedavi etmede kullanılan bitkiler zamanla bitki biliminin doğmasına yol açmıştır (Baydar, 2006).

Hastalık etkenlerinin târih öncesi devirlerinden beri dünya üzerinde bulunduğu, ele geçen kemik fosillerinden anlaşılmaktadır. Bundan dolayı ilk insanların hastalıklara maruz kaldığı ve bunlara karşı çeşitli korunma yöntemleri geliştirmiş olmaları muhtemeldir. Zamanla tedavinin dini inanışlara, tabiat olaylarına (Sümerler ay ve yıldızların hareketleri ile dünyada olup bitenler arasında bir ilişki bulunduğuna inanır ve hastalıkları da bu inanışlara bağlarlardı) göre düzenlendiği sanılmaktadır. Bu tip inanışlar insanları hastalıkların tedavisi için sihirden yararlanmaya kadar götürmüştür. Uzun ve karanlık bir dönemden sonra insanlar çevrelerindeki tabiat elemanlarını (su, toprak, bitkiler vs.) tedavi aracı olarak kullanmaya başlamışlardır (Baytop, 1999).

Simpson (1995)'un bildirdiğine göre tıbbî bitkilerin kullanımına ait kabul edilen veriler sadece kayıtlı tarihin başlangıcından itibaren oluşturulmuştur. M.Ö. 2500 yıllarına ait Sümer Yazıtları'nda tıbbi bitkilerden olan afyon hakkında bilgiler bulunduğu; fakat bitkilerin tedavide kullanımına ait ilk kayıtların M.Ö. 1770 yıllarında Babil Krallığı'na ait tabletlerde yazılmış olan Hammurabi Yasaları'ndan alındığı bildirilmiştir. Bu tabletlerde ismi geçen henbone (ban otu), licorice (meyan kökü) ve mint (nane) günümüzde de tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Daha sonra, Mısırlılar'a ait toplam 700'ün üzerinde tedavi edici formül içeren Ebers Papirüs'ler (M.Ö. 1550) ile birlikte, tapınak duvarları üzerine yazılmış, çeşitli hastalıklara ve tedavilerine yönelik pek çok kayda rastlanılmıştır. Yunanlılar'ın altın çağı, tıp ve biyoloji alanlarında büyük ilerlemelerin olduğu zamandır. M.Ö. 460–377 yıllarında yaşamış olan ve tıbbın babası olarak anılan Hipokrat, hastalıklar ve tedavilerine yönelik rasyonel yolları arayan ilk araştırıcı olarak bilinmektedir.

Hipokrat'ın, ataları gibi hastalıkların kötü ruhlardan kaynaklandığına değil, bedensel sorunlardan kaynaklandığına inandığı ve bu sebepten dolayı belli hastalıklar için bitkisel ilaçlarla ilgili reçeteler yazdığı bildirilmiştir (Oto, 2007).

Günümüzde hastalıkların tedavisi için bitkilerin kullanılmasına olan ilgi gittikçe artmakta ve bitkilerle tedavi yöntemleri yaygınlaşmaktadır. Son yıllarda bitkilerin kullanım alanları da gittikçe genişlemektedir. Ayrıca ülkemizde de bitkilerle ilgili bilimsel çalışmalara eğilim artmaya başlamıştır (Kayaalp, 2001).

Dünya üzerinde 750.000 – 1.000.000 arasında bitki türünün bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunlardan 500.000 kadarı tanımlanıp isimlendirilmiştir. Her yıl 2000 kadar yeni tohumlu bitki türü tanımlanıp isimlendirilmektedir. Gıda elde etmek için yetiştirilen türler 3.000 civarındadır. Buna karşılık, gıda olarak kullanılan yabani bitki türlerinin adedi 10.000 sayısının üzerindedir (Baytop, 1999).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) bitkisel drogların sayısını 1.900 adet olarak vermiştir. Bu veriler ışığında tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısının 20.000 civarında olduğu ve bunların sadece 600 kadarının Türkiye'de yetiştigi bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 1991).

Türkiye'de tıbbî bitkilerle ilgili araştırmalar ilk olarak 1943 yılında Palandöken Dağı'nda (Erzurum) başlatılmış ve günümüze kadar süre gelmiştir. Türkiye bitkileri üzerinde yapılan kimyasal araştırmalar 1970'ten itibaren önem kazanmaya başlamıştır. 1977-1992 yılları arasında 80 kadar bitki türü incelenmiş ve bunlardan 205 çeşit yeni bileşik elde edilerek bilimsel dergilerde yayınlanmıştır. Elde edilen bu 205 çeşit bileşiğin tedavi alanında farmakologlar ve toksikologlar tarafından değerlendirilmesi ise bugüne kadar münferit birkaç çalışma dışında yapılmamıştır (Baytop, 1999).

Tıbbî bitkiler ve bunlardan elde edilen etken maddeler üzerindeki çalışmaların 1980'lerden itibaren bütün dünyada artmış olmasının nedenleri şöylece sıralanmaktadır:

- Yeterli düzeyde kimya endüstrisine sahip bulunmayan kalkınma yolundaki ülkelerin yöresel olarak yetiştirilen bitkilerden yararlanarak , kolay ve ucuz bir tedavi olanağı elde etme istekleri.
- Tedavi alanına sokulan yeni sentetik bileşiklerin bazılarında görülen tehlikeli yan etkiler.

- Bazı ilaç ilkel maddelerinin, bitkisel drogların sentetik bileşiklerden daha ucuza ve daha kolaylıkla elde edilebilme imkanlarının olması.
- Bitkisel drogların birden çok etkiye sahip olmaları.
- Sentetik bileşiklerin yan etkilerini önlemek için ek olarak başka ilaçlara da gereksinim olması (vitamin gibi), bitkisel kökenli ilaçlarda buna gereksinim duyulmaması (Baytop 1999).

Hangi amaçla olursa olsun bir bitkiden faydalanabilmek için o bitkinin iyi tanınması gerekmektedir. Aksi halde kolayca yanılgıya düşülebilmekte ve bu durum kullanan açısından tehlikeli sonuçlara yol açabilmektedir. Bitkilerin yanlış kullanımlarından dolayı zehirlenip ölenlerin sayısı her yıl önemli bir toplama ulaşmaktadır (Öztürk ve ark., 1991). Şifalı bitkilere belirli ölçülerde standartlar getirmeye çalışan çeşitli kuruluşlar toksik etkileride olabilen ve ilgi gören bu bitkileri çalışmalarında yoğun bir şekilde kullanmaktadır. Bu çalışmalar daha çok İngiltere’de yapılmaktadır (Asımgil, 1997).

Batı ülkelerinde bir çok kişinin, yeni ilaçların yan etkilerinden endişelenmesi, bir alternatif sistem olarak bitkilerle tedaviye olan ilgiyi arttırmıştır. Eczacılar, bu konuda gerekli bilgiye sahip olduklarından, yol göstericilik ve zararlardan koruma görevini yüklenmişlerdir. Türkiye’ de bitkilerle doğrudan tedaviye gittikçe artan bir ilgi bulunmakta, ancak, bu gelişmenin sağlıklı yürüyebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu kavramlar, halk ilaçları, bitki folklorü, atariye ve drogudur (Tanker, 1989).

Bu çalışma halk arasında Frenk kimyonu (*Carum. carvi* L.) olarak bilinen ve özellikle antienflamatuvar etki elde etmek amacıyla kullanılışının bilimsel olarak ne kadar geçerli olduğunu ortaya koymak ve fitoterapi çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla düşünülmüştür. Çalışmada kullanılacak tahmini terapötik doz aralığının toksik düzeylere erişmesini önlemek amacıyla, antienflamatuvar aktivite çalışması öncesinde, letal doz düzeylerinin çalışılması, ardından da antienflamatuvar aktivite çalışmasının yapılması planlandı. Buna göre, bu tez çalışmasında *Carum carvi* L. (Frenk kimyonu) uçucu yağının letal doz düzeyleri ve antienflamatuvar aktivitesinin deney hayvanları üzerinde araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tıbbî bitkilerle tedavi ve Halk hekimliği.

Tıbbî bitkilerle tedavi bir kültür ve gelenek varlığına dayanmaktadır. Bu nedenle halk tababeti eskiden beri şehir ve kasabalarda sürdürülmektedir (Baytop,1999). Modern tıbbın olanaklarından yararlanamayan gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde halkın, hastalandıklarında doktora gidemeyince ya da inançları nedeniyle gitmek istemeyince hastalıklarını teşhis ve tedavi amacıyla başvurduğu halk hekimliği tıbbın yanında hala geçerliliğini koruyabilmektedir. Geleneksel tıp, ilk insanın tabiat olayları karşısında takındıkları tavırlar ve münasebet şekillerinden doğmuştur. Halk arasında “kocakarı ilacı” diye tanımlanan bitkisel, hayvansal ve madensel maddelerle hazırlanan halk ilaçları, halk hekimleri tarafından hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Halk tababetin de ilaçların hazırlanması ise çoğunlukla çevrede yetişen bitkilerden yararlanılmaktadır. “Şifâlı bitkiler” olarak adlandırılan bu bitkilerin ülkemizde yoğun bir kullanımı vardır. Bu tür Şifâlı diye nitelendirilen bitkilerin hastalıklar üzerinde ve tedavideki etkileri ile ilgili olarak Tıp ve Eczacılık Fakülteleri’nde çeşitli araştırmalar yapılmakta ve bu araştırmalar yayınlanmaktadır (www.kültür.gov.tr).

2.1.1. Bitki çeşitliliği ve Sınıflandırılması

Bitki çeşitliliğinin ortaya konulması ve doğru kullanımının sağlanması için yapılan çeşitli araştırmalarda, bitkinin yalnız ilaç olarak kullanılışı değil, çok yönlü incelenmesi söz konusudur. Örneğin bitki çeşitliliği ve sınıflandırılması açısından bir bitki; bitki adı, ait olduğu aile, kullanım şekli ve toplum yaşantısı açısından incelenebilmektedir. Etnofarmakognozi açısından iyi yapılmış bitki folkloru araştırmaları, halk ilaçlarının tesbiti çalışmalarında daha net bilgi birikimi sağlamaktadır. Çünkü bu araştırmalarda, hangi bitkiden söz edildiği, (bitki ile ilgili diğer hususlar da incelendiğinden) kesin olarak bellidir. Halk ilaçları ile ilgili çalışmalarda, bitki adının saptanması yönünden bazı belirsizlikler ortaya çıkabilmektedir. Bu önemli sakıncayı ortadan kaldırmak için, sözü edilen bitkiyi, mutlaka toplamak ve bir uzmana tayin ettirmek gerekmektedir (Tanker, 1989).

2.1.2. Drog

Eczacılık, kimya ve boya endüstrisinde kullanılan bitkisel hayvansal veya madensel ilkel maddelere verilen addır.

Tıbbî bir bitkinin etken madde içeren kısmı, kurutma işlemine tabi tutularak saklanabilir bir hale getirilirse, istenilen yerde ve zamanda kullanılmaya hazır bir drog haline gelmiş demektir. Droglardan da hareket ederek ilaçlar hazırlanmaktadır. O halde drog, ilaçların hazırlanmasında kullanılan bitkisel veya hayvansal kaynaklı ilkel bir maddedir. Örneğin bir bitkinin çiçekleri toplanıp kurutuluyor ve bu çiçeklerden hazırlanan enfüzyon ilaç olarak kullanılıyorsa, kurutulmuş bu çiçekler bir drogdur (Baytop, 1983).

Bitkisel drogların ilaç olarak kullanılması için uygun bir şekle sokulması gerekmektedir. En basit yol drog'u toz ederek olduğu gibi veya bir güllaç içine almaktır. Bununla beraber alma şeklindeki kolaylık ve alınan miktarın saptanması için hap, enfüzyon ve dekoksasyon şekilleride kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Bitkisel bir ürünün ilaç olarak kullanılması, yani drog karakteri kazanabilmesi için; etken maddesinin, etki tarzının, yan etkilerinin, gerekli dozunun ve başka bitkilerle etkileşim özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir (Tanker, 1989).

Doğrudan bitkilerle tedavi, eczacılıkta “fitoterapi” adını almaktadır (Tanker, 1989; Gürün, 2004). Fitoterapi terimi ilk kez Fransız hekim Henri Leclerc (1870-1955) tarafından kullanılmıştır. Her geçen gün Farmakognozi’de yaşanan bilimsel yenilikler ve yeni etken maddelerin elde edilmesi, bunun yanında da sentetik maddelere karşı daha ucuz ve daha az yan etkisi olması nedeniyle fitoterapötiklerin tercih edilmeleri fitoterapinin gelişimini sağlamıştır. Son yıllarda, fitoterapinin daha fazla ilgi görmesinde geleneksele karşı olan tavırdaki azalmanın yanı sıra, tıbbî bitkilerin yeni formlarda sunulmasının da rolü vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya nüfusunun % 60’ının sentetik ilaçları hiç kullanmadığını, dörtte üçünün kendi geleneksel kültüründeki, esas olarak bitkisel kaynaklı olan ilaçlara güvendiğini ve bunları kullanmaya devam ettiklerini saptamıştır. Amerika’da halen ticari olarak pazarlanan bitkisel ilaçların % 75’i etnobotanik bilgileri sonucunda elde edilmiştir. Amerika’da reçetelenmiş ilaçların % 25’i doğal ürünlerken, diğer % 25’i de doğal ürünlerden hareketle türetilen maddelerden oluşturulmaktadır. Rusya’da kullanılan ilaçların üçte birinden fazlası bitkisel kökenli olup, ayrıca sentetik bir çok ilacın bulunmasına karşın, bu oran değişmemektedir (Çubukçu ve ark, 2002).

Fitoterapide bir bitkiden yararlanabilmek için o bitkinin; doğru kaynaktan toplanması, toplama zamanının, kurutma ve saklama usullerinin, analiz sonuçlarının ve etki tarzının bilinmesi gerekmektedir (Tanker, 1989). Fitoterapötikler az toksik olmaları yanında, bazı kronik hastalıkları önlemek gibi yararlarla da sahiptirler. Ancak bazı konulardaki yanıtlar henüz kesinleşmemiştir. Bunlar, maddelerin biyoyararlanımı, insan organizmasında nasıl metabolize oldukları, toksisiteleri, etkili olmak için gerekli dozlar, her bir bileşik için geçerli analiz metodları gibi konulardır (Erdemir, 2002).

Bir bitkinin fitoterapide kullanılabilmesi için mutlaka bilinmesi gerekli bazı hususlar vardır ve bunların bitki pazarlanırken mutlaka etiketinde kayıtlı olması gerekmektedir. Bitki etiketinde şu bilgiler bulunmalıdır (Tanker, 1989; Gürün, 2004).

- Bitkinin bilimsel adı ve toplanan kısmı,
- Droğun elde edildiği ülke ve bölge,
- Drog, kültür bitkisinden mi yoksa yabani bitkiden mi elde edilmiştir?
- Bitkinin toplanma tarihi,
- Droğun saflığı,
- Kurutma ve stabilizasyon metodu,
- Etkin madde miktarı,
- Pestisit ve koruyucu madde miktarı,
- Bitki hakkında dikkat edilecek hususlar,
- Diğer ilaçlarla etkileşimleri,
- Tavsiye edilen saklama koşulları,
- Etkileri,
- Yan etkileri.



Şekil 1. *Carum carvi* L. Bitkisi (Thome OW, http://www.awl.ch/heilpflanzen/Carum_carvi/kuemmel.jpg).



Şekil 2. *Carum carvi* L. (çiçek, dal ve tohum).
(Kauck G, <http://www.zum.de/setueber/lindman>)



Şekil 3. *Carum carvi* L. tohumları.
(Schoenfelder P, <http://www.pharmabotanik.de/schfld/sp-e.on.htm>).

2.2. *Carum carvi* L. (Frenk kimyonu)'nun bitkisel özellikleri

Kimyon, çok yaygın bulunan bir bitkidir. Özellikle kuzey ve orta Avrupa'da aynı zamanda Asya ve Afrika'da da bulunmaktadır. Yabani olarak deniz seviyesinden yükseklerle kadar her yerde rastlanmaktadır. Kimyon özellikle Hollanda, Almanya, İsveç ve Norveç'te yetiştirilmektedir. Aynı zamanda Macaristan, Romanya, Çekoslovakya, İtalya, Avusturya, İspanya, Rusya ve küçük Asya'da tarımı yapılmaktadır. Ancak üretim bakımından en önemli ülke Almanya'dır. Hollanda'da yetiştirilen kimyon açık renkli ve daha büyük meyvelidir. Genellikle kurak bölgeler için küçük meyveliler, yağışlı bölgeler için büyük meyveli tipler daha uygundur (Ceylan, 1995).

Umbelliferae familyasına ait olan kimyon, iki ya da çok yıllık, 100 cm yükseklikte, beyaz veya pembe çiçekli, parçalı yapraklı, otsu bir bitkidir. Kimyon meyvesi kahve renginde, eliptik şekilde olup ortalama 4 mm (3-6 mm) uzunlukta ve 2 mm genişliktedir. Avrupa'da geniş ölçüde yetiştirilmekte olan *Carum carvi* L., Doğu Anadolu'nun sulak çayırlarında da yabani olarak bulunmaktadır (Ceylan, 1995; Baytop, 1999).

2.2.1. *Carum carvi* L. (Frenk kimyonu) ve tedavi edici özellikleri

Carum carvi L. (Frenk kimyonu)'nun gaz söktürücü, süt artırıcı, periyodik kanamayı geciktirici, ishal kesici, kas ağrısını giderici (analjezik ve myorelaksan etki), romatizma tedavisi (antienflamatuvar etki), diş ağrısı (analjezik ve antienflamatuvar etki), farenjit (antienflamatuvar etki), karın ağrısı (antispazmodik etki), diüretik ve idrar yollarının tıkanıklıklarını açma (antienflamatuvar etki) gibi amaçlarla halk tıbbında kullanıldığı bildirilmektedir (Pamuk, 1998; Baytop, 1999). Buna göre *Carum carvi* L.'nin özellikle analjezik, antienflamatuvar ve antispazmodik etkilerinin, kullanım açısından daha fazla öne çıktığı görülmektedir.

2.2.2. Etkin maddesi

Carum carvi L.'nin halk arasında kullanılan kısmı fructus carvi (kimyon meyvesi) olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1). Uçucu yağ oranı % 3-7 arasında değişir. Bazı kodekslere göre minimum uçucu yağ oranı % 4 olmalıdır. Uçucu yağın en önemli maddesi karvon'dur (carvon) ve oranı % 50-80 kadardır. Karvon, kimyonun karakteristik kokusunu verir. Ayrıca büyük oranda limonen (% 20-30), karvakrol (carvacrol), dihidrokarvon (dihydrocarvon) bulunur. Meyve % 12 yağ, % 20 azotlu bileşikler, % 3 şeker ve % 4.5 nişastalı maddeler içerir (Ceylan, 1995; Baytop, 1999).

2.3. Siklooksijenaz Ürünleri

Prostanoidler olarak da adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri, Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) araşidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize etmektedir (Kayaalp, 2000).

COX, membran bağımlı bifonksiyonel bir enzim olup siklooksijenasyon ve peroksidasyon olarak bilinen ve prostaglandinlerin (PG) ve tromboksanların (Tx) oluşumuyla sonuçlanan prostaglandin sentez yolağındaki ilk iki basamağı katalizlemektedir(Amit ve ark., 2001).

2.3.1.a. Prostaglandinler: NSAİİ' ların çoğu etkilerini prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler. Bu nedenle NSAİİ' ların etki mekanizmalarını anlayabilmek için prostaglandinlerin etkilerinin ve sentez aşamalarının bilinmesi gerekmektedir. Prostaglandinler yapılarında bir halka taşıyan 20 karbonlu doymamış yağ asidi türevleridir. Bunlara bazen eikozanoidler olarakda adlandırılmaktadır. Prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinler gibi halka yapısı taşıyan tüm eikozanoidler siklooksijenaz yoluyla sentezlenmektedir (Oktay ve ark., 1998).

2.3.1.b. Prostrasiklinler: Yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyaca farkı, siklopentan halkasına ilave olarak C-6 ve C-9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır. Diğer prostaglandinler in aksine bütün hücrelerde değil esas olarak damar çeperinde yapılmaları ile prostaglandinlerden ayrılmaktadır.

Vücuttaki ana prostrasiklin olan PGI₂ (prostaglandin I₂)'nin büyük bir kısmı damar endotel hücrelerinde yapılmaktadır. Prostrasiklinler damar içinde trombus oluşumunu önleyen en önemli etkendir (Kayaalp, 2000).

2.3.1.c. Tromboksanlar: Tromboksanları prostaglandinlerden ayıran en önemli fark, beşli siklopentan halkası yerine biri oksijen ve diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içermeleridir. Esas olarak trombositlerden sentez edilmeleri ile prostaglandinlerden ayrılırlar. Lökositlerde de sentezlenebilmektedirler. Vucutta oluşan tromboksan A₂ direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olmakta,

bu bakımdan prostasiklin (PGI₂)'ye zıt etki yapmaktadır (Kayaalp, 2000).

2.3.2. Prostanoidler

Prostanoidler üç basamaklı bir sentez sonucu oluşmaktadır.

- 1- Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asitlerinin oluşması,
- 2- Serbest yağ asitlerinin siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) aracılığı ile siklik endoperoksidlere oksidlenmesi,
- 3- Siklik endoperoksitlerden PG'ler, PGI'ler ve TxA₂ oluşması,

Araşidonik asit ve diğer yağ asitleri COX enziminin etkisine maruz kalırlar. Bu aşamada araşidonik asitten siklooksijenaz enziminin siklooksijenaz etkinliği aracılığıyla PGG₂ ve yine aynı enzimin peroksidaz etkinliği aracılığıyla da PGH₂ meydana gelir. PGG₂ ve PGH₂ stabil olmayan maddelerdir. Bu maddelerin oluşumu sırasında serbest (reaktif) oksijen radikalleri oluşmakta ve oluşan bu maddeler hücrelerde hasar meydana getirmektedir. 1990'lı yıllarda siklooksijenaz enziminin iki tipi (COX-1 ve COX-2) tanımlanmıştır.. Her iki enzim de membranlarda fosfolipidlerden koparılan araşidonik asiti metabolize ederler. COX-1, aktivite gösterdiği hücrelerde sürekli olarak sentez edilir, yani fizyolojik olarak vardır. COX-2 ise aktivite gösterdiği hücrelerde ancak sentezini uyaran bir stimülüs varsa sentezlenir, ayrıca hücrede aktif olarak bulunmaz. COX-1 ve COX-2 arasındaki en önemli farklılık budur. COX-2'nin sentezini uyaran faktörler şunlardır (Kayaalp, 2001).

- Endotoksin (bakteriyel lipopolisakkarit),
- İnterlökin-1 α ,
- İnterlökin-6,
- Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α),
- Büyüme faktörleri,
- PAF (trombosit aktivatör faktör),
- Endotelin,
- Koryonik gonadotropin,
- Serotonin,
- Mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi.

Yukarıdaki faktörler, COX-2 transkripsiyonunu artırıcı etki yapmaktadır. İltihaplı doku hücrelerinde COX-2 salınımının artması sonucu bol miktarda prostanoidler oluşmaktadır. Sistemik infeksiyon durumunda prostanoidler plazma konsantrasyonu daha fazla yükselmektedir. COX-2'yi bunlardan başka indükleyen birçok faktör daha olmasına karşın COX-2'nin transkripsiyonunu önleyen, çok sayıda ve değişik yapıda selektif COX-2 inhibitörü sentez edilmiştir (Campbell ve Halushka 1996).

COX-1, mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste fazla miktarda bulunmaktadır ve bu yerlerde koruyucu veya fizyolojik olarak işlev görmektedirler (Payan ve Katzung 1995).

2.3.3. Antienflamatuvar Etkinlik

Antienflamatuvar etkinlik, en güçlü olarak antienflamatuvar glukokortikoidlerde (steroid yapılı ilaçlarda) ortaya çıkar. Bunun dışında Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'da çeşitli derecelerde antienflamatuvar etki potansiyeline sahip olup glukokortikoidlere göre daha az yan etki gösterirler. NSAİİ'nin analjezik etkileri de vardır. Fakat opioid analjeziklerden daha düşük derecelidir. Buna karşılık opioidler gibi bağımlılık yapmamaktadırlar. NSAİİ'lerin bir kısmı aynı zamanda antipiretik etkiye de sahiptir (Kayaalp, 2001). Günümüzde antienflamatuvar ilaç denilince, yan etkilerinin diğer ilaçlardan daha az olması ve aynı zamanda analjezik-antipiretik etkilerinin de bulunması nedeniyle NSAİİ'ler akla gelmekte ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Dökmeci, 2000).

Bütün dünyada yaygın olarak tüketildiği bilinen NSAİİ'nin romatizmal hastalıklar, kas iskelet sistemi ağrıları ve baş ağrıları nedeniyle kullanılmalarının yanında, postoperatif ağrıları, dental, jinekolojik ve otolaringolojik ağrıları gibi çok geniş bir alanda kullanıldıkları görülmektedir. Bunlar arasında daha çok kas iskelet sisteminin enflamasyonu ile birlikte seyreden akut ve kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilaçlar narkotik olmayan analjezikler olarak da isimlendirilmektedir. Aynı zamanda farmakolojik etkileri ve yapıları gereği steroid yapıda olmamaları nedeniyle daha çok steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar olarak da bilinmektedirler (Beyazova ve Kutsal, 2000).

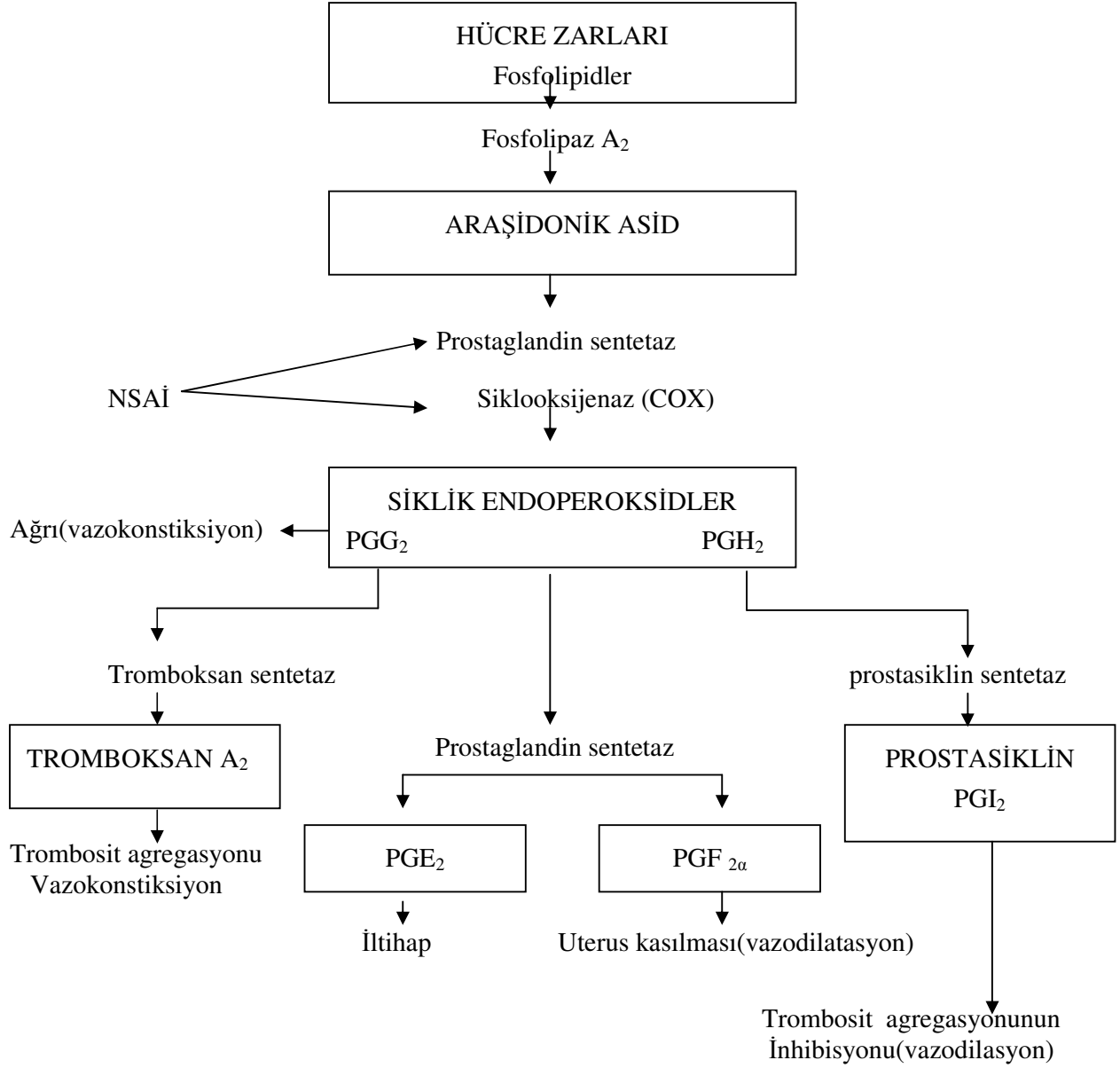
2.3.4. Antienflamatuvar Etki Mekanizmaları

NSAİİ'nin antienflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni, enflamasyonun erken (vasküler dönem) ve geç (hücrel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bu olaylar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddenin salıverilmesidir (Kayaalp, 2001).

Mekanizmasının bilinmemesine rağmen günümüzde bir çok görüş ortaya atılmış bu görüşlere göre NSAİİ'nin analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkilerinin mekanizması; NSAİİ'lerin prostaglandin sentezinde yer alan siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu özelliklerine dayandırılmaktadır. Prostaglandinlerin (PG) sentezinin basitleştirilmiş şeması (Şekil 4)'de verilmiştir. Araşidonik asid fosfolipidlere bağlanmış halde hücre membranlarında bulunmaktadır. Çeşitli stimuluslara yanıt olarak araşidonik asid fosfolipaz A₂ tarafından fosfolipidlerden hidrolize olup ayrılmakta ve ardından siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz enzim kompleksinin parçası) ile siklik endoperoksidlerden olan PGG₂ ve PGH₂ 'yi oluşturmak üzere hızla oksijenize olmaktadır. Ağrıya ve vazokonstriksiyona neden olan bu siklik endoperoksidler, prostaglandin sentetaz komplekslerindeki farklı enzimler aracılığıyla diğer prostaglandinlere (örneğin; PGE₂ ve PGF_{2α}), tromboksanlara ve prostasiklinlere metabolize olur. Bu son ürünler vücutta depolanmazlar, çeşitli fizyolojik ve patolojik etkilerini gerçekleştirdikten sonra hızla inaktif ürünlere metabolize olurlar (Joseph ve ark., 1989).

NSAİİ'nin antienflamatuvar etkilerinin birbirinden farklılık göstermesi, yan etkilerinde farklılık görülmesi, bu konuda daha çok araştırma yapılmasına neden olmuştur. 1990 yılında ilk defa Needleman, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin birden fazla olduğunu belirterek izoenzimlerden bahsetmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, ise iki izoformunun olduğu saptanmıştır. COX-1 temel olarak gastrik mukoza, trombositler, endotel ve böbrekte bulunan koruyucu fizyolojik prostaglandinlerin sentezini sağlayan izoenzimdir. COX-2 ise enflamasyonlu dokularda prostaglandin yapımından sorumlu olan ve enflamatuvar uyarılar ile indüklenen bir izoenzimdir (Beyazova ve Kutsal, 2000).

Kullanılan NSAİİ'ler her iki enzim formunu (COX1, COX-2), farklı düzeylerde inhibe etmekte ve bu seçicilik özelliklerine göre de sınıflandırılmaktadır. Tüm NSAİİ'lerin maksimum etkileri vardır. Ancak önerilen dozun üzerinde kullanıldığında analjezik etki artmaz, ancak toksisite artar. Hepsinin atılımı böbrek ve karaciğer yolu ile olmaktadır (Charles ve Argoff, 2002).



Şekil 4. Prostaglandin sentezinin şematik gösterilişi (Nicander ve ark., 1979).

İlk basamakta COX, araşidonik asiti siklize eder ve araşidonik asite iki molekül oksijen katarak siklik hidroperoksit PGG_2 'yi oluşturur. Ardından COX, PGG_2 'yi PGH_2 'ye redükler. Biyosentezde yer alan PGH_2 dayanıksız bir endoperoksit olduğu için spesifik sentetaz ve izomerazlar tarafından PGE_2 , PGF_2 , PGD_2 , PGI_2 (prostasiklin) TxA_2 'ye dönüştürülür (Amit ve ark., 2001).

2.3.4.a. Antienflamatuvar Etki

Bir iltihap reaksiyonu esnasında prostaglandinlerin ve özellikle PGE₂ 'nin açığa çıkışı ödem, ağrı ve ısı artışına neden olur. Bu etkiler NSAİİ ile inhibe edilebilmektedir. (Joseph ve ark., 1989). Enflamatuvar dokuda sinir ucunu doğrudan doğruya stimule eden nosiseptif iltihap mediyatörleri salınmaktadır. Bunlara aljezik mediyatörler denilmektedir. Histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi ve anjiotensin aljezik mediyatörlerdir. NSAİİ'lar bu mediyatörlerin sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. NSAİİ'ların antienflamatuvar etkileri ile analjezik etkileri arasında bir korelasyon bulunacağı ve bu etkilerin temelinde araziidonik asid metabolitlerinin sentezinin inhibisyonunun esas olduğu, ancak bunun yanı sıra başka mekanizmalarında rolü olabileceği ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (Beyazova ve Kutsal, 2000).

2.3.4.b. Analjezik etki

Prostaglandinlerin ağrı oluşmasındaki rolü diğer ileticiler ile birlikte olabilmekte, ve ağrının ortaya çıkmasını modüle edici olarak de tanımlanabilmektedir. NSAİİ analjezik etkilerini prostaglandinlerin sentezini bozarak ve tahminen aynı zamanda bradikininin açığa çıkışını değiştirerek göstermektedir. Klinikte NSAİİ iltihap ile birlikte olan ağrıyı kesmede daha etkili olmaktadır. Bu bakımdan mekanizmaları morfin gibi merkezi etkili analjeziklerden tamamen farklıdır (Joseph ve ark., 1989).

2.3.4.c. Antipiretik etki

PGE₁ bilinen en güçlü fizyolojik pirojen (ateş yükseltici) maddedir ve ateş yükselmesi sırasında beyinde meydana geldiği bulunmuştur. Pirojen maddelerin intravenöz enjeksiyonunu izleyerek beyin-omrılık sıvısında (PGE₁) saptanmıştır. NSAİİ ateş oluşturan koşullar sırasında beyinde prostaglandinin meydana gelişini etkili biçimde inhibe etmektedir (Joseph ve ark., 1989).

Ancak NSAİİ'ların gastrointestinal ve renal yan etkileri bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Prostaglandinler gastrointestinal kanaldaki sitoprotektif etkileri ve renal kan akışını düzenleme fonksiyonları NSAİİ'in yan etkilerini farmakolojik etkilerinden ayrılmayacağı kanısına yol açmıştır. Fakat prostaglandin sentezindeki ikinci basamağı katalizleyen siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) izoenzimlerinin bulunması NSAİİ farmakolojik etkilerinin yan etkilerinden ayrılabilceğini göstermiştir (Sui ve ark., 2000).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Deney hayvanları

Bu araştırmada 18 haftalık erkek ve dişi Swiss albino fareler ve 16 haftalık erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmış olup, bu hayvanlar “Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Birimi Deney Hayvanları Ünitesi”nden sağlandı.

3.1.2 Deney araçları

Kimyon uçucu yağ ekstraksiyonu için Clevenger cihazı (İldam, Türkiye), mantolu ısıtıcı ve elektrikli değirmenden yararlanıldı. Sıçanların arka pençesine karragenin vermek için insülin enjektörü, kimyon uçucu yağ özütü vermek için Hamilton enjektörü, hayvanların pençe volümünü ölçmek için pletismometre cihazı kullanıldı (Ugo Basile® 7140 plethysmometer, Italy).

3.1.3. Kullanılan maddeler

Lambda-Carragenin ve Indomethacin (Sigma, Steinheim, Germany), Etodolac (FAKO İlaçları A.Ş., Etodolac micronized), *Carum carvi* L. Van’daki bir baharatçıdan temin edildi ve örnekleri laboratuvarında saklanmaktadır (No: B-21). *Carum carvi* L. Y.Y.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi’nde teşhis edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Maddelerin hazırlanışı

Uçucu Yağ Ekstraksiyonu: kimyon tohumları elektrikli değirmende öğütülüp tartıldı. 2 litrelik balon jøjeye konulup üzerine çeşme suyu eklendi. Clevenger cihazına monte edilerek mantolu ısıtıcı aracılığıyla 1.5 saat süreyle kaynatıldı. Buhar distilasyonu sonucu biriken uçucu yağ Clevenger cihazının ilgili apereyinden toplandı. Uçucu yağ verimi % 1.09 mL olarak saptandı. Lambda-karragenin serum fizyolojik içerisinde, indometazin ise etil alkol içerisinde çözülerek hazırlandı.

3.3. Deney Yöntemleri

3.3.1. Medyan Letal Doz (LD₅₀) Çalışması

Swiss albino fareler (üç erkek ve üç dişiden oluşturulmuş), her birinde altışar adet fare içeren sekiz ayrı çalışma grubu, toplam 48 adet fare kullanılarak oluşturuldu.

Gruplar ve verilen özüt miktarları aşağıda gösterildi.

- Grup 1: 0.02 ml ip yolla serum fizyolojik,
- Grup 2: 0.10 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 3: 0.20 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 4: 0.40 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 5: 0.80 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 6: 1.60 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 7: 3.20 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü,
- Grup 8: 5.80 ml/kg ip yolla uçucu yağ özütü.

Çalışma grupları üç gün süreyle (72 saat) gözlendi ve her bir gruptaki ölen fare adedi sayılıp logaritma 10 tabanına göre probit analizi yapılarak kimyon uçucu yağı özütünün LD₅₀ dozu hesaplandı. (Litchfield ve Wilcoxon, 1949; Kouadio ve ark, 2000).

3.3.2. Antienflamatuvar Aktivite Tayini

Her biri dört erkek ve dört dişiden (toplam 8 adet sıçandan) oluşacak yedi ayrı çalışma grubu (toplam 56 adet hayvan) meydana getirildi. Çalışma gruplarına LD₅₀ çalışmasının sonucuna göre toksik değerlere ulaşmayacak şekilde ayarlanmış üç farklı doz özüt uygulanarak antienflamatuvar etkinlik araştırıldı. İnflamasyon elde etmek amacıyla kullanılan karrageninin serum fizyolojikte (SF) hazırlanmış %1'lik solüsyonundan 0.05 ml'lik bir volüm, insulin enjektörü aracılığıyla subplantar (sp) yolla verildi. Çalışma grupları ve bunlar üzerinde yapılan uygulamalar aşağıda verildi.

- Grup 1 (SF kontrol): 0.2 ml (ip) serum fizyolojik ve karragenin (sp) solüsyonu,
- Grup 2 (Etil alkol kontrol): 0.2 ml (ip) etil alkol ve karragenin (sp) solüsyonu,
- Grup 3 (İndometazin-referans): 3 mg/kg (ip) indometazin ve karragenin (sp) solüsyonu (Rimbau ve ark, 1999),

Grup 4 (Etodolak-referans): 50 mg/kg (ip) etodolak ve karragenin (sp) solüsyonu (Inoue ve ark, 1991),

Grup 5 (özüt): 0.05 ml/kg (ip) kimyon özütü ve karragenin (sp) solüsyonu,

Grup 6 (özüt): 0.10 ml/kg (ip) kimyon özütü ve karragenin (sp) solüsyonu,

Grup 7 (özüt): 0.15 ml/kg (ip) kimyon özütü ve karragenin (sp) solüsyonu,

Çalışmaya başlamadan önce çalışma üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmaması için deney hayvanları, su alımı serbest olacak şekilde 12 saat süreyle aç bırakıldı. Çalışmadan bir saat önce yem alımına izin verildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm hayvanlar tartıldı, ağırlıklarına göre uygulanacak ilaç dozları hesaplanıp enjekte edildi. Uygulamadan bir saat sonra tüm hayvanların sağ-arka pençe volümü ölçülerek kaydedildi ve ardından aynı ayağa karragenin uygulandı. Bu uygulamadan itibaren üç saat geçtikten sonra (karragenin maksimum etkisini üçüncü saatte göstermektedir) aynı pençelerin hacimleri tekrar ölçülerek kaydedildi.

Elde edilen pençe volümleri arasındaki fark aşağıdaki formüle göre 100 üzerinden standardize edildi.

$$\% \text{ standart volüm değişimi} = 100 \times (\text{son ölçüm} - \text{ilk ölçüm}) / \text{ilk ölçüm}$$

Elde edilen sonuçlar (Kauadio ve ark, 2000)'ın kullandıkları formüle göre (aşağıda belirtilen) işlenerek her bir gruptaki % inhibisyon oranı elde edildi.

$$\%I = [(1-(dt/dc))] \times 100$$

% I: İnhibisyon yüzdesi.

dt: ilaç uygulanan gruptaki pençe volüm değişikliği.

dc: kontrol grubundaki pençe volüm değişikliği.

3.4. İstatistik Analiz

Elde edilen veriler “ortalama $\pm$ standart hata ortalaması” şeklinde ifade edildi. Çalışma gruplarının dağılımına “One-sample Kolmogorov-Smirnov testi” ile bakıldı. Bu teste göre $p>0.05$ sonucu grupların normal dağılım gösterdiği yönünde, $p<0.05$ sonucu ise normal dağılım göstermediği yönünde yorumlandı. Çalışma grupları birbirinden bağımsız oldukları ve çalışmada ikiden fazla grup kullanıldığı için tek yönlü varyans analizi istatistik yöntemi ile gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışma gruplarının normal dağılım gösterdiği yukarıda belirtilen testle anlaşıldığından varyans analizi için parametrik bir test olan “ANOVA istatistik yöntemi” uygulandı. Varyans analizi sonucu $p<0.05$ bulunan

gruPlarda anlamlılığa neden olan çalışma grubunu saptamak amacıyla post-hoc testler uygulandı. Grupların varyanslarının homojenitesine bakılarak $p < 0.05$ için post-hoc “Tamhane’s T2 testi”, $p > 0.05$ bulunan gruplar için de post-hoc “Tukey’s HSD” (Tukey’s honestly significance difference test) kullanıldı. Ortalama Etkin Doz (Medyan Effective Dose; ED₅₀) doğrusal olmayan regresyon analizi ile hesaplandı (Özdamar, 2001).

4. BULGULAR

4.1. Medyan Öldürücü (Letal) Doz (LD₅₀) Çalışması Sonuçları

Medyan öldürücü doz (LD₅₀) çalışması sonuçları Çizelge 1’de verildi. Buna göre *Carum carvi* L.’nin medyan öldürücü dozu (LD₅₀ dozu) 2.022 ml/kg (1.246-3.154 ml/kg) olarak saptandı.

Çizelge 1. *Carum carvi* L.’ye ait medyan öldürücü doz sonuçları.

Letal Doz	Doz (ml/kg)	Alt sınır (ml/kg)	Üst sınır (ml/kg)
LD ₁	0.565	0.056	1.010
LD ₁₀	1.002	0.252	1.513
LD ₅₀	2.022	1.246	3.154
LD ₉₀	4.083	2.740	14.785
LD ₉₉	7.241	4.130	65.748

4.2. Antienflamatuvar Aktivite Çalışması Sonuçları

Carum carvi L.’nin üç ayrı dozuyla birlikte kontrol ve referans gruplarından oluşturulan antienflamatuvar etki çalışmasının sonuçları Çizelge 2’de, karragenin uygulamasından üç saat sonra gelişen inflamasyon (% ml) Şekil 4’te ve üç ayrı doz *Carum carvi* L. uygulaması sonucu elde edilen doz-cevap eğrisi Şekil 5’te gösterildi.

Carum carvi L. uçucu yağ özütünün uygulanan bütün dozlarda SF kontrol grubuna göre anlamlı derecede antienflamatuvar etki gösterdiği, bu etkinin 0.05 ml/kg (% 27.56 inhibisyon) ve 0.10 ml/kg (% 42.94 inhibisyon) dozlarında ortaya çıktığı, ve en çok 0.15 ml/kg dozlarında ise (% 53.13 inhibisyon) antienflamatuvar etkinin daha güçlü olduğu saptandı. Ayrıca doz artırımla antienflamatuvar etkide artış olduğu gözlemlendi.

Birinci referans grup olarak çalışılan indometazinin kontrol grubuna göre daha anlamlı derecede antienflamatuvar etkinlik gösterdiği ve deneysel olarak oluşturulmuş inflamasyonu % 97.23 oranında geriletmediği, ikinci referans grup olarak çalışılan, etodolak’ın ise indometazin’e göre daha az etkili olduğu ve buna karşılık kontrol grubuna

göre anlamlı derecede antienflamatuvar etkinlik gösterdiği (% 36,56) inhibisyon gözlemlendi.

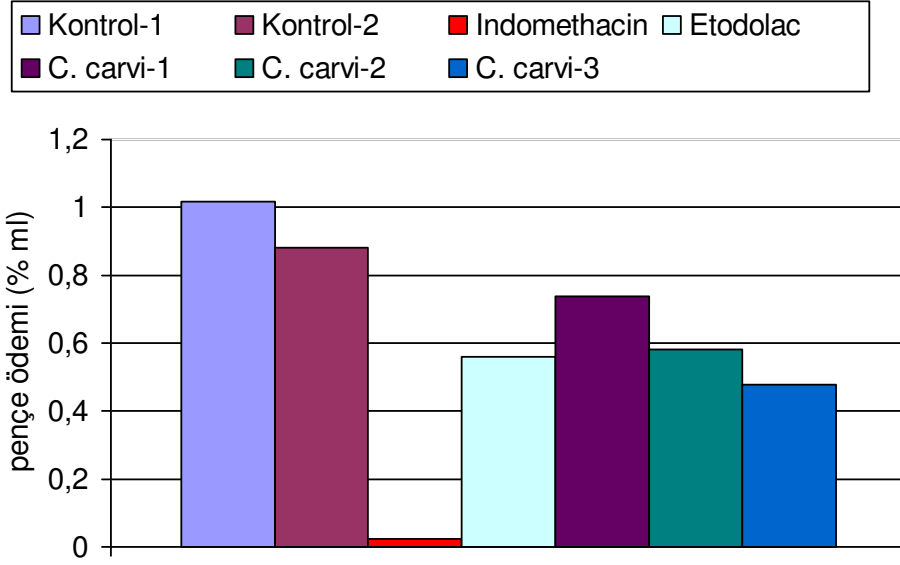
Çizelge 2. *Carum carvi* L.'nin antienflamatuvar etkinlik çalışması sonuçları.

Gruplar	Doz	Pençe ödemi (% ml)	İnhibisyon (%)
Kontrol 1 (serum fizyolojik)	0.1 ml	1.018 ± 0.093	-
Kontrol 2 (etil alkol)	0.1 ml	0.882 ± 0.105	-
İndometazin	3 mg/kg	^a 0.024 ± 0.062	97.23
Etodolak	50 mg/kg	^a 0.560 ± 0.040	36.56
<i>Carum carvi</i> L.	0.05 ml/kg	^a 0.738 ± 0.058	27.56
<i>Carum carvi</i> L.	0.10 ml/kg	^a 0.581 ± 0.011	42.94
<i>Carum carvi</i> L.	0.15 ml/kg	^a 0.477 ± 0.075	53.13
<i>F/p değeri</i>		13.823 / 0.000	

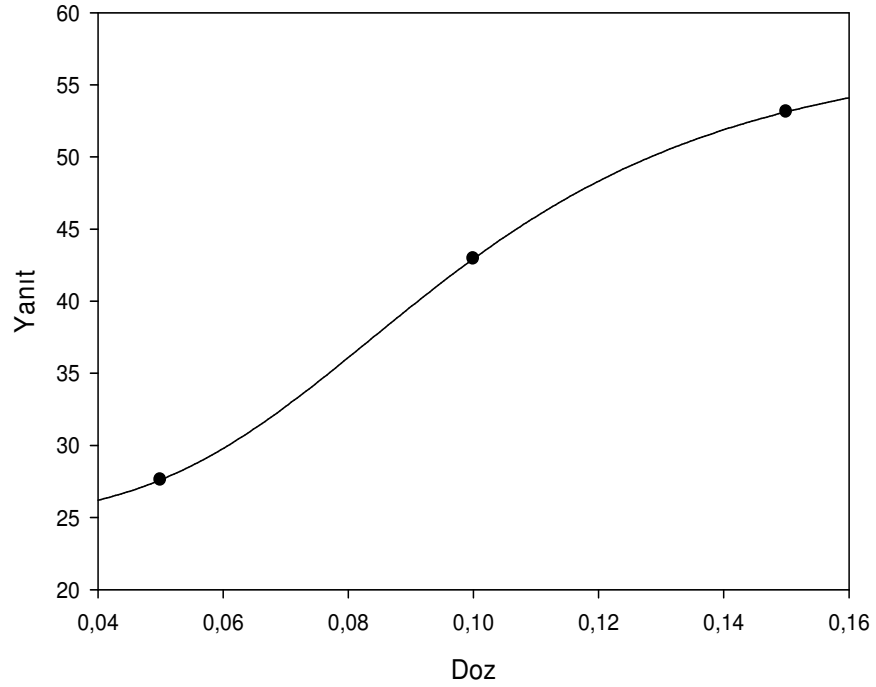
Veriler “Ortalama ± Ortalama Standart Hata” şeklinde ifade edilmiştir.

a : Kontrol grubu ile karşılaştırma (p< 0.05).

Carum carvi L. uçucu yağının 0.10 ve 0.15 ml/kg dozları kontrol grubuna (SF) göre anlamlı seviyede antienflamatuvar etkinlik göstermiştir (p<0.05). İndometazin ise *Carum carvi* L. uçucu yağının tüm dozlarına karşı istatistiksel olarak anlamlı derecede antienflamatuvar etkinlik gösterildi. Buna karşılık *Carum carvi* L.'nin. uçucu yağının tüm dozları etodolakla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. *Carum carvi* L. uçucu yağ özütünün sıçanlardaki antienflamatuvar medyan efektif dozu (ED₅₀ dozu) yaklaşık olarak 0.096 ml/kg olarak saptandı.



Şekil 4. Karragenin uygulamasından üç saat sonra gelişen inflamasyon volümü (% ml).



Şekil 5. *Carum carvi* L.'ye ait doz-yanıt eğrisi ($ED_{50}=0.096$ ml/kg).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Geleneksel halk hekimliğinde *Carum carvi* L.'nin gaz söktürücü, süt artırıcı, periyodik kanamaları geciktirici, kas ve eklem ağrılarını giderici (antienflamatuvar) amaçla kullanıldığı bildirilmiştir (Pamuk, 1998; Baytop, 1999). Literatür taramasında *Carum carvi* L.'nin sivrisineklere karşı larvisidal etkili (Pitasawwad ve ark., 2007), güçlü diüretik aktiviteye sahip (Lahlou ve ark., 2006), sıçanlarda 1,2-dimethylhydrazine (DMH) ile oluşturulmuş deneysel kolon kanserinde histolojik lezyonlar üzerinde ve ayrıca lipid peroksidasyonu üzerinde düzeltici etkili (Kamaleeswari ve ark., 2006), *Carum carvi* L. sulu ekstresinin normal ve hiperglisemik sıçanlarda kan-lipid seviyesini düşürücü (Lemhadri ve ark., 2006), *Helicobacter pylori* üzerinde 100 µg/ml düzeyinde minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerine sahip (Mahady ve ark., 2005), salyangozlar üzerinde mollusidal (*fassiola hepatica* hastalığında taşıyıcı olarak görev yapan vektörlerin yok edilmesi) aktiviteye sahip olduğu (Kumar ve Singh 2006), antibakteriyel aktivite gösterdiği (Iacobellis ve ark., 2005), streptozotosin ile (STZ) diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antihiperglisemik etkiye sahip olduğu (Eddouks ve ark., 2004), sıçanlarda indometazinle oluşturulmuş deneysel mide ülseri modelinde sitoprotektif aktiviteli (Khayyal ve ark., 2001), 32 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada konstipasyonu giderici (laksatif) etkili olduğu (Matev ve ark., 1981) bildirilmiştir. *Carum carvi* L. 'nin antienflamatuvar aktivite yönünden etkinliğine yönelik bir araştırmaya literatür taramalarında rastlanmamıştır.

Geleneksel halk hekimliğinde *Carum carvi* L.'nin kas ve eklem ağrılarını giderici (antienflamatuvar) olarak kullanıldığı daha önceden bildirilmişti (Pamuk, 1998; Baytop, 1999). *Carum carvi* L.'nin bu aktiviteye sahip olup olmadığı ve geleneksel halk tıbbındaki uygulamanın doğru bir uygulama olup olmadığını araştırmak için bu tez çalışması sıçanlar üzerinde yapıldı. Ayrıca *Carum carvi* L.'nin terapötik doz aralığını tahmin edebilmek ve toksik dozlarından kaçınmak için akut toksisite (letal doz düzeylerinin belirlenmesi) çalışması gerçekleştirildi.

Bu tez çalışmasında *Carum. carvi* L. uçucu yağının üç farklı dozu kullanıldı. Referans olarak indometazin ve etodolak gibi antienflamatuvar etkisi bilinen iki ayrı çalışma grubu oluşturuldu. İndometazin ve etodolak etil alkolde çözündüğü için ayrıca etil alkol kontrol grubu oluşturuldu.

Elde edilen sonuçlara göre *Carum carvi* L. uçucu yağının LD₅₀ (100 deney hayvanından 50'sini öldüren doz) dozunun 2.022 ml/kg olduğu saptandı. İn vivo ortamda (sıçanlar üzerinde) *Carum carvi* L. uçucu yağının orta derecede güçlü (etodolak gibi) antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu, bu etkinin doza bağlı bir şekilde arttığı, ED₅₀ (efektif doz 50) seviyesinin 0.096 ml/kg olduğu tespit edildi (Tablo 1-2, Şekil 5).

Antienflamatuvar aktiviteden sorumlu pek çok madde ve mekanizmadan söz edilmekle birlikte daha çok COX₁ ve COX₂ enzim inhibisyonu üzerinde durulmaktadır (Payan ve Katzung, 1995; Campbell ve Halushka 1996; Kayaalp, 2001). Bu tez çalışmasında *Carum carvi* L. uçucu yağının antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkinin hangi mekanizma veya mekanizmalarla olduğu üzerinde ayrıca çalışılmamıştır. Özellikle COX₁ ve COX₂ enzim inhibisyonu üzerinde ileri çalışmalar yapılarak *Carum carvi* L.'nin antienflamatuvar etki mekanizmasının aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Uçucu yağlar (volatile oils) bitkilerde oluşan, su buharıyla uçabilen, oda sıcaklığında çoğunlukla sıvı, genellikle renksiz veya açık sarı renkli, bulunduğu bitkiye özgü kuvvetli kokulu ve yakıcı lezzetli, çok sayıda kimyasal bileşenden oluşan doğal ürünlerdir. Görünüş olarak benzedikleri için “yağ” denilmektedir, yoksa sabit yağlarla ilgileri yoktur. Uçucu yağların kimyasal bileşimi oldukça karmaşıktır. Tipik ve ayırt edici koku özelliğini bazan tek bir bileşen vermektedir (karanfilde öjenol, tarçında sinamaldehit gibi). Uçucu yağlarda bulunan bileşenler dört gruba ayrılabilir: terpenler, aromatik bileşikler, azot ve kükürt içeren bileşikler ve düz zincirli hidrokarbonlar. *Carum carvi* L. uçucu yağında karvon (carvon) (%50-80, limonen (limonene) (% 10-50), karveol (carveol), dihidrokarvon (dihydrocarvon) ve dihidrokarveol (dihydrocarveol) bulunmaktadır (Akgül, 1993).

Bu tez çalışmasında *Carum carvi* L. uçucu yağının içerisinde bulunan bileşenlerden bir ya da birkaçı tarafından meydana getirilmiş olduğu düşünülebilir. Bu bağlamda yukarıda belirtilen bileşenlerle ilgili yapılan literatür taramasında sadece limonen molekülünün antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu diğer bileşenlerin (karvon, karveol, dihidrokarvon ve dihidrokarveol) antienflamatuvar aktivite yönünden araştırılmadığı saptanmıştır. Sever ve Özbek limonen molekülünün güçlü antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermişler ancak mekanizması hakkında bilgi vermemişlerdir (Sever ve Özbek, 2005).

Carum carvi L. uçucu yağının göstermiş olduğu antienflamatuvar etkiyi, içeriğinde bulunan limonen molekülüne bağlayabiliriz. Ancak bu durumda karvon, karveol, dihidrokarvon ve dihidrokarveol moleküllerinin olası antienflamatuvar aktivitesinin gözardı edilmemesi ve bu yönden ayrıca araştırılmaları gerektiği de düşünülmektedir.

ÖZET

Arslanargun M. Frenk kimyonu (*Carum carvi* L.) uçucu yağ özütünün letal doz düzeyleri ve antienflamatuvar aktivitesinin deney hayvanları üzerinde araştırılması, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2007.

Bu tez çalışması ile *Carum carvi* L'nin uçucu yağ özütünün deney hayvanları üzerinde, medyan letal dozu (LD₅₀) ve antienflamatuvar aktivite yönünden incelenmesi amaçlandı. Letal doz çalışmasında 48 adet fare, antienflamatuvar etki çalışması için 56 adet rat kullanıldı. *Carum. carvi* L. uçucu yağının LD₅₀ dozunun 2.022 ml/kg olduğu, 0.05 mg/kg % 27.56 inhibisyon, 0.10 mg/kg % 42.94 inhibisyon ve 0.15 mg/kg dozunda % 53 inhibisyon sağladığı bu durum, indometazine göre zayıf, etodolakla denk bir antienflamatuvar etkiye sahip olduğu (EC₅₀=0.096 ml/kg) gösterildi. Bundan sonraki çalışmalarda uçucu yağ içeriğini oluşturan karvon, karveol, dihidrokarvon ve dihidrokarveol bileşikleri antienflamatuvar aktivite yönünden ayrıca çalışılabilir. Etkili bulunan bileşik veya bileşikler, etkili olduğu önceden bildirilen limonen ile birlikte, etki mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Frenk kimyonu, uçucu yağ, antienflamatuvar aktivite, letal doz, fare, rat.

SUMMARY

Arslanargun M. The lethal dose levels of volatile oil extract of Frenk Cumin (*Carum carvi* L.) and the investigation of anti-inflammatory effect on laboratory animals. Masters Thesis, Division of Pharmacology, Health Sciences Institute of Yüzüncü Yıl University, Van, 2007.

In this study it was aimed to investigate aspects median lethal dose (LD₅₀) and anti-inflammatory activity of volatile oil by (*Carum carvi* L.). For this aim, 48 mice were used in lethal dose study and 56 rats were used for anti-inflammatory effect in study. The inhibition rates are 0.05 mg/kg, % 27.56, 0.10 mg/kg % 42.94, 0.15 mg/kg % 53.13 *Carum carvi* L. volatile oil and its LD₅₀ dose was found to be 2.022 mg/kg. It has been reported that the lethal dose of volatile oil of *Carum carvi* L. was 2.022 ml/kg which was less effective than indomethacine but co-equal to the anti-inflammatory effect of etodolac (ED₅₀=0.096 ml/kg). The compounds of volatile oil content carveol, dihydrocarvon and dihydrocarveol, will be studied in terms of their anti-inflammatory effects as well in the further researchs. The effective compound or compounds can be evaluated with liomonen, it is known as an efficacious compound, to alleviate their activity on this mechanism.

Key words: Frenk Cumin, volatile oil, anti-inflammatory effect, lethal dose, mice, rat.

KAYNAKLAR

- Akgül A (1993). Baharat Bilimi & Teknolojisi. Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları, No: 15 Ankara, 81-82.
- Amit SK, Kalgutkar and Zhiyang Z (2001). Discovery and Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Non-Ulserogenic, Anti-Inflammatory Drugs with Potential Utility as Anti-Cancer Agents. *Current Drug Targets*, 2: 79-106.
- Asımgil A (1997). Şifalı Bitkiler, Timaş Yayınları.
- Baydar SN (2006). Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi Cilt.1. Palme Yayıncılık 7-12.
- Baytop A (1983). Farmasötik Botanik. İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları, Dilek Matbaacılık, 1983, No: 36; 7.
- Baytop T (1999). Türkiye’de Bitkiler ile tedavi. 2. Baskı, Nobel Kitapevleri, 270.
- Beyazova M, Kutsal YG (2000). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2.Cilt, Güneş Kitap Evi 685-705.
- Campbell WB, Halushka PV (1996). Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factors. Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 601–616.
- Ceylan A. (1995). Tıbbi Bitkiler I. Tarla Bitkileri Bölümü, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No: 312 İzmir.
- Charles E, Argoff MD (2002). Pharmacology management of chornic pain. 3 (102)-23.
- Çubukçu B, Meriçli A, Mat A, Sarıyar G, Sütlüpnar N, Meriçli F (2002). Fitoterapi.İÜ Basımevi, İstanbul.
- Dökmeci İ (2000). Farmakoloji Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 394.
- Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB (2004). Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *J Ethnopharmacol.*, 94 (1):143-8.
- Erdemir AD (2002). Doğal İlaçlarla Geleneksel Tedaviler, Alfa/Aktüel Kitapevi, 53.

Gürün MS (2004). Bitkisel Tıp. ANKEM Derg 18 (2), 133-136.

Iacobellis NS, Lo Cantore P, Capasso F, Senatore F (2005). Antibacterial activity of *Cuminum cyminum* L. and *Carum carvi* L. essential oils. J Agric Food Chem. 53 (1) : 57-61.

Inoue K, Motonaga A, Nishimura T, Yokota M, Miki N, Fujisawa H, Ueda F, Shibata Y, Kimura K (1991). Mechanism of anti-inflammatory action of etodolac. *Arzneimittelforschung*, 41 (3): 235-239.

Joseph R, Dipalma MD, Richard G (1989). Basic Pharmacology in medicine. Second edition 14:219-234.

Kamaleeswari M, Nalini N (2006). Journal of Pharmacy and Pharmacology 58(8) 1121-1130.

Kauck G (<http://www.zum.de/setueber/lindman>).

Kayaalp SO (2000). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kitabı, 9. Baskı, 89:1513-1539.

Kayaalp SO (2001). Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler, 2. Baskı, Hacettepe – TAŞ, Ankara.

Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-el-Nasr M, Mahran LG, Kafafi YA, Okpanyi SN (2001). Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*, 51(7): 545-53.

Kouadio F, Kanko C, Juge M (2000). Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Phytother Res* 14: 635-637.

Kumar P, Singh DK (2006). Molluscicidal activity of *Ferula asafoetida*, *Syzygium aromaticum* and *Carum carvi* and their active components against the snail *Lymnaea acuminata*. *Chemosphere*, 63 (9): 1568-74.

Lahlou S, Tahraoui A, Israili Z, Lyoussi B (2007). Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. *J Ethnopharmacol*, 110 (3): 458-63.

- Lemhadri A, Hajji L, Michel JB, Eddouks M (2006). Cholesterol and triglycerides lowering activities of caraway fruits in normal and streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol, 106 (3): 321-6.
- Litchfield JT, Wilcoxon FWJ (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J Pharmac Exp Ther 96: 99-113.
- Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR (2005). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. Phytother Res, Nov; 19 (11): 988-91.
- Matev M, Chakurski I, Stefanov G, Koichev A, Angelov I (1981). Use of an herbal combination with laxative action on duodenal peptic ulcer and gastroduodenitis patients with a concomitant obstipation syndrome, Vutr Boles. 20 (6): 48-51.
- Nicander R, McMahon FG, and Ridolfo AS (1979). Non-steroidal Antiinflammatory Agents. Annu, Rev Pharmacol Toxicol., 19:469-490.
- Oktay Ş, Berkman K, Onat F, Gören Z (1998). Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 2.Baskı, 401-418.
- Oto G, (2007). Isırgan otu (*Urtica dioica* L.)’nun Dimetilbenzantrasen (DMBA) uygulanan Tavşanlarda Biokimyasal, Hematolojik Parametreler ve bazı Tümör Markırları Üzerine etkisi , Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi.
- Özdamar K (2001). Biostatistic by SPSS, 4th edition, 313-330, Kaan Kitabevi, Eskişehir, Turkey.
- Öztürk M, Özçelik H (1991). Doğu Anadolu’nun Faydalı Bitkileri. SİSKAV (Siirt İlim, Spor, Kültür ve Araştırma Vakfı) yayınları, Ankara.
- Pamuk A (1998). Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi, 1. baskı, Pamuk Yayıncılık ve Matbaacılık, İstanbul, Türkiye, 656.
- Payan DG and Katzung BG (1995). Basic & Clinical Pharmacology, 6th ed 536-542.

Pitasawat B, Champakaew D, Choochote W, Jitpakdi A, Chaithong U, Kanjanapothi D, Rattanachanpichai E, Tippawangkosol P, Riyong D, Tuetun B, Chaiyasit D (2007). Aromatic plant-derived essential oil: An alternative larvicide for mosquito control. *Fitoterapia* (baskıda).

Rimbau V, Cerdan C, Vila R (1999) . Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North-African countries (II). *Phytother Res* 13: 128-32.

Sever B ve Özbek H (2005). (R) - (+) - Limonene'in (C₁₀H₁₆) letal doz düzeyleri ile antienflamatuar aktivitesinin fare ve sıçanlar üzerinde araştırılması. *Türk Farmakoloji Derneği* 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi 28 Eylül-1 Ekim, P119.

Schoenfolder P (<http://www.pharmabotanik.de/schfld/sp-e.on.htm>).

Sui Z, Guan J, Ferro MP, McCoy K, Watcher M, Murray WV, Singer M, Steber M, Ritchie DM and Argentieri DC (2000). “ 1,3-Diarylcycloalkanopyrazoles and Diphenyl Hyrazides as Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2 ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10, 601-604.

Thome OW (http://www.awl.ch/heilpflanzen/carum_carvi/kuemmel.jpg).

Tanker M (1989). Halk ilaçları, bitki folkloru, attariye ve drog kavramları üzerinde karşılaştırmalı bir araştırma. *Kültür Bakanlığı Milli Folklor Araştırma Dairesi Yayınları*: 110, Seminer, Kongre Bildirileri Dizisi: 27, Türk Halk Hekimliği Sempozyumu Bildirileri, Kasım, Ankara.

<http://www.kultur.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx/Halkhekimligi/22.08.2006>

.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Van'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Van'da tamamladı. 2000 yılında Y.Y.Ü. Ziraat Fakültesi'nden mezun oldu. 2001 yılında Y.Y.Ü. Zootehni Bölümü'nde tezsiz yüksek lisansını tamamladı. 2004 yılında Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.