

BANU ÇİÇEK DEMİR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**“ECZANE VE AKTARLARDA SATILAN LAVANTA
ÇİÇEĞİ ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE FARMAKOPE
ÇALIŞMALARI”**

BANU ÇİÇEK DEMİR

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÇAĞLAYAN GÜRER**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANSI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı 9427130067 numaralı öğrencisi Banu Çiçek DEMİR tarafından Doç.Dr.Çağlayan GÜRER'in danışmanlığında hazırlanan "Eczane ve Aktarlarda Satılan Lavanta Çiçeği Örnekleri Üzerinde Farmakope Çalışmaları" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21/05/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof.Dr. Afiye MAT

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı**Jüri Danışman**Doç.Dr. Çağlayan GÜRER
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı**Jüri**Dr. Öğr. Üyesi Vildan SEYHAN
Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



BEYAN

iii

BEYAN

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

Banu Çiçek Demir



İTHAF

Beni dünyaya getirip bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama; kardeşime ve eşime ve aramıza henüz katılan kızımız İlke'ye ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans süresince her zaman yanımda olduğunu hissettiren tez danışmanım Doç. Dr. Çağlayan Gürer hocama ve gerek ders döneminde gerekse tez döneminde desteklerini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma;

Çok zorlandığım numune temini aşamasında eczane numunelerinin temininde bana destek olan değerli arkadaşım Ecz. Ayşe KARLIDAĞ'a;

Lisans öğrencilik günlerimin üzerinden yıllar geçmiş olması dolayısıyla acemilik çektiğim laboratuvar çalışmalarım sırasındaki desteğinden ötürü farmakognozi laboratuvar teknisyeni Recep Karaca'ya;

Bu süreci rahat geçirmemi sağlayan Sayın müdür yardımcım Ecz. Meltem ERGUN KALE'ye;

En çok da hem yüksek lisans süresince hem de hayatımın her anında hep yanımda olan ve bana tam destek sağlayan kıymetli eşim Ecz. Kasım DEMİR'e;

Çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23884

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİ
ÖZET	XİX
ABSTRACT.....	XX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bölüm	4
2.1.1. Sistematik Sınıflandırma.....	4
2.1.2. Lamiales	4
2.1.3. Lamiaceae (Labiatae).....	5
2.1.4. <i>Lavandula</i> L.	7
2.1.5. <i>Lavandula officinalis</i>	7
2.1.6. Lavantanın İsimlendirmesi (Gruenwald ve ark. 2007; Baytop 1999).....	8
2.1.7. Lavantanın Tarihi ve Etnofarmakolojik Bilgiler.....	9
2.1.8. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar.....	10
2.2. Fitokimyasal Bölüm.....	10
2.2.1. <i>Lavandula officinalis</i> Bitkisinin Kimyasal Bileşimi	10
2.2.1.1. Kimyasal Formüller – Elektronik kaynak - 12.....	21
2.2.2. Kullanım Şekli ve Dozajı.....	30
2.2.3. Özel Uyarı ve Kontrendikasyonlar	31
2.2.4. Yan Etkileri	31
2.2.5. Toksisitesi	32
2.2.6. İlaç Etkileşimleri	32
2.2.7. Biyolojik Aktivitesi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar	33

2.2.7.1. Nöroprotektif Aktivite.....	33
2.2.7.2. Serebral Ödem Varlığında Lavanta Yağının Aktivitesi	39
2.2.7.3. Beyin Kan Bariyer Permeabilitesi Üzerine Aktivitesi	42
2.2.7.4. Hafıza, Öğrenme ve Nosisepsiyon Üzerine Aktivitesi	43
2.2.7.5. Anksiyete, Sosyal İletişim ve Agresif Davranış Üzerine Aktivitesi	46
2.2.7.6. Pre-operatif Anksiyetede Aktivitesi	47
2.2.7.7. Anti-oksidan Aktivite.....	48
2.2.7.8. Anti-kanser Aktivite.....	49
2.2.7.9. Anti-mikrobiyal Aktivite.....	51
2.2.7.10. Anti-bakteriyel Aktivite	51
2.2.7.11. Anti-şiştozomiyazis Aktivite.....	53
2.2.7.12. Akarisit Aktivite.....	56
2.2.7.13. Anti-inflamatuar ve Analjezik Aktivite	58
2.2.7.14. Lokal Anestezik Aktivite	61
2.2.7.15. Dismenorede Aktivite	62
2.2.7.16. Premenstrüel Sendromda Aktivitesi.....	65
2.2.7.17. Lavanta Esansiyel Yağında Bulunan Majör Etkili Linalil Asetatın Düz Kas Gevşemesi Üzerine Etkisi	66
2.2.7.18. Serum Lipid Profili Üzerine Aktivitesi	68
2.2.7.19. Demans Üzerine Etkisi.....	71
2.2.7.20. Demanslı Hastalarda Aromaterapi Uygulamasının Ajitasyon Davranışlara Karşı Etkisi.....	79
2.2.7.21. Lavantanın Metanol ve Sulu Ekstrelerinin Sedatif ve Hipnotik Aktivitesi.....	81
2.2.7.22. Anti-epileptojenik Aktivite	83
2.2.7.23. Alerjik Reaksiyonda Aktivite.....	85
2.2.7.24. Anti-proliferatif Aktivite.....	89
2.2.7.25. Astımda Alerjik Reaksiyona Karşı.....	89
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	95
3.1. Gereç	95
3.2. Laboratuvar çalışmalarında faydalanan cihazlar	95
3.3. Analiz ve çalışmalarda kullanılan laboratuvar sarf malzemeleri ve gereçler	97
3.4. Yöntem.....	97
3.4.1. Drogun tanımlanması:.....	97

3.4.1.1. A. Makroskobik Tanımlama	97
3.4.1.2. B. Mikroskobik Tanımlama	97
3.4.2. İnce tabaka kromatografisi : (Avr. Farm. 7.0 - 2.2.27'ye göre).....	98
3.4.3. Yabancı Madde Aranması: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.2'ye göre).....	98
3.4.4. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt-1'e göre (1986))	99
3.4.5. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.4.16'ya göre).....	99
3.4.6. Esansiyel Yağların Tanımlanması: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.12'ye göre)	99
4. BULGULAR.....	100
4.1. Drogun Tanımlanması	100
4.1.1. A. Makroskobik Tanımlama	100
4.1.2. B. Mikroskobik Tanımlama	100
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK):	111
4.3. Yabancı Madde Aranması:	114
4.4. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt 1'e göre (1986)).....	114
4.5. Toplam Kül Miktar Tayini:.....	115
4.6. Esansiyel Yağların Tanımlanması:	116
5. TARTIŞMA	118
KAYNAKLAR	125
HAM VERİLER	141
FORMLAR	142
ETİK KURUL KARARI	143
PATENT HAKKI İZNİ	144
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	145
ÖZGEÇMİŞ	146

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Lavantanın GC-MS analizi sonucu içeriği - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den..	10
Tablo 2-2: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik çalışması sonuçları - Bakhsha ve ark. (2014)'den.....	11
Tablo 2-3: Lavanta esansiyel yağı içerik çalışması sonucu - Afsharypuor ve Azarbayejany (2006)'dan	11
Tablo 2-4: Lavanta esansiyel yağı içerik çalışması sonucu bileşik türüne göre - - Afsharypuor ve Azarbayejany (2006)'dan	12
Tablo 2-5: <i>L. angustifolia</i> varyetelerinde esansiyel yağ içerik çalışması- Adaszynska-Skwirzynska (2014)'den	13
Tablo 2-6: İki varyetede yapılan içerik çalışmasının bileşik türleri cinsinden sonuçları - Adaszynska-Skwirzynska (2014)'den	14
Tablo 2-7: Lavantanın HPLC analizindeki fenolik madde konsantrasyonları - Turgut ve ark. (2017)'den.....	14
Tablo 2-8: Lavantanın esansiyel yağı GC-MS analizi sonuçları - Turgut ve ark. (2017)'den.....	15
Tablo 2-9: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik analizi sonuçları - Hajhashemi ve ark. (2003)'den.....	16
Tablo 2-10: İki farklı şekilde yetiştirilen lavantaların esansiyel yağlarında yapılan içerik çalışması sonuçları - Kırimer ve ark. (2017)'den	18
Tablo 2-11: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik çalışması - Mantovani ve ark. (2013)'den.....	21
Tablo 2-12: Gruplarda lavanta ekstresi ile oluşan gözlenen ölü hücre oranları. - Büyükokuroğlu ve ark. (2003)'den.....	34
Tablo 2-13: Nörolojik hasar skorları ve iskemik alan yüzdeleri – Wang ve ark. (2012)'den.....	35
Tablo 2-14: Lavanta yağı uygulamasının anti-oksidatif belirteçlere etkisi - Wang ve ark. (2012)'den.....	36
Tablo 2-15: <i>L. angustifolia</i> varyetelerine ait esansiyel yağların anti-bakteriyel aktiviteleri - Adaszyńska-Skwirzyńska1 ve ark. (2014)'den.....	52

Tablo 2-16: Lavanta esansiyel yağı, linalol ve karışımın akarisit etkileri – Perrucci ve ark. (1996)’dan.....	56
Tablo 2-17: Lavanta esansiyel yağı, linalol ve karışımın ED ₅₀ ve ED ₉₀ değerleri– Perrucci ve ark. (1996)’dan	57
Tablo 2-18: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının formalin ile indüksiyon testinde etkinlikleri - Hajhashemi ve ark. (2003)’den.....	58
Tablo 2-19: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının asetik asit ile indüksiyon testinde etkinlikleri – Hajhashemi ve ark. (2003)’den	59
Tablo 2-20: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının karragen ile indüksiyon testinde etkinlikleri – Hajhashemi ve ark. (2003)’den	60
Tablo 2-21: Lavanta yağı inhalasyonunun dismenore şikayetlerinde etkinliği - Dehkordi ve ark. (2014)’den.....	64
Tablo 2-22: Lavanta inhalasyonunun dismenore ile bağlantılı kanama miktarına etkisi - Dehkordi ve ark. (2014)’den.....	65
Tablo 2-23: Lavanta ve plasebo uygulamalarının ajitasyon davranışlara etkisi - Lin ve ark. (2007)’den.....	80
Tablo 2-24: Lavanta ve plasebo uygulamalarının çeşitli davranışsal bozukluklara etkisi - Lin ve ark. (2007)’den	80
Tablo 2-25: Lavanta ekstresinin epileptik belirteçlere etkisi – Rahmati ve ark. (2013)’den.....	85
Tablo 2-26: Lavanta yağının topikal ve intradermal uygulama sonuçları – Kim ve Cho (1999)’dan	88
Tablo 2-27: Lavanta yağının anti-DNP IgE indüksiyonlu TNF-α salımı – Kim ve Cho (1999)’dan	88
Tablo 2-28: Antiproliferatif aktivite sonuçları – Cherng J-M. ve ark. (2007)’den.....	89
Tablo 2-29: Lavanta yağının peribronşiyal ve perivasküler dokulardaki inflamatuvar hücre akümülyasyonuna etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den.....	92
Tablo 2-30: Lavanta yağının serum IGE seviyelerine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den.....	92
Tablo 2-31: Lavanta yağının mukus hücre hiperplazisine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den.....	92
Tablo 2-32: Lavanta yağının bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki sitokin seviyelerine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den.....	93

Tablo 3-1: Drogların kodlama ve satın alınma bilgileri	95
Tablo 3-2: Çalışmalarda kullanılan cihazların marka ve modelleri ile bulundukları laboratuvarlar	96
Tablo 4-1: Su Miktar Tayini Sonuçları.....	114
Tablo 4-2: Kül Miktar Tayini Sonuçları	115
Tablo 4-3: Esansiyel Yağ Miktar Tayini Sonuçları	116



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Lamiaceae çiçeği yapısı oluşturan 4 nuks – Tanker ve ark. (2007)’den.....	6
Şekil 2-2: Linalol	22
Şekil 2-3: Linalil asetat	22
Şekil 2-4: Lavandulil asetat	23
Şekil 2-5: Limonen	23
Şekil 2-6: 1,8-sineol / ökaliptol	24
Şekil 2-7: Karvakrol.....	24
Şekil 2-8: β -karyofillen.....	25
Şekil 2-9: Kafur	25
Şekil 2-10: Terpeneol	26
Şekil 2-11: Nerol.....	26
Şekil 2-12: α -pinen	27
Şekil 2-13: Bornil asetat	27
Şekil 2-14: Karyofillen oksit.....	28
Şekil 2-15: Geraniol.....	28
Şekil 2-16: Kafeik asit	29
Şekil 2-17: Rozmarinik asit	29
Şekil 2-18: Karşılaştırmalı iskemik doku görselleri - Wang ve ark. (2012)’den.....	35
Şekil 2-19: Lavantanın konsantrasyona bağlı yumurta gelişim inhibisyonu – Mantovani ve ark. (2013)’den.....	54
Şekil 2-20: Lavanta ekstresinin serum lipid değerleri üzerine etkisi - Rabiei ve ark. (2014)’den.....	69
Şekil 2-21: Lavanta ekstresinin serum TG, HDL ve LDL değerleri üzerine etkisi - Rabiei ve ark. (2014)’den	70
Şekil 2-22: Lavanta esansiyel yağının SOD değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den.....	73
Şekil 2-23: Lavanta esansiyel yağının GP _x değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den.....	74
Şekil 2-24: Lavanta esansiyel yağının CAT değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den.....	74

Şekil 2-25: Lavanta esansiyel yağının MDA değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den.....	75
Şekil 2-26: Lavanta esansiyel yağının GSH değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den.....	75
Şekil 2-27: Farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)’den.....	77
Şekil 2-28: Kontrol grubu farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)’den.....	78
Şekil 2-29: Alzheimer grubu farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)’den.....	78
Şekil 2-30: Lavanta yağının Comp. 48/80 indüksiyonlu kulak kabarmasına etkisi – Kim ve Cho (1999)’dan	87
Şekil 2-31: Lavanta yağı – histamin inhibisyon etkisi – Kim ve Cho (1999)’dan ...	88
Şekil 2-32: Lavanta yağının havayolu aşırı duyarlılığına etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den.....	91
Şekil 4-1: Mikroskopik analiz için hazırlanmış droglar	101
Şekil 4-2: E-1: Örtü tüyü ve polen.....	102
Şekil 4-3: E-1: Polen.....	102
Şekil 4-4: E-2: Uçucu yağ.....	103
Şekil 4-5: E-2: Polen ve örtü tüyü	103
Şekil 4-6: E-2: Örtü tüyü ve parenkima.....	104
Şekil 4-7: A-1: Polen	104
Şekil 4-8: A-1: Örtü tüyü	105
Şekil 4-9: A-2: Lamiaceae tipi salgı tüyü	105
Şekil 4-10: A-2: Örtü tüyü	106
Şekil 4-11: A-2: Polen	106
Şekil 4-12: A-3: Uçucu yağ	107
Şekil 4-13: A-3: Polen ve örtü tüyleri.....	107
Şekil 4-14: A-3: Lamiaceae tipi salgı tüyü	108
Şekil 4-15: A-4: Polen ve salgı tüyü	108
Şekil 4-16: A-4: Örtü tüyü	109
Şekil 4-17: A-4: Lamiaceae tipi salgı tüyü	109
Şekil 4-18: A-5: Lamiaceae tipi salgı tüyü	110

Şekil 4-19: A-5: Örtü tüyü ve uçucu yağ.....	110
Şekil 4-20: UV ışık altında İTK plağı.....	112
Şekil 4-21: Gün ışığında 1. denemede elde edilen İTK plağı.....	112
Şekil 4-22: Gün ışığında 2. denemede elde edilen İTK plağı.....	113
Şekil 4-23: Günışığında 3. denemede elde edilen İTK plağı.....	113



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- GC-MS: Gas Chromatography Mass Spectrometry (Gaz kromatografisi kütle spektrometresi)
- BR: Blue River (Mavi Nehir Lavantası)
- EP: Elegant Purple (Zarif Mor Lavanta)
- HPLC: High pressure liquid chromatography (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
- LD₅₀: Lethal dose (Medyan/%50 ölümcül doz)
- IC₅₀: Half maximal inhibitory concentration (Medyan inhibisyon konsantrasyonu)
- EC₅₀: Half maximal effective concentration (Medyan efektif konsantrasyon)
- ED₅₀: Median effective dose (Medyan etkin doz)
- ED₉₀: %90 effective dose (%90 efektif doz)
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- ROS: Reactive oxygen species (reaktif oksijen parçacıkları)
- MDA: Malonaldehit
- GSH: Glutasyon
- GSSG: Glutasyon disülfid
- SOD: Süperoksid dismutaz
- CAT: Katalaz
- GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
- TTC: 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (2,3,5-trifeniltetrazolyum klorid)
- SH-SY5Y: İnsan nöroblastoma hücresi
- iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
- nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
- eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz
- SNP: Sodyum nitroprussit
- NO: Nitrik oksit
- DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

- COX-2: Siklooksijenaz-2
- LPS: Lipopolisakkarit
- I κ B- α : Nükleer faktör kappa B inhibitörü alfa
- NF- κ B: Nükleer faktör kappa B
- PGE₂: Prostaglandin E₂
- IL-4/5/6/13: İnterlökin-4/5/6/13
- TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa
- VEGF: Vascular endotelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)
- TAC: Toplam antioksidan kapasite
- HepG2: İnsan hepatom hücre sırası
- FRAP: Ferric-reducing antioxidant power (ferrik-azaltıcı antioksidan güç)
- Bax/BCL-2: Pro/anti-apoptotik protein
- MCAO: Middle Cerebral Artery Occlusion (orta serebral arter tıkanma cerrahisi)
- Rpm: Revolutions per minute (dakikada gerçekleşen dönüş)
- ALT: Alanin amino transferaz
- AST: Aspartat amino transferaz
- cAMP: Siklik adenozin monofosfat
- PMS: premenstrüel sendrom
- EKG: Elektrokardiyogram grafisi
- HRV: Heart rate variations analyse (Kalp hızı değişken analizi)
- PGI₂: Prostatiklin
- EDHF: Endothelium derived hyperpolarising factor (Endotelyum kaynaklı hiperpolarizan faktör)
- LDL: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli protein)
- HDL: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
- NFTs: Nörofibriler yumaklar
- AFP: Amiloid prekürsör protein
- A β : Beta amiloid
- AChE: Asetilkolinesteraz

- GABA: Gama amino bütirik asit
- ATP: Adenozin trifosfat
- Anti-DNP-IgE: Anti-dinitrofenil-immünglobulin-E
- DNP-HSA: Dinitrofenil-insan serum albümini
- TH2: T-helper-2
- GATA3: GATA bağlayıcı protein-3
- mRNA: Messenger RNA (Mesajcı ribonükleik asit)
- PAS: Periodic-acid Schiff
- İTK: İnce Tabaka Kromatografisi



ÖZET

Demir, B.Ç. (2019). Eczane Ve Aktarlarda Satılan Lavanta Çiçeği Örnekleri Üzerinde Farmakope Çalışmaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognosi ABD. Fitoterapi Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Lavandula angustifolia Mill. (*L. officinalis* Chaix) (lavanta) bitkisinin bilimsel çalışmalarla da kanıtlanmış olan özellikle santral sinir sistemi üzerine gözlenen aktiviteleri ile benzer amaçlarla kullanılan sentetik ilaçların yan etki ve tolerans gelişimi gibi ortaya çıkabilecek negatif etkileri nedeniyle tedavi edici olarak kullanımı halk arasında sıkça görülmektedir. Bu geleneksel kullanım yetersiz ve/veya yanlış bilgiler nedeniyle, bitkinin gerek toplanma gerek saklanma ve gerekse satış sırasında uygun koşulların sağlanmaması sonucunda kullanım esnasında istenmeyen etki görülmesi veya istenen etkisinin ortaya çıkmaması gibi durumlara yol açmaktadır. Bitkinin ülkemizde satışı aktar ve eczanelerden yapıldığı düşünülerek güvenilirliklerinin tespiti amacıyla buralardan alınan örnekler üzerinde Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre uygunluk testleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar; laboratuvar çalışmaları ile elde edilen veri, tablo ve fotoğraflarla desteklenerek sunulmuştur.

Bununla birlikte lavantanın bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış biyolojik aktiviteleri ile ilgili yerli ve yabancı birçok makale ve bilimsel kaynak incelenmiş ve taranan literatürden edinilen verilerden konu ile ilgili derleme yapılmıştır. Özellikle santral sinir sistemi bileşenleri üzerine ve premenstrüel sendrom ile dismenore durumunda şikayetleri giderici aktivitesi gözlenen bitkinin ayrıca anksiyete giderici etkinliği özellikle dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Lavanta, *Lavandula angustifolia*, Avrupa Farmakopesi, Santral sinir sistemi, Premenstrüel sendrom

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23884

ABSTRACT

Demir, B.Ç. (2006). Pharmacopoeia Studies on Flores Lavandulae sold in Pharmacies and Herbalists. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacognosy. Master Thesis. İstanbul.

The activities proved by scientific studies especially on the central nervous system and the possibility of negative effects like side effects and tolerance development of the synthetic drugs that are using for treatment makes *Lavandula angustifolia* Mill. (*L. officinalis* Chaix) (Lavender) a useful treatment agent in folk medicine. But this conventional usage causes many unwanted effects or not to get the desired effects because of the insufficient or wrong knowledge about the drug and because of not providing the appropriate conditions when harvesting, storing and selling to the customers.

In our country the selling of the herbal drugs like *Lavandula officinalis* are made by from pharmacies and from pharmacies and mostly herbalists. As we know that some tests about their reliability according to European Pharmacopoeia 7.0 are studied on the samples bought from there. Results are supported with datas, tables and photos gathered from laboratory studies which are made for the lavenders reliability.

Also many national and international articles and scientific sources about the scientifically proven activities of Lavender are analysed and a compilation made with the datas gathered from the literature. Especially the activities on the central nervous system components, on the elimination of the complaints in premenstrual syndrom and dysmenorrhea and anti-anxiety activities are the ones foreground.

Key Words: Lavender, *Lavandula angustifolia*, European Pharmacopoeia, Central nervous system, Premenstruel syndrom

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 23884

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aromaterapide kullanımı bulunan esansiyel yağların tarihten gelen kullanım tecrübeleri, kullanılan bitki hakkında yapılmış ampirik deneyler olarak düşünülebilir. Yine bu bitkilerden elde edilen esansların kullanımı da gerek eski zamanlarda gerekse günümüzde dini ritüellerde sıkça rastlanılmaktadır. Geçmişte aromaterapi daha çok kronik ağrı, depresyon, kognitif bozukluklar ile endişe uykusuzluk gibi stres kaynaklı durumlarda kullanım bulurken artık santral sinir sistemi üzerine sedatif, anti-depresan ve anksiyolitik gibi etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Lamiaceae familyasına ait olan *Lavandula* cinsinin 39 türü bulunmakta olup büyük bölümü Akdeniz havzasında yetişmektedir. Bu türler arasında 3 tür özellikle ticari olarak önemli olup bunlar *Lavandula angustifolia* Mill. (*Lavandula officinalis* Chaix.), *Lavandula intermedia* Emereic ex Loisel (*Lavandula hybrida* L.) ve *Lavandula spica* (*Lavandula latifolia* Medik.) olarak ön plana çıkmaktadır. Bunlardan en yüksek oranda esansiyel yağ içeren *Lavandula intermedia* türüdür. Lavantanın esansiyel ve aromatik yağları ile yapılan ticaret hacmi yıllık 50 milyon doları bulmaktadır (Guenther ve ark. 1948; Kara ve Baydar 2013; Kara 2011; Baydar 2007, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284; Boelens 1995, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284, Beetham ve Entwistle 1982, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284).

Farmakolojik olarak ve sanayide kullanımı ile oldukça önemli yer tutan lavanta esansiyel yağında bulunan en önemli bileşikler linalol, sineol ve linalil asetatıdır. Hatta linalil asetat'tan lavanta yağının kalitesini belirlemede faydalanılmaktadır. Buhar distilasyonu ile ekstraksiyonda linalol ve linalil asetat en çok elde edilen bileşikler olurken etanoldeki ekstraksiyon ile ayrıca fenolik bileşikler de elde edilmektedir. Bu bileşikler sayesinde lavantanın anti-oksidan ve anti-bakteriyel etki gösterdiği söylenebilmektedir (Hui ve ark. 2010; Venskutonis ve ark. 1997, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284; Tanker ve ark. 2007; Rabiei ve ark. 2014).

Lavanta güçlü aromatik bir bitki olup migren, epilepsi, romatizma, sinirsel rahatsızlıklar gibi durumlarda da halk arasında tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Duke 1989; Evans 1989, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Leung and Foster 1996, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003). Bunun dışında özellikle esansiyel yağının çalışmalarla kanıtlanmış diğer bazı aktiviteleri de bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak anti-

konvülsan, sedatif, spazmolitik, lokal anestezi ve mast hücre degranülasyon inhibitörü gibi gösterdiği etkiler sayılabilir (Kim ve Cho 1999; Ghelardini ve ark. 1999; Leung and Foster 1996, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Hohmann et al., 1999; Lis-Balchin and Hart,1999).

Tezin konusu olan *Lavandula angustifolia* (*L. officinalis*) Türkiye’de piyasada çiçek droğu olarak ayrıca bitkiden elde edilen esansiyel yağı olarak bulunabilmektedir. Esansiyel yağı temizlik ve parfümeri sanayinde kullanım bulan bitki, medikal kullanımı ile de öne çıkmaktadır. Ülkemizde genellikle tıbbi olarak da kanıtlanan etkileri nedeniyle çiçek droğunun çay olarak; esansiyel yağının da inhalasyon yolu ile tüketimi oldukça yaygındır.

Lavandula angustifolia (*L. officinalis*) nöroprotektif aktivitesi, hafıza ve öğrenme üzerine pozitif etkisi, çeşitli anksiyete türlerinde anti-anksiyolitik aktivitesi, premenstrüel sendrom ve dismenore semptomlarını azaltıcı etkisi, demans hastalığının seyrine olan olumlu etkisi, serum lipid profili üzerine olan olumlu etkisi, anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar ve anti-karsinojenik aktiviteleri sebebiyle yaygın kullanım alanı bulmaktadır ve çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.

Fitoterapötik etkisi ile bilinen birçok droğ gibi lavanta çiçeğı droğunun da başka bitkilerle karıştırılması ve/veya katıştırma yapılma olasılığı oldukça kuvvetlidir. Ayrıca saklama koşullarından kaynaklanan bozulma ve aktivite azalması ya da yanlış aktivite gözlenme olasılığı olması nedeniyle bu tez çalışması kapsamında eczane ve aktarlardan temin edilen lavanta çiçeğı droğ örneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı ve farmakopeye uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Lavantanın (*Lavandula officinalis*) Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında yer alan makroskobik ve mikroskobik tanımlama, ince tabaka kromatografisi, su miktar tayini, kül miktar tayini ve esansiyel yağların tespiti analizleri gerçekleştirilmiştir (European Pharmacopoeia 7.0, 2011). Bu analizlerin yapılması ile elde edilen bulgular Avrupa Farmakopesi verileriyle karşılaştırılarak örneklerin belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı belirlenmiştir.

Ayrıca bitki hakkında literatür taraması yapılarak ve bilimsel araştırmalar derlenerek lavantanın botanik özellikleri, fitokimyasal yapısı, aktiviteleri, kullanım şekli ve biyolojik aktivite çalışmaları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Sistematik Sınıflandırma

Tez konusu olan *Lavandula officinalis* bitkisi, Lamiaceae familyasına tabidir. Bitkinin sistematikteki yeri şu şekilde gösterilebilir (Elektronik kaynak – 1; Elektronik kaynak – 2; Elektronik kaynak – 3):

- Alem : Plantae (Bitkiler)
- Alt Alem : Viridiplantae (Yeşil bitkiler)
- Üst Bölüm: Embryophyta / Spermatophyta (Tohumlu bitkiler)
- Bölüm: Magnoliophyta / Angiospermae (Kapalı tohumlular)
- Sınıf: Magnoliopsida / Dikotiledon (Çift çenekliler)
- Takım/Takson: Lamiales
- Familya: Lamiaceae
- Cins: *Lavandula* L.
- Tür : *Lavandula officinalis*

2.1.2. Lamiales

24 familya, 1059 cins ve 23800'den fazla tür bulunmaktadır (Elektronik kaynak – 4). Dahilindeki başlıca familyalar şunlardır (Elektronik kaynak – 5; Elektronik Kaynak – 6):

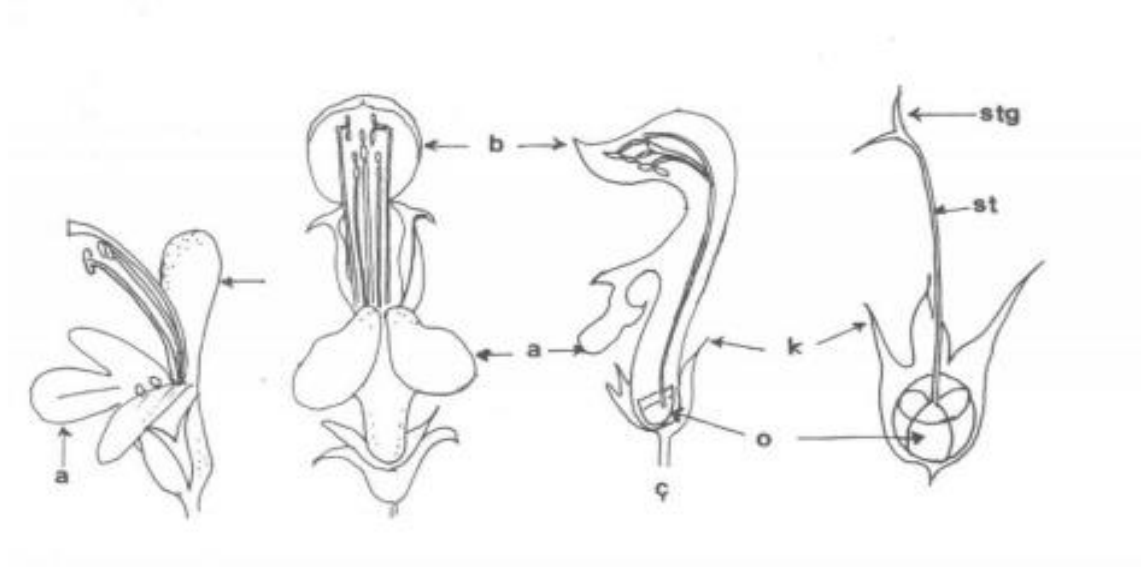
- Acanthaceae
- Bignoniaceae
- Buddlejaceae
- Byblidaceae
- Calceolariaceae
- Carlemanniaceae
- Cyclocheilaceae

- Gesneriaceae
- Lamiaceae
- Lentibulariaceae
- Martyniaceae
- Myoporaceae
- Oleaceae
- Orobanchaceae
- Paulowniaceae
- Pedaliaceae
- Phrymaceae
- Plantaginaceae
- Plocospermataceae
- Schlegeliaceae
- Scrophulariaceae
- Stilbaceae
- Tetrachondraceae
- Verbenaceae

2.1.3. Lamiaceae (Labiatae)

Bu familya bitkileri başlıca Akdeniz havzasında yaygındır. 236 tür ve 7000 cins üyeli olup Lamiales takımının en geniş familyasıdır. Esans ve koku faydaları ile medikal amaçlarla sıklıkla kullanıldığından dünya genelinde yayılışı ve kültürle üretimi vardır. Otsu bitki veya çalı formundadır, salgı tüyleri taşır ve uçucu yağ içermektedir. Familya için karakteristik özelliklerin başlıcaları, gövdede 4 köşeli yapraklar çoğu zaman basit, bazen parçalı ve dekusat dizilişlidir; çiçekler her nodusta vertisillastrum durumundadır; zigomorf ve bilabiattır; uçucu yağ, sapı tek, başı 8 hücreli ve pul şeklindeki Labiatae tipi salgı tüylerindedir. Hermafrodit olan çiçeklerde kaliks 5 loblu kalıcı, bazen bilabiat; korolla bilabiat, üst dudak bazen eksiktir. Stamen 4 tane, çoğu

zaman didinamdır; bazen 2 stamen bulunmaktadır. Ovaryum 2 karpelden meydana gelmiş, 4 gözlü ve üst durumludur, her gözde 1 övül bulunur; stilus ginobaziktir. Meyva 4 nukstan meydana gelen bir şizokarpıtır (Şekil 2-1). Yeryüzünde 200 kadar cins ve 3200 tür ile temsil edilen bu familyanın 45 cins ve 550 kadar türü yurdumuzda yetişmektedir. Birçoğundan eczacılıkta ve parfümeride yararlanılmaktadır. Bazı türlerde stamenler 4 tane ve filamentleri eşit boyda, bazısı didinamdır; bazı türlerde ise 2 stamen bulunmaktadır (Elektronik kaynak – 7; Tanker ve ark. 2007).



Şekil 2-1: Lamiaceae çiçeği yapısı oluşturan 4 nuk – Tanker ve ark. (2007)'den

a)Alt labellum, b)Üst labellum, c)Çiçeğin boyuna kesiti, k)Kaliks, o)Ovaryum, st)Stilus, stg)Stigma

Başlıca üyeleri şunlardır (Elektronik kaynak – 7; Tanker ve ark. 2007):

- *Mentha* türleri
- *Lavandula* türleri
- *Melissa officinalis*
- *Thymus* türleri
- *Teucrium* türleri
- *Salvia* türleri
- *Sideritis* türleri
- *Rosmarinus officinalis*
- *Leonurus cardiaca*

- *Ocimum basilicum*
- *Pogostemon patchouli*
- *Hyssopus officinalis*
- *Origanum* türleri
- *Nepeta cataria*
- *Stachys officinalis*
- *Prunella vulgaris*

2.1.4. *Lavandula* L.

Lavandula (lavanta) türlerinde kaliks ve korolla tüp şeklinde, korolla tepede 5 lobludur. Stamen sayısı 4 olup filamentleri kısadır. *Lavandula officinalis* (*Lavandula angustifolia*), yurdumuzda doğal olarak yetişmeyen, yaprakları dar, korollanın üst dudağı 2 loblu ve düz olan çalı formunda bir kültür bitkisidir.

Çiçekleri - Flores *Lavandulae* T.K. (Lavanta çiçeği) ve bu çiçeklerden su buharı distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, *Oleum Lavandulae* T.K. (Lavanta esansı) koku vermek için parfümeride ve kozmetikte çokça kullanılmaktadır. Bu uçucu yağ linalol ve linalil asetat içermektedir. *Lavandula spica*'dan da bir uçucu yağ elde edilir; *L. officinalis* türünden farklı olarak kafur ve ökaliptol oranı daha yüksektir. Bu uçucu yağ da parfümeride kullanılmaktadır. *Lavandula cariensis*, daha çok Güneybatı Anadolu'da kurak tepelerde yetişen 30-40 cm boyunda ve çalı formunda bir bitkidir. 2-5 cm boyunda ve uzun saplı olan çiçek durumunun tepesinde mor renkli, verimsiz brakteler bulunmaktadır. *Lavandula stoechas* (karabaş), Batı ve Güney Anadolu yanında Trakya'da da yetişen 40-50 cm boyunda bir çalıdır. *Lavandula cariensis*'e çok benzese de çiçek durumunun sapı çok kısadır (0,5-2,5 cm) veya yoktur; daha az, %0,8-0,9 kadar yağ içerir; türün uçucu yağı olan %23-29 kadar kafur içermektedir (Tanker ve ark. 2007).

2.1.5. *Lavandula officinalis*

Ülkemizde lavanta olarak bilinen bitkinin latince ismi *Lavandula angustifolia* Mill. olup bu tür ülkemizde doğal olarak yetişmediğinden kültürü yapılmaktadır. Ülkemizde yetişen tür *Lavandula stoechas* L.'dir. İran'da da bu isimle bilinmektedir (Omidbaigi 2000).

Lavantanın ülkemizde Ege ve Akdeniz'e kıyı ve yakın şehirlerde yayılışı görülmektedir. Ormanlık alanlarda, makiliklerde, kireç taşı veya granit yamaçlarda,

kumluklarda ve yol kenarları gibi geniş bir alanda bol güneşli ve kuru zeminlerde (Baranzadeh 2002) yetişmektedir. Doğal alanı olan Kuzey Akdeniz dışında ABD, Rusya, Bulgaristan ve Güney Avrupa’da kültürü yapılan bir bitkidir (Demirezer 2011).

Halk arasında kullanımı yaygın olan lavanta, ağrı kesici, anti-septik, yara iyi edici, yatıştırıcı, balgam söktürücü olarak, idrar yolu enfeksiyonlarında ve deri hastalıklarında kullanım bulmaktadır (Baytop 1999). Sanayide de tuvalet ve banyo ürünleri ile parfüm katkısı olarak kullanılmaktadır (Evans ve ark. 2009).

Lavandula stoechas, 45 cm ve daha uzun olabilen, tüylü, çalı formunda bir bitkidir. Üst yaprakları eliptik ile dar eliptik arası, mızrak şeklinde, lanseolat 14 – 40 x 1,5 mm büyüklüğünde, biraz aşağıya doğru kıvrılmış, huni şeklinde çok sayıda küçük yaprak bulunmaktadır. Spikası pedunküllü, 1,5 - 4,5 cm büyüklüğünde, oblong oval arası şekilli, yoğun aralıksızdır. Fertil brakteleri 4 – 7 x 2 - 8 mm büyüklüğünde, rombik-kordat şekilli ve tüylüdür. Üstteki brakteleri mor veya beyaz, 7 - 30 x 2 - 8 mm obovat veya dar oblong, koltuklarında çiçeksizdir. Vertisillatları 6 - 10 çiçeklidir. Kaliks 4 - 6 mm, 13 damarlı, üst dişi mahmuz şeklinde, enine oblong, tam veya biraz loblu, saplı eklenti 0,5 x 1 - 2 mm büyüklüğündedir. Korolla siyahımsı mor 5 - 8,5 mm uzunluğundadır. Mart ve haziran ayları arasında çiçeklenme göstermektedir. Türkiye florasında *Lavandula stoechas* ve *Lavandula cariensis* adlı iki alt türü bulunmaktadır (Demirezer 2011). Meyveleri parlak kahverengi ve cevizimsidir (Gruenwald ve ark. 2007).

Lavandula angustifolia ise 35 cm’e kadar uzunlukta, çıplak pedunkülleri; dar, aralıklı, spikaların altında uzak, tek vertisillatları; tamamen benzer braktelerine rağmen koltuklarında meyve veren, püskülsüz çiçekleri; ekli obkordat şeklinde, belirsiz kaliksi; 10-12 mm mor korollası ile *Lavandula stoechas* türünden farklılık gösterir (Demirezer 2011).

Ülkemizde genel olarak gri-yeşil yapraklı ve çiçekli dönemlerinde mor çiçekli olarak görülmektedir. Spesifik hoş bir kokusu bulunmaktadır. Çamursuz kuru toprakta yetişir. Kayalık topraklarda da yetişir. Tohum ile veya uygun şekilde kesilip yetiştirilmesi yapılabilir (Elektronik kaynak-8; Elektronik kaynak-9).

2.1.6. Lavantanın İsimlendirmesi (Gruenwald ve ark. 2007; Baytop 1999)

Lavandula angustifolia bitkisinin sinonimleri şunlardır:

- *Lavandula officinalis* Chaix
- *Lavandula spica* Loisel

- *Lavandula vera* DC
- *Lavandula vulgaris* Lam.

Diğer dillerdeki isimlendirmeler şunlardır:

- İngilizce: English Lavender, Lavender, Lavendula, Lavandin
- Fransızca: Lavande
- Almanca: Lavendel
- İspanyolca: Lavanda

2.1.7. Lavantanın Tarihi ve Etnofarmakolojik Bilgiler

Romalıların bitkiyi banyo sularına kattıkları ve bitkinin isminin Latince “yıkama” anlamına gelen “lavare” kelimesinden geldiği düşünülmektedir. Fas’ta “el khazma” olarak bilinen *Lavandula vera*, Kuzey Afrika’da kabile kadınları tarafından kocalarından kötü muamele görmekten korunmak için kullanılmıştır. Eski Mısır’da lavanta yağına batırılmış keten ile mumyalama sırasında ve ayrıca günümüzdeki kullanımı gibi parfüm ve koku amaçlı kullanımı da bulunmaktadır (Elektronik kaynak-9; Elektronik kaynak-10; Green ve Keville 2009, Kaynak: Elektronik kaynak-11). Geleneksel Uygur tıbbında doğal tedavi ajanı olarak inme benzeri nörodisfonksiyon rahatsızlıklarında resusitatif tedavi amacıyla kullanılmıştır (Wang ve ark. 2012). Lavanta tentürünün 200 yıldan uzun süredir İngiliz Farmakopesi’nde baş ağrısı ve kas spazmında kullanımı görülmektedir (Keville 1996, Kaynak: Elektronik kaynak-11). Yunan tıbbı’nda ilk çağlarda Dioscorides, lavantanın tıbbi faydalarından bahsederken Orta Çağ’da karşı cinsi etkileme amacıyla afrodizyak olarak kullanımı görülmektedir (Elektronik kaynak-10). Spiritüel kullanımı da bulunan lavantanın sevgi, koruma ve arınmayı temsil ettiği ve doğum ritüellerinde yakılarak barış ve sakinlik getirdiği; yaz dönümü ritüellerinde ise yakılarak tanrı ve tanrıçalara adandığı bilinmektedir (Elektronik kaynak-9).

İbn-i Sina’nın El-Kanun fi’l-Tıb (Canon) adlı kitabında ve Razi’nin El-Hevi (Liber Continens) adlı eserinde de bahsi geçmektedir (Ebn-e Sina 1988, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Nafisy 1989, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Razi 1990, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Zargari 1990, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003).

2.1.8. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

- Avrupa Farmakopesi
- İngiliz Farmakopesi
- Alman Komisyon E Farmakopesi
- WHO Monografları
- Fransız Farmakopesi
- Amerikan Botanik Konseyi
- Fransız Farmakopesi

2.2. Fitokimyasal Bölüm

2.2.1. *Lavandula officinalis* Bitkisinin Kimyasal Bileşimi

Fitokimyasal çalışmalara göre linalol ve linalil asetat gibi monoterpen ve seskiterpenler, luteolin gibi flavonoidler, ursolik asit gibi triterpenoidler ve kumarin ve umbelliferon gibi kumarinler *Lavandula officinalis* bitkisinin toprak üstü kısımlarındaki ana bileşiklerdir (Hajhashemi ve ark. 2003; Rabiei ve ark. 2014).

Yapılan bir çalışmada GC-MS (Gas Chromatography Mass Spectrometry / Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi) analizinde lavanta esansiyel yağının ana bileşenleri yüzde olarak Tablo 2.1'deki şekilde tespit edilmiştir (Ueno-Iioa ve ark. 2014):

Tablo 2-1: Lavantanın GC-MS analizi sonucu içeriği - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den

İçerik	Miktarı (%)
Linalil asetat	31,78
Linalol	25,56
cis-β-osimen	4,89
β-karyofillen	4,78
Lavandulil asetat	4,7
terpinen-4-ol	4,03
cis-β-farnesen	3,7

trans-β-osimen	2,77
Diğer bileşikler	<2

Diğer bir çalışmada toplam bileşiğin %97,3'ünü oluşturan 28 bileşik saptanırken en belirgin olanları Tablo 2.2'de gösterilmiştir (Bakhsha ve ark. 2014).

Tablo 2-2: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik çalışması sonuçları - Bakhsha ve ark. (2014)'den

İçerik	Miktarı (%)
karvakrol	26.2
limonen	19.6
1,8-sineol	11.8
terpinen-4-ol	7.6
spatulenol	4.9
a-pinen	4.2
p-simen	4.2
karyofillen oksit	2.7
terpinolen	2.6

Lavanta esansiyel yağı ile yapılan bir içerik analizi çalışmasında aşağıdaki Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'deki sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli çalışmalardaki oranların farklı olması lavantanın yetiştirildiği yerin toprak ve sıcaklık, yağış ve gündüz süresi uzunluğu gibi iklim farklılıklarından kaynaklanmaktadır (Afsharypuor ve Azarbayejany 2006).

Tablo 2-3: Lavanta esansiyel yağı içerik çalışması sonucu - Afsharypuor ve Azarbayejany (2006)'dan

İçerik	Bulunma Oranı %
1,8-Sineol	18,5

Linalol	34,1
Kafur	10,2
Borneol	14,5
Terpinen-4-ol	4,5
α-Terpineol	2,2
Linalil asetat	3,7
Timol	0,9
Karyofillen oksit	0,5
α-Chamigren	0,5
(Z)-β-Farnesen	2,2
α-Bisabolol	3

Tablo 2-4: Lavanta esansiyel yağı içerik çalışması sonucu bileşik türüne göre - - Afsharypuor ve Azarbayejany (2006)'dan

İçerik	Bulunma Oranı %
Oksijen içerikli monoterpenoitler	88,6
Seskiterpen hidrokarbonlar	2,7
Oksijen içerikli seskiterpenoitler	3,5
Toplam	94,8

Polonya'da yetişen *Lavandula angustifolia* türünün iki ayrı varyetesinin ((mavi nehir (BR) ve zarif mor (EP)) yapraklı dallarından elde edilen esansiyel yağlar gaz kromatografisi ile incelenmiş ve toplam flavonoit miktarı ile seskiterpenik asit içerik miktarı (valerenik asit ve asetoksivalerenik asit) hesaplanmıştır. İçerik incelemesinde toplam 42 adet bileşik saptanmış olup esansiyel yağdaki çoğunluk grup olan monoterpenoitler %48,9 - %49,1 oranında saptanmıştır. Monoterpenlerin %10,8'i EP varyetesinde oluşurken %14'ü BR varyetesinde oluşmuştur. Monoterpenlerin yanısıra toplam seskiterpen yüzdesi %11,7 - %14,5 oranında hesaplanırken seskiterpenoitler %8 - %8,7 olarak hesaplanmıştır (Adaszynska-Skwirzynska ve ark. 2014). Değerler Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2-5: *L. angustifolia* varyetelerinde esansiyel yağ içerik çalışması- Adaszynska-Skwirzynska (2014)'den

Bileşik Adı	BR içeriği %	EP içeriği %
β-Pinen	3,54	3,62
<i>o</i>-Simen	1,53	1,21
<i>p</i>-Simen	2,94	2,24
Limonen	2,25	0,83
Ökalyptol	6,19	3,66
trans Linalol oksit	1,65	1,90
cis Linalol oksit	1,48	1,64
Linalol	4,90	5,76
Pinokarveol	*	2,31
Kafur	2,58	2,52
Borneol	13,84	12,43
<i>p</i>-Simen-8-ol	1,83	2,26
Kripton	3,66	*
Mirtenal	2,23	1,44
Mirtenol	*	1,43
Ökarvon	2,02	*
Borneol asetat	1,05	0,74
Geraniol	0,83	1,28
Lavandulol asetat	1,37	*
Geraniol asetat	4,01	4,11
α-Santalen	2,63	2,35
δ-Cadinen	2,00	2,84
Karyofillen oksit	7,98	8,68
Epibisiklo seskifellandren	6,82	8,26
Toplam Saptanan %	87,96	84,31

Her iki varyetede esansiyel yağ miktarı BR örneğinde %0,45 iken EP örneğinde %0,60 olmuştur. Yapılan başka bir çalışmada çiçeklerdeki esansiyel yağın ana maddesi olan linalol miktarı BR varyetesinde %18,6 iken EP varyetesinde %22,4 olmuştur. Ayrıca çiçekteki esansiyel yağda borneol, β -pinene ve ökaliptol'e rastlanmazken karyofillen oksit ve epi-bisiklo seskifellandren çok düşük miktarda tespit edilmiştir.

Tespit edilen kimyasal etkili anti-bakteriyel bileşik olan α -santalene %2,6 - %2,3 oranında olurken Japonya'da anestezi ve sinek kovucu olarak kullanılan borneol de tespit edilmiştir. Toplam flavonoid içeriği her iki türde Tablo 2.6'da gösterildiği gibi birbirine yakın hesaplanmıştır (Adaszynska-Skwirzynska ve ark. 2014).

Tablo 2-6: İki varyetede yapılan içerik çalışmasının bileşik türleri cinsinden sonuçları - Adaszynska-Skwirzynska (2014)'den

Varyete	Seskiterpen asitler (mg/100 g)		Total flavonoid içeriği (mg/100 g)	
	Valerenik Asit	Asetoksivalerenik Asit	Yaprak sapları	Çiçekler
BR	1,08	45,9	352 $\pm$ 131	91 $\pm$ 34
EP	0,81	14	341 $\pm$ 127	86 $\pm$ 32

Burdur İli Örtülü İlçesi'nden toplanan kurutulmuş lavanta çiçeklerinin HPLC ve GC-MS analizleri yapılmıştır. HPLC analizinde birçok fenolik bileşik gösterilirken en yüksek oranda bulunanlar sırası ile kafeik asit, rosmarinik asit ve 4-hidroksibenzoik asit olmuştur. Toplam belirlenen 11 adet fenolik bileşiğin konsantrasyonları alttaki Tablo 2.7'de görülmektedir (Turgut ve ark. 2017).

Tablo 2-7: Lavantanın HPLC analizindeki fenolik madde konsantrasyonları - Turgut ve ark. (2017)'den

	Fenolik Bileşik	Konsantrasyon (μ g/g)
1	Kafeik asit	15,2
2	4-dihidroksibenzoik asit	10,7
3	Rosmarinik asit	10,13
4	Apigenin	7,8

5	Klorojenik asit	7,41
6	p-Kumarik asit	5,03
7	3,4-dihidroksibenzoik asit	3,37
8	Sinamik asit	0,98
9	Vanilik asit	0,67
10	Ferulik asit	0,18
11	Gallik asit	0,14

GC-MS analizinde ise 31 bileşik tespit edilirken linalol %42,215 ve linalil asetat %23,116 ile en yüksek oranda saptanan bileşikler olmuştur. Detaylı ölçüm sonuçları alttaki Tablo 2.8’de gösterilmiştir (Turgut ve ark. 2017).

Tablo 2-8: Lavantanın esansiyel yağı GC-MS analizi sonuçları - Turgut ve ark. (2017)’den

	Bileşik	Konsantrasyon %
1	Linalol	42,215
2	Linalil asetat	23,116
3	α -terpineol	4,912
4	Karyofillen oksit	4,5
5	Nerol	4,229
6	Borneol	3,394
7	Geraniol	2,975
8	Sikloheksanon	2,053
9	Butanoik asit hekzil ester	1,323
10	Simen	0,955
11	Trans karyofillen	0,935
12	Geranil asetat	0,935
13	1,8 sineol	0,677
14	Linalol oksit	0,592
15	β -mirsen	0,341

16	Farnesen	0,28
17	Asetik asit hekzil ester	0,257
18	Limonen	0,234
19	Hekzil -2-metil butanoat	0,231
20	n-hekzil izobutirat	0,228
21	Neril asetat	0,211
22	1-okten 3 il asetat	0,193
23	3-oktanon	0,163
24	α –terpinolen	0,156
25	3-oktail asetat	0,089
26	3-oktanol	0,071
27	Kamfen	0,046
28	1-hekzen	0,033
29	α -pinen	0,028
30	β -pinen	0,019
31	α -terpinen	0,007

Bir başka çalışmada yapraklardan %1,1 oranında soluk sarımsı spesifik kokulu lavanta esansiyel yağı elde edilmiştir.Yağın %99,1'ini oluşturan 21 bileşik altaki Tablo 2.9'daki gibi olmuştur (Hajhashemi ve ark. 2003).

Tablo 2-9: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik analizi sonuçları - Hajhashemi ve ark. (2003)'den

Bileşiğin Adı	Oranı (%)
Alfa-tujen	0,1
Alfa-pinen	3,6
Alfa-fensen	0.5
Kamfen	0.5
Beta-pinen	2,3

Delta-3-careen	2,1
1,8-Sineol	65.4
trans-Beta-osimen	0.1
Gamma-terpinen	0.2
Terpinolen	0.3
Linalol	0.4
Kafur	9,5
Borneol	11,5
Lavandulol	0.2
4-Terpineol	0.5
Alfa-terpineol	0.6
Linalil asetat	0.6
Bornil asetat	0.2
Beta-karyofillen	0.1
cis-Beta-farnesen	0.2
Germakren-D	0.2

Lavantanın sahada yetiştirilen ve mikropropagasyon ile in-vitro ortamda çoğaltılan türlerinin uçucu yağlarının hem hidro hem de mikrodistilasyon ile incelendiği çalışmada mikropropagasyon ile elde edilen ürünün hidrodistilasyonu sonucu en çok gözlenen bileşikler linalol (22,1%), lavandulil asetat (15,3%) ve linalil asetat (14,7%) olurken mikrodistilasyon sonucu en çok gözlenen bileşikler aynı bileşikler olmuş, ancak linalol (14,6%), lavandulil asetat (12,8%) ve linalilasetat (4,7%) olarak farklı oranlarda elde edilmiştir. Sahadan elde edilen ürünlerin hidro ve mikrodistilasyonları sonucu ise en çok gözlenen bileşikler T-kadinol (9,3%), borneol (14%) ve 3-karen (8,6%) olmuştur. Sonuçlara göre mikropropagasyon ile elde edilen ürünler orijinal lavanta değerlerine oldukça yakın olarak tespit edilmiştir (Tablo 2.10) (Kırimer ve ark. 2017).

Tablo 2-10: İki farklı şekilde yetiştirilen lavantaların esansiyel yağlarında yapılan içerik çalışması sonuçları - Kırimer ve ark. (2017)’den

Bileşiğin Adı	Saha Ürününün Hidrodistilasyonu %	Mikroçoğaltım Ürününün Hidrodistilasyonu %	Saha Ürününün Mikrodistilasyonu %	Mikroçoğaltım Ürününün Mikrorodistilasyonu %
Tricyclene	0,2	0,3	–	–
α -Pinene	4,0	5,5	–	–
α -Thujene	0,8	1,0	–	–
α -Fenchene	0,1	0,2	–	–
Camphene	3,3	4,5	–	2,1
β -Pinene	5,0	6,3	–	0,4
Sabinene	0,9	1,1	–	–
δ -3-Carene	8,7	8,6	–	–
Myrcene	1,3	1,1	0,8	0,6
α -Phellandrene	0,8	1,3	–	–
<i>o</i> -Cymene	0,2	0,2	–	–
α -Terpinene	0,2	0,2	–	–
Limonene	4,0	3,7	0,4	2,6
1,8-Cineole	5,9	5,8	–	3,1
(Z)- β -Ocimene	0,1	0,1	3,5	1,1
μ -Terpinene	0,3	0,3	–	–
3-Octanone	–	–	1,2	0,6
(E)- β -Ocimene	0,5	0,5	10,4	3,9
<i>m</i> -Cymene	1,0	1,1	–	–
<i>p</i> -Cymene	2,3	2,5	0,2	1,6
Hexyl acetate	–	–	0,8	0,4
Isoterpinolene	0,6	0,5	–	–
Terpinolene	0,3	0,2	–	–
3-Oktil asetat	–	–	0,3	–
Perillen	0,1	–	–	–

<i>trans</i> -Linalol oksit (Furanoid)	–	–	–	0,6
1-Okten-3-ol	0,2	0,2	–	–
<i>cis</i> -1,2-Limonen epolsit	0,1	0,1	–	–
<i>trans</i> -Sabinen hidrat	0,2	0,2	–	–
<i>cis</i> -Linalol oksit (Furanoid)	–	–	–	0,4
1-Oktil asetat	–	–	1,6	–
Kafur	1,3	2,3	–	1,5
Linalol	0,3	0,3	22,1	14,6
<i>cis</i> -Sabinen hidrat	0,1	–	–	–
Linalil asetat	–	–	14,7	4,7
α -Santalen	1,4	1,3	–	–
Bornil format	0,6	0,6	–	0,5
Bornil asetat	0,5	0,9	–	0,7
Terpinen-4-ol	0,6	0,5	–	–
β -Karyofillen	2,9	2,4	5,1	1,2
Lavandulil asetat	1,0	1,3	15,3	12,8
Kadina-3,5-dien	0,6	0,4	–	–
(Z)- β -Farnesen	–	–	1,4	–
<i>trans</i> -Pinokarveol	0,4	0,6	–	–
Lavandulol	0,4	0,6	1,6	1,5
Kripton	0,5	1,0	–	3,9
μ -Muurolen	5,9	4,0	–	–
α -Terpineol	0,1	0,2	2,1	1,9
Borneol	8,7	14,0	0,8	7,4
Bisikloseskifellandren	0,3	0,4	–	–
Neril asetat	–	–	0,8	1,0
Karvon	0,2	0,2	–	0,9
Geranil asetat	–	–	1,6	1,4
μ -Kadinen	–	–	1,7	2,3

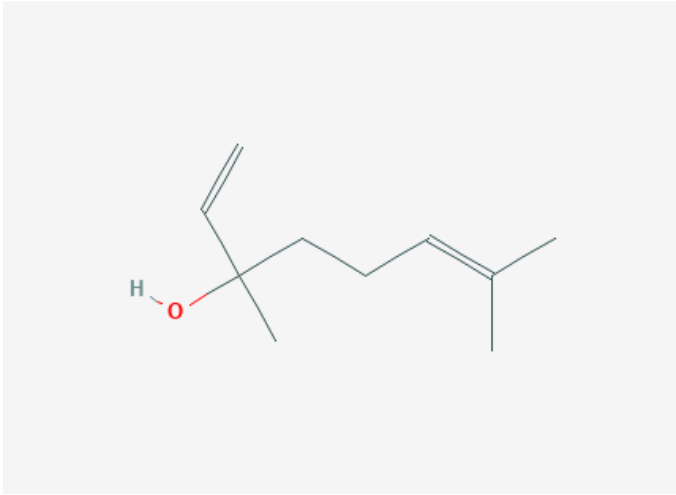
Kümin aldehit	0,5	0,3	–	1,9
Nerol	–	–	0,4	–
trans-Karveol	0,1	0,4	–	–
Kalamenen	0,4	0,4	–	–
m-Cymen-8-ol	0,3	1,3	–	–
Geraniol	–	–	1,4	1,7
p-Simen-8-ol	0,2	0,8	–	0,7
İzokaryofillen oksit	0,4	0,4	–	–
Karyofillen oksit	4,3	3,8	0,5	3,4
Humulen epoksit-II	0,1	0,1	–	–
Kubenol	1,3	0,8	0,6	1,0
Kümin alkol	0,1	0,2	–	0,7
Hekzahidrofarneşil asetat	–	–	–	0,5
T-Kadinol	16,9	9,3	9,6	11,1
α –Bisabolol	0,4	–	–	–
Kadina-4,10(15)-dien-3-on	0,8	0,4	–	–
Toplam Monoterpen Hidrokarbonlar	40,5	45,0	15,3	15,4
Oksijenlenmiş Monoterpenler	15,7	24,8	60,8	54,9
Seskiterpen Hidrokarbonlar	11,5	8,9	8,2	3,5
Oksijenlenmiş Seskiterpenler	24,2	14,8	10,7	15,5
Diğer	0,8	1,2	3,9	5,4
Toplam	92,7	94,7	98,9	94,7

Yapılan bir diğer çalışmada anti-şiştomiyazis aktivite, toksisite ve içerik incelemesi birlikte tamamlanmış ve içerik çalışmasının sonuçları şu şekilde olmuştur (Tablo 2.11) (Mantovani ve ark. 2013):

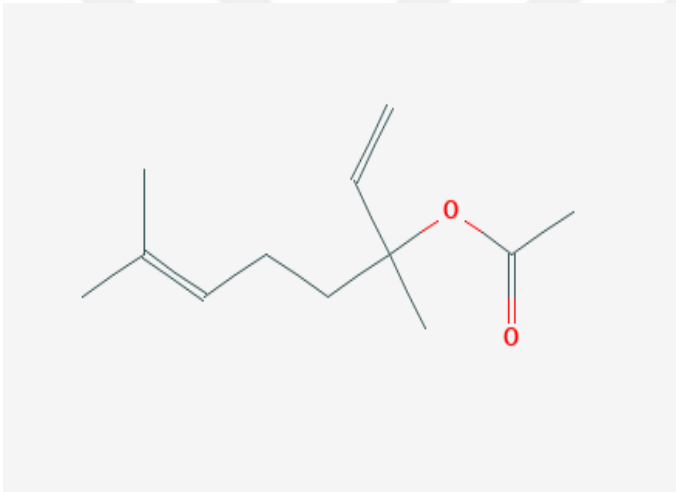
Tablo 2-11: Lavanta esansiyel yağında yapılan içerik çalışması - Mantovani ve ark. (2013)'den

Bileşiğin Adı	Bulunma Oranı (%)
Borneol	22,4
<i>epi</i> - α -uuurolol	13,4
α -Bisabolol	13,1
Prekosen I	13
Ökalyptol	7,9
Karyofillen oksit	4,5
Kafur	3,5
β -felandren	3,4
β -karyofillen	3,2
γ -Kadinen	2,9
Öjenol	2
α -Terpineol	1,2
β -Pinen	1,1
Kripton	1
3-Karen	0,9
4-Terpineol	0,9
α -Bisabolol oksit	0,9
β -Bisabolen	0,8
α -Pinen	0,7
Mirsen	0,7
Karotol	0,7
Kamfen	0,5
Mirtenol	0,4
Karvon	0,4

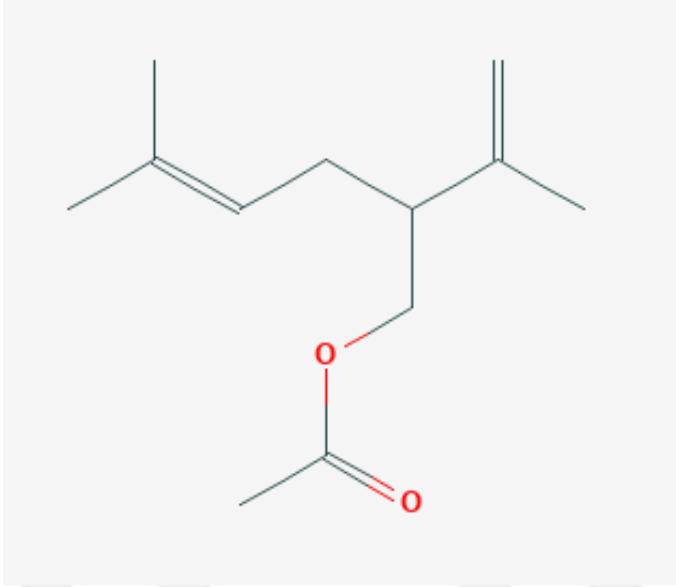
2.2.1.1. Kimyasal Formüller – Elektronik kaynak - 12



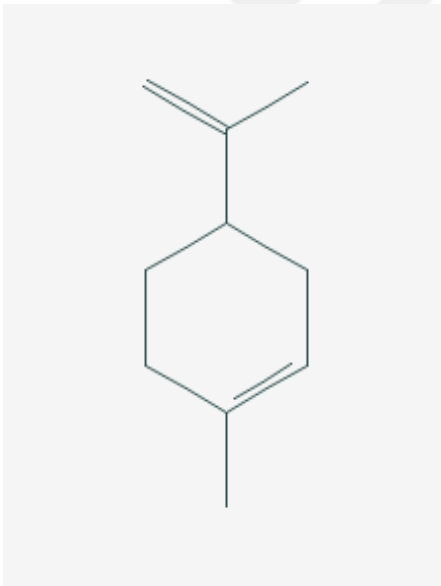
Şekil 2-2: Linalol



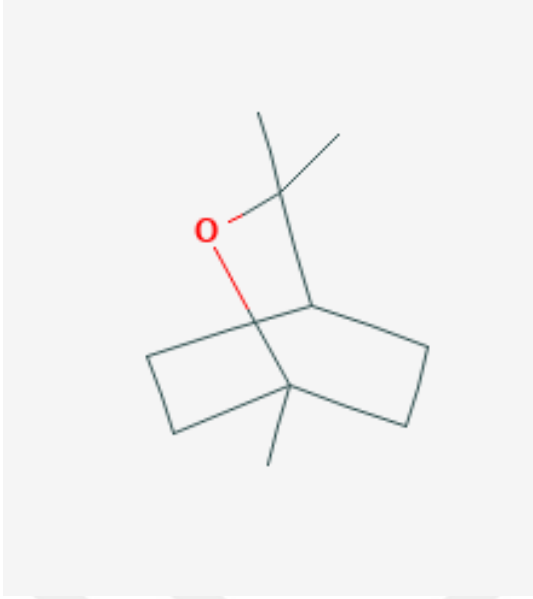
Şekil 2-3: Linalil asetat



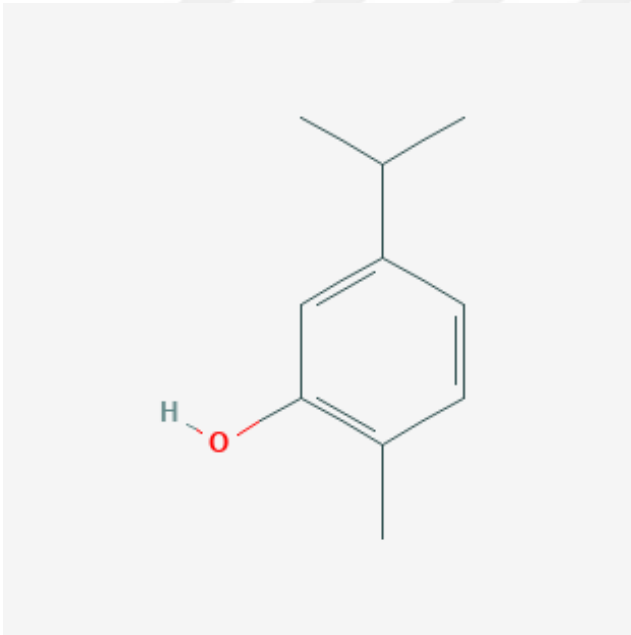
Şekil 2-4: Lavandulil asetat



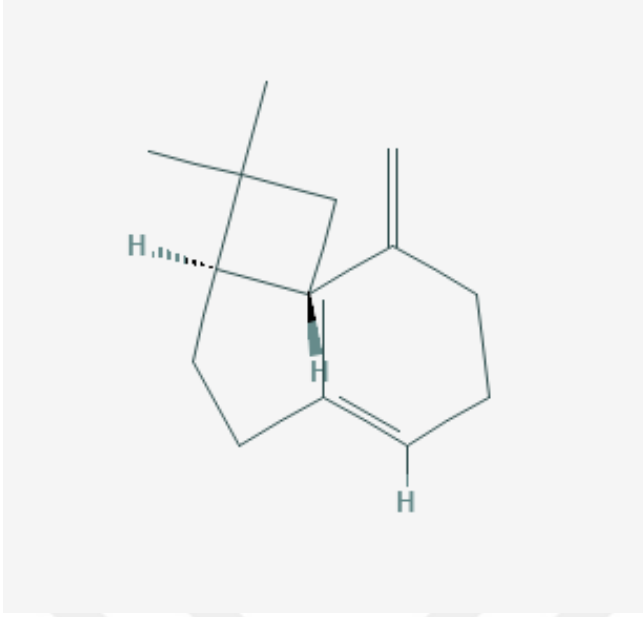
Şekil 2-5: Limonen



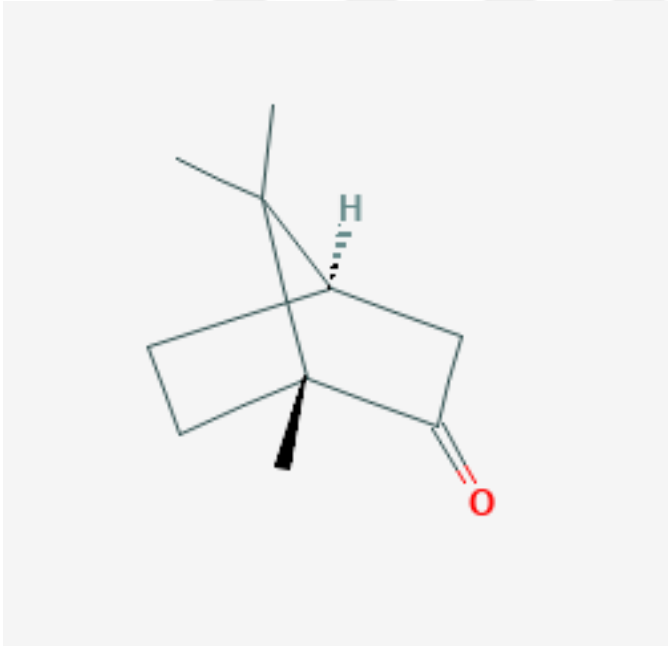
Şekil 2-6: 1,8-sineol / ökaliptol



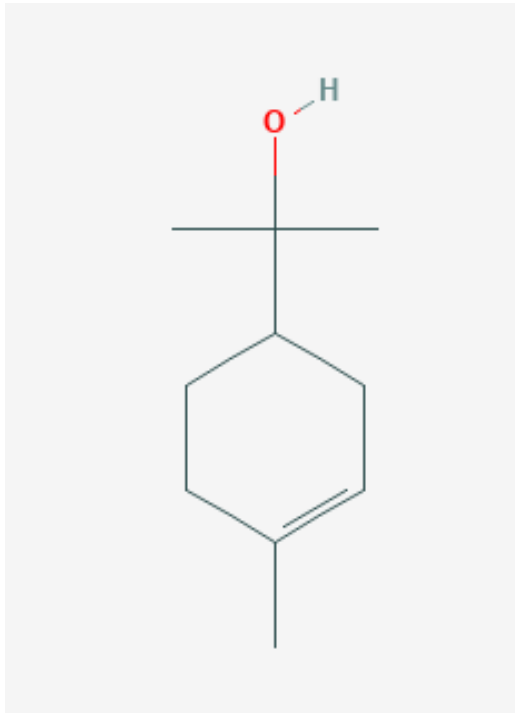
Şekil 2-7: Karvakrol



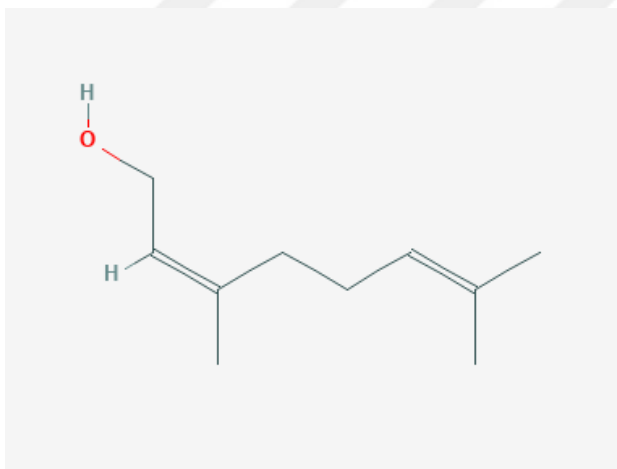
Şekil 2-8: β -karyofillen



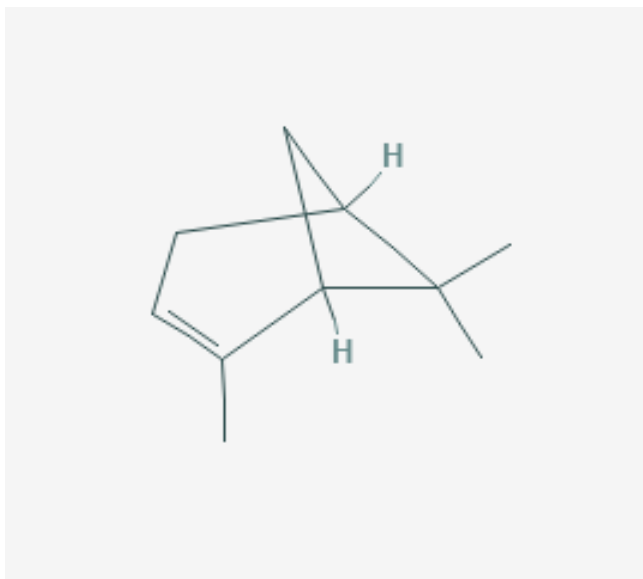
Şekil 2-9: Kafur



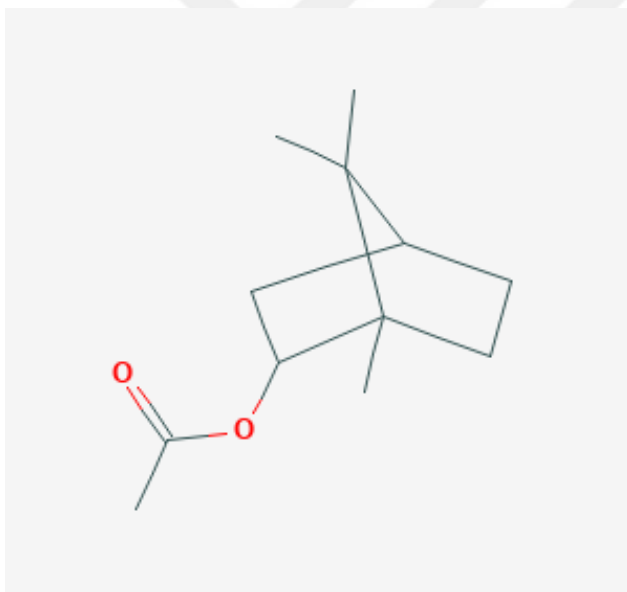
Şekil 2-10: Terpineol



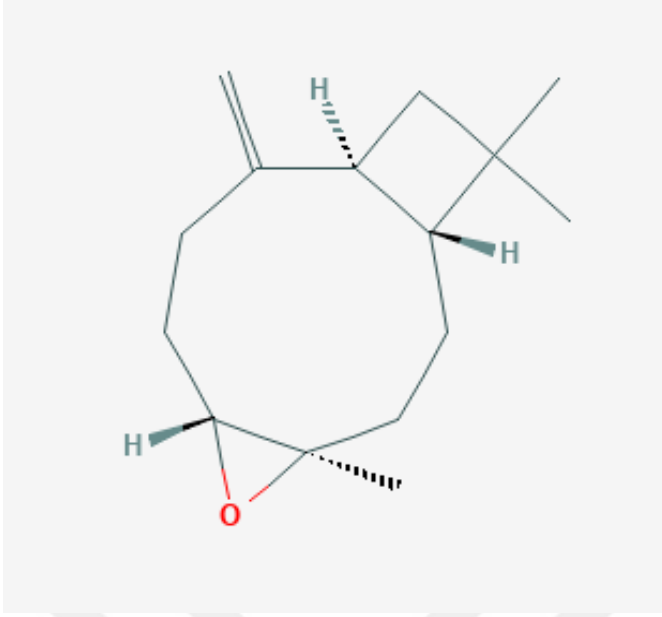
Şekil 2-11: Nerol



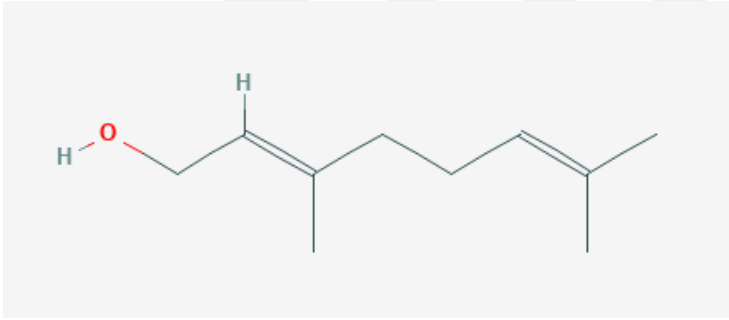
Şekil 2-12: α -pinen



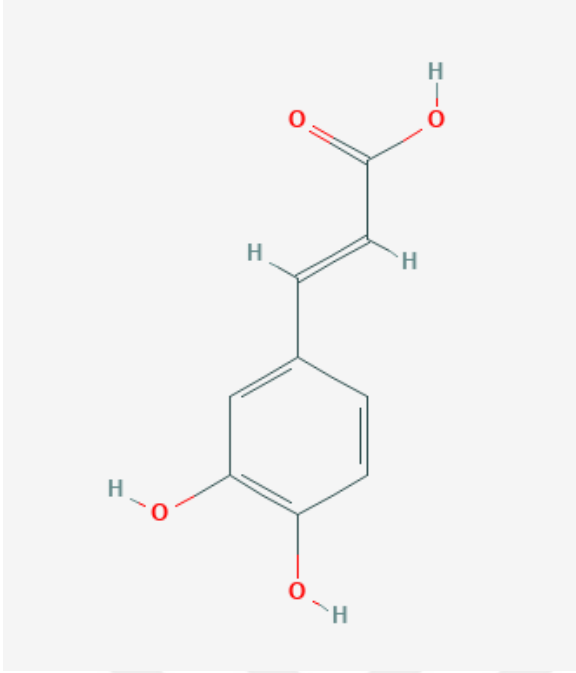
Şekil 2-13: Bornil asetat



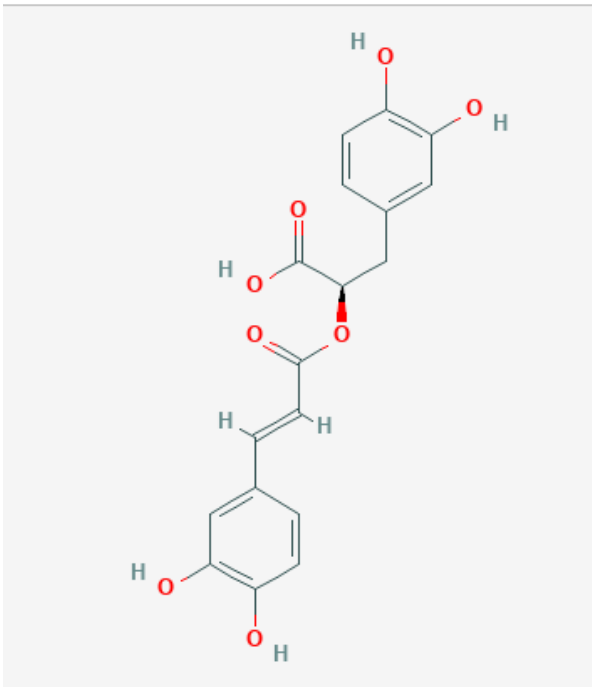
Şekil 2-14: Karyofillen oksit



Şekil 2-15: Geraniol



Şekil 2-16: Kafeik asit



Şekil 2-17: Rozmarinik asit

2.2.2. Kullanım Şekli ve Dozajı

Bitkisel ürünlerin etki ve güvenlik dengesi için dozlaması oldukça önemlidir. Uygun dozlama ile yan etkisiz istenen etki ortaya çıkarılabilmektedir. Ancak bitkisel ürünlerdeki standardizasyon problemi, üretici ve satıcılardan farklı etkili ürünler temin edilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle lavantanın toksik etki göstermeden kullanımı amacıyla yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Çay olarak 1 - 2 çay kaşığı kurutulmuş çiçek yaklaşık 150 ml sıcak su ile 10 dakika bekletilerek hazırlanır ve günde 3 kez tüketilebilir (WHO 2007; EMA 2011; Wichtl ve Bisset 1994).
- Tentür olarak 2 - 4 ml drog 1'e 5 oranında %60'lık etanolde hazırlanarak ve günde 3 kez uygulanarak kullanılabilir (WHO 2007).
- Banyoda kuru çiçeklerden 20 - 100 g miktarda 20 litre suya eklenerek kullanılabilir (WHO 2007).
- Lavandulae Aetheroleum esansiyel yağı şeker küpü üzerine 1 - 4 damla (yaklaşık 20 - 80 mg) lavanta yağı damlatılarak da tüketilebilir (WHO 2007).
- Lavandulae Aetheroleum esansiyel yağı banyoda 35 – 38 °C'deki yıkanma suyunda 1 - 3 g miktarda günde bir kez 10 - 20 dakika süre ile kullanılabilir (EMA 2012).
- Lavandulae Aetheroleum esansiyel yağı inhalasyon ile günde 3 kez 0,06 - 0,2 ml kullanılabilir (WHO 2007).

Kullanım şekliyle ilgili şu veriler derlenmiştir:

- İnhalasyon ile 2 - 3 bardak kaynayan suya 2 - 4 damla damlatılarak inhale edilebilir (Basch ve ark. 2004).
- Özellikle uykudan önce, taze hazırlanmış çayı gün içinde birden fazla seyrek olarak tüketilebilir (Wichtl ve Bisset 1994).
- Oral yolla bir diğer dozlama faz 1 kanser olgularında günde 4 kez 800 - 1200 mg/m² drog 50:50 oranda soya yağında ve az miktarda ters etki ile uygulanabilmektedir (Basch ve ark. 2004).
- Topikal uygulamada ise çocukluk çağı üzerindeki kişilerde banyo suyuna 6 damla lavanta yağı ilavesi ile perianal bölge için oturma banyosu şeklinde

uygulama yapılabilir. Ayrıca $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ bardak arası kurumuş lavanta çiçekleri bütün olarak sıcak banyo suyuna eklenerek kullanılabilir (Basch ve ark. 2004).

- Yetişkinlerde endişe giderici olarak ağızdan 6 - 10 hafta süresince 80 - 160 mg lavanta yağı kullanılabilir (Elektronik Kaynak – 13).
- Menstrüel ağrı giderici olarak (Elektronik Kaynak – 13)
 - 6 saatte bir kez ellere damlatılan toplam 3 damla lavanta inhale edilerek,
 - Menstrüasyonun ilk 3 gününde günde 30 dakika pamuğa damlatılan 3 damla lavanta yağı inhalasyon yoluyla,
 - 2 ml lavanta yağı menstrüasyon boyunca aromaterapötik masaj ajanı olarak 15 dakika karına masajla uygulanarak kullanılabilir.
- Ameliyat sonrası ağrı giderici olarak ameliyattan sonra ağrı kesicilerden sonraki 3, 8 ve 16. saatlerde oksijen maskesi ile %2'lik 2 damla lavanta yağının 3 dakikalık inhalasyonu yoluyla kullanılabilir (Elektronik Kaynak – 13).
- Aft tedavisinde 36 mg lavanta yağı içeren solüsyondan 2 damla günde 3 kez aft üzerine uygulanarak kullanılabilir (Elektronik Kaynak – 13).

2.2.3. Özel Uyarı ve Kontrendikasyonlar

- 12 yaş altı bireylerde, yeterli veri olmadığından kullanılmamalıdır (EMA 2011).
- Gebelerde ve emzirme dönemi annelerde emmenogog ve abortif etki gibi geleneksel etkileri göz önünde bulundurularak kullanımından kaçınılmalıdır (WHO 2007).
- Droğun içeriğindeki aktif maddelere alerjisi olanlar dikkatli kullanmalıdır (WHO 2007; EMA 2011).
- Banyo suyunda kullanımında açık ve/veya büyük deri yaraları, akut deri hastalıkları, yüksek ateş, enfeksiyonlar, dolaşım bozuklukları ve kardiyak yetersizlik durumunda dikkatli kullanılmalıdır (EMA 2011).

2.2.4. Yan Etkileri

Kullanımda genellikle iyi tolere edilen ve yan etki göstermeyen *Lavandula angustifolia* bitkisi özellikle alerjik kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Nadir belirtilen yan etkileri arasında kontakt dermatit vakaları ve çiçek droglarının kullanımına bağlı

alerjiler belirtilmiştir (Demirezer 2011). Lamiaceae familyasına tabi bitkiler arasındaki çapraz alerjik reaksiyonlara dikkat edilmelidir (Benito ve ark. 1996).

2.2.5. Toksisitesi

Akut toksisite çalışmasında 500, 1000, 1500, 2000, 3000 ve 5000 mg/kg doz uygulamalarda vücut ağırlığında değişim gözlenmemiş ve herhangi bir toksik etki ile karşılaşılmamıştır. Bu sonuçlara göre LD₅₀ değerinin 5000 mg/kg dozdan daha yüksek olduğu söylenebilmektedir (Alnamer ve ark. 2012).

Diğer bir çalışmada lavantanın sitotoksitesinin belirlenebilmesi için esansiyel yağının uygulandığı grubun verileri tedavi uygulanmayan negatif kontrol grubundan elde edilen verilerdeki yaşama ve ölüm durumuna bakılarak ve yüzde olarak belirlenerek ölçüm yapılmıştır. İnsan fibroblast hücreleri üzerinde lavanta esansiyel yağından 12,5 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml ve 400 µg/ml konsantrasyonlarda uygulama ile 24 saatlik süre sonunda toksisite verileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde 200 µg/ml konsantrasyonun üzerindeki uygulamalarda lavanta esansiyel yağının belirgin sitotoksikite oluşturduğu kaydedilmiş ve 24 saatlik süre için hesaplanan IC₅₀ değeri 243,7 µg/ml olarak ölçülmüştür. Sitotoksikite gözlenmeyen konsantrasyon değerleri lavantanın aynı çalışmada incelenen anti-şiştosomal aktivite gösterdiği konsantrasyon değerlerinden çok daha yüksek kaydedildiğinden sonuç olarak lavanta esansiyel yağının anti-şiştosomal etkisini gösterdiği aktif konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermediği belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca LC₅₀ değeri 24 saatlik süre için 117,7 µg/ml ve 120 saatlik süre için 103,9 µg/ml olarak ölçülmüştür (Mantovani ve ark. 2013).

2.2.6. İlaç Etkileşimleri

Fenobarbital, pentobarbital, kloralhidrat ve klonazepam gibi sedatif ilaçların birlikte kullanımında lavanta, uyku süresini ve narkotik etkileri belirgin olarak arttırmıştır (Demirezer 2011; Elektronik Kaynak – 12).

Lavanta kokusu ve içeriğindeki etken maddelere alerjisi olanlar kullanmamalıdır (WHO 2007).

Abortif ve emmenogog etkinliği nedeniyle hamilelerde kullanılmamalıdır (WHO 2007).

Antikoagölan ilaçlar, NSAİİ ilaçlar ve anti-trombosit tedavi ilaçları ile birlikte kullanımında lavantanın içeriğinde bulunan yüksek orandaki kumarin bileşikleri nedeniyle anti-koagölan etkiyi arttırabilir (Basch ve ark. 2004).

2.2.7. Biyolojik Aktivitesi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar

2.2.7.1. Nöroprotektif Aktivite

İskemik inme ilerleyen yaş ile birlikte daha sık görülen dünya genelinde başlıca ölüm sebeplerinden biridir ve önleyici tedaviler ile riskleri azaltılan ancak bunların dışında trombolitik rekombinant doku plasminojen aktivatörü veya edaravone ile tedavisi bulunmaktadır. Oluşum mekanizmaları arasında eksitotoksisite, asidotoksisite, iyon dengesizliği, enfarktüs kaynaklı depolarizasyon, oksidatif ve nitritatif stres, inflamasyon ve apoptozis sayılabilir. İskemi ve reperfüzyon beyin dokusundaki oksidatif hasarı lipid, protein ve DNA peroksidasyonu nedeniyle arttırırken oksidatif ve anti-oksidatif ajanlar arasındaki denge de bozularak beyin dokusu hasarına yol açmaktadır. Bu nedenle anti-oksidan ihtiyacı çok önemli hale gelmektedir (Wang ve ark. 2012).

Yapılan nöroprotektif aktivite çalışmasında lavantanın sulu ekstresinde bulunan anti-oksidan ve kalsiyum kanal blokörü etkileri göz önüne alınarak yavru sıçan serebral granül hücre kültüründe glutamat'ın hasar oluşturucu etkisiyle meydana getirilen nörotoksik dejenerasyonlu modellemede ortaya çıkan nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Glutamat santral sinir sistemi sinapslarında önemli bir uyarıcı aminoasittir. Ancak yüksek miktarda salındığında nöronların iskemik hasarına yol açarak nörotoksisiteye de sebep olabilmektedir. Artmış glutamat nedeniyle intraselüler sıvıda artan kalsiyum; protein kinaz, fosfolipaz, proteaz, nitrik oksit sentezini etkiler ve mitokondrial fonksiyonu bozarak serbest radikal oluşumunu sağlamaktadır.

Nöronal hücre hasarı oluşumu amacıyla, lavanta ekstresi ve kontrol grubuna tuzlu su verildikten sonra 10^{-7} M glutamat kültürlerin bulunduğu kaplara eklenmiştir. Glutamat grubundaki hücre ölüm oranı $36,88 \pm 3,18$ olurken kontrol grubunda $2,32 \pm 0,35$ olmuştur. 100 µg/ml ve 1 mg/ml dozlardaki lavanta ekstraktları glutamat ile oluşturulan nörotoksisiteyi belirgin şekilde durdurmuş ve bu dozlardan en etkilisi 1 mg/ml olmuştur. Ancak 10 µg/ml dozdaki lavanta ekstresi uygulanan gruptaki hücre ölüm oranı çok az bir miktar düşmüş ancak neredeyse glutamat grubundaki oran ile aynı olmuştur. Sonuçlar Tablo 2.12'de gösterilmiştir. Ayrıca yüksek doz olarak uygulanan

10 mg/ml lavanta ekstresinin tek olarak uygulandığı grupta da bir miktar nörotoksik hasar gözlenmiştir.

Lavanta çiçeklerinden elde edilen sudaki ekstrenin linalol gibi monoterpenik bileşikler sayesinde etki gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan sudaki ekstresinin doza bağlı olarak glutamat kaynaklı nörotoksik hasarı engellediği tespit edilmiş ve daha önceki çalışmalarda da açığa çıkarılan anti-oksidan, kalsiyum kanal blokörü ve anti-glutamerjik etkileri ile nöroprotektif etkinliği gözlenmiştir (Büyükokuroğlu ve ark. 2003).

Tablo 2-12: Gruplarda lavanta ekstresi ile oluşan gözlenen ölü hücre oranları. - Büyükokuroğlu ve ark. (2003)'den

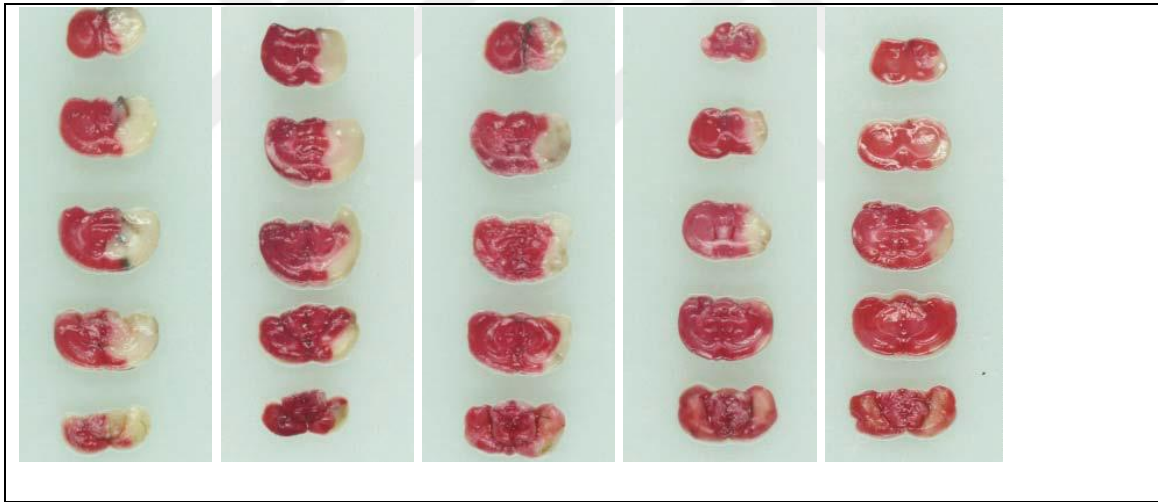
Doz	Ölü Hücre Oranı %
10 µg/ml lavanta ekstresi + 10 ⁻⁷ M glutamat	35,5 ± 6,45
100 µg/ml lavanta ekstresi + 10 ⁻⁷ M glutamat	28,57 ± 2,46
1 mg/mg lavanta ekstresi + 10 ⁻⁷ M glutamat	20,64 ± 1,3
10 mg/ml lavanta ekstresi + 10 ⁻⁷ M glutamat	48,73 ± 5,6
Yalnızca 10 mg/ml lavanta ekstresi	14,51 ± 2,0

İskemik inmeye karşı esansiyel yağlardan faydalanılabildiği düşünülerek ve lavantanın da anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti- bakteriyel, anti-plak, anti-trombolitik ve anti-mutajenik etkileri de göz önünde bulundurularak iskemi/reperfüzyon tedavisinde kullanıldığında nöroprotektif etkinliği araştırılmıştır. Fokal serebral iskemi oluşturulan farelerde mitokondri kaynaklı ROS (reaktif oksijen parçacıkları/reactive oxygen species), MDA (malonaldehit), GSH (glutasyon)/ GSSG(glutasyon disülfid) oranı ile SOD (süperoksid dismutaz), CAT (katalaz) ve GSH-Px (glutasyon peroksidaz) aktiviteleri ölçülerek oksidatif stres durumu tespit edilmiştir. 22 saatlik reperfüzyon sonrasında nörolojik hasar derecesi, enfarktüs boyutu, histopatolojik değişimler ve oksidatif stres belirteçleri ölçülmüştür.

6 gruba ayrılmış fareler iskemik modelleme uygulanarak iskemi oluşturulmuş ve ilk grup yalnızca taşıyıcı verilen kontrol grubu (A) olurken, 2. (B), 3. (C) ve 4. (D) gruplarına sırasıyla 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg lavanta yağı verilmiştir; son grup olan E grubuna ise 3 mg/kg'lık tedavi ajanı olan Edaravone uygulaması

yapılmıştır. Hiç iske mi oluşturulmayan ve tedavi de uygulanmayan grup da çalışmada karşılaştırma yapılabilmesi adına oluşturulmuştur. Tüm gruplardaki farelerin beyin dokuları 22 saatlik reperfüzyondan sonra %0,5'lik TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) ile boyanmış ve açık renkteki iskemik alanlarla kırmızı renkteki iske mi olmayan alanlar karşılaştırılmış ve iskemik alanlar hesaplanmıştır.

İskemik alanlar karşılaştırıldığında A grubunda iske mi yaratılmayan kontrol grubuna göre belirgin yüksek miktarda iskemik alan ölçümü yapılmıştır. Aynı şekilde tedavi gruplarına göre de belirgin ölçüde yüksek iskemik alan gözlenirken lavanta tedavi gruplarında doza bağlı olarak iskemik alan miktarı doz arttıkça azalmıştır. 22 saatin sonundaki nörolojik hasar skorları da A grubunda, kontrol grubu ve tedavi gruplarına göre belirgin yüksek kaydedilmiştir. Nöronal hasar da aynı şekilde gözlenmiştir. Doku görselleri Şekil 2.18'de gösterilmiştir.



Şekil 2-18: Karşılaştırmalı iskemik doku görselleri - Wang ve ark. (2012)'den

Tablo 2-13: Nörolojik hasar skorları ve iskemik alan yüzdeleri – Wang ve ark. (2012)'den

	Nörolojik Hasar Skorları	İskemik Alan (%)
A - Taşıyıcı uygulanan iskemik grup	2,20 ± 0,79	30,14 ± 3,83
Non-iskemik kontrol grubu	0	0
B - Lavanta yağı 50 mg/kg	2,1 ± 0,74	28,11 ± 3,41
C - Lavanta yağı 100 mg/kg	2 ± 0,82	24,85 ± 2,3

D - Lavanta yağı 200 mg/kg	1,5 ± 0,71	15,1 ± 2,93
Edaravone - 3 mg/kg	1,4 ± 0,52	11,01 ± 1,42

Histopatolojik olarak incelendiğinde non-iskemik kontrol grubunda gözlenmeyen ancak iskemi oluşturulan A grubunda gözlenen tipik nekroz, ağsı yumuşama lezyonları, nükleus büzülmeleri veya kaybolmaları, sitoplazmik dağılma ve selüler ödem gibi değişiklikler lavanta ve Edaravone tedavi gruplarında çok daha az miktarda gözlenmiştir.

Protein karbonil içeriği proteinlerin oksidatif durumu hakkında önemli bir belirteç olduğundan iskemi gibi rahatsızlıklarda hastalığın şiddeti hakkında bilgi vermektedir. Non-iskemik kontrol grubundaki değer olan bazal değer $1,25 \pm 0,06$ nmol/mg protein olurken A grubunda $1,75 \pm 0,16$ nmol/mg protein olarak ölçülmüştür. 50 mg/kg doz uygulamada protein karbonil oluşum miktarındaki düşüş çok az miktarda olmuştur. Hiçbir lavanta grubunda Edaravone ile elde edilen etki kadar düşüş elde edilememiş olup lavanta gruplarından en yüksek düşürme etkisi 200 mg/kg lavanta yağı grubu olan D grubunda ölçülmüştür. Rakamsal sonuçlar Tablo 2.13’de gösterilmiştir.

Lipid peroksidasyonu belirteci olan MDA değeri de aynı şekilde A grubunda belirgin yükseliş ile izlenirken lavanta tedavi gruplarında en çok 200 mg/kg dozdaki uygulamada olmak üzere doza bağlı olarak, artan dozlarla daha düşük MDA değeri ölçülmüştür.

Anti-oksidan aktivite sağlayan SOD, CAT ve GSH-Px değerlerine bakıldığında oluşturulan iskeminin bu değerleri iskemik grupta oldukça düşürdüğü gözlenmiştir. Edaravone ve 200 mg/kg lavanta yağı uygulamaları değerlerin iskemik gruptaki kadar düşmesine engel olmuştur. GSH/GSSG oranı da iskemik grupta belirgin düşüşle izlenirken lavanta ve Edaravone uygulamaları bu oranı yüksek tutmuştur. Rakamsal sonuçlar Tablo 2.14’de gösterilmiştir.

Tablo 2-14: Lavanta yağı uygulamasının anti-oksidatif belirteçlere etkisi - Wang ve ark. (2012)’den

	CAT (U/mg protein)	SOD (U/mg protein)	GSH-Px (U/mg protein)
--	---------------------------	---------------------------	------------------------------

A - Taşıyıcı uygulanan iskemik grup	28,38 ± 10,62	5,90 ± 1,19	27,04 ± 4,24
Non-iskemik kontrol grubu	69,58 ± 13,25	12,64 ± 0,78	45,13 ± 3,87
B - Lavanta yağı 50 mg/kg	32,10 ± 8,36	6,22 ± 0,91	29,21 ± 4,15
C - Lavanta yağı 100 mg/kg	35,40 ± 5,78	6,73 ± 0,81	33,11 ± 3,77
D - Lavanta yağı 200 mg/kg	39,92 ± 5,75	7,68 ± 0,76	34,02 ± 3,51
Edaravone - 3 mg/kg	56,54 ± 6,5	10,76 ± 0,54	37,99 ± 3,05

Beyin dokusundaki ROS (reaktif oksijen parçacıkları / reactive oxygen species) düzeyi için 2,7-diklorohidrofluoresein belirteci ile yapılan ölçümde yalnızca taşıyıcı verilen iskemik grupta non-iskemik gruba göre belirgin yüksek değer elde edilirken lavanta uygulaması doza bağlı olarak düşük seviye elde edilmesini sağlamıştır.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lavanta yağı doza bağlı olarak oksidatif belirteçleri düşürürken anti-oksidatif belirteçlerin de yükselmesini sağlamıştır. Ayrıca iskemik alanların belirgin şekilde azalması ve nöronal hasarın iskemik gruba göre düşük kalması da sağlanmıştır. Lavanta yağının bu nöroprotektif etkiyi protein ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, endojen anti-oksidan defansın artırılması ve mitokondriyal ROS seviyesinin azaltılması yani anti-oksidan etkinliği ile sağladığı düşünülmektedir. İskemi tedavisinde kullanılan Edaravone'un yan etkilerinden olan akut böbrek yetmezliği düşünüldüğünde her ne kadar yüksek dozda kullanım ile sonuç alınabilse de lavanta yağının çok daha güvenilir şekilde etki gösterdiği söylenebilir (Wang ve ark. 2012).

SNP (sodyum nitroprussit) SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde apoptozisi indüklemekte ve nitrozatif ve oksidatif stres oluşumunu sağlayarak Alzheimer ve Parkinson gibi birçok nörodejeneratif problemin oluşmasına neden olmaktadır (Cardaci ve ark. 2008; Zhang ve Zhao 2003). NO (nitrik oksit) ise serebral kan akımı, trombojenez ve nöron aktivitesinin modülasyonu gibi birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol oynamaktadır. Aşırı olması veya eksikliği protein ve DNA hasarı ile hücre hasarı ve ölümüne yol açarken nitrozatif ve oksidatif stres artışına da sebep olmaktadır. eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) ile endotelial hücrelerden nNOS (nöronal nitrik oksit sentaz) ile nöronal hücrelerden ve iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) ile glial hücrelerden sentezlenmektedir. Nitrik oksit ve iNOS artışı nörodejeneratif hastalığı

bulunanlarda spesifik bir durumdur (Murad 2006; Ogino ve Wang 2007; Murphy 1999; Obrosova ve ark. 2005, Kaynak: Kim ve ark. 2015; Youn ve ark. 2007, Kaynak: Kim ve ark. 2015; Katsuse ve ark. 2003). Çalışmada nitrik oksit ile lavanta esansiyel yağının ana bileşenlerinden linalol arasındaki ilişki SH-SY5Y hücrelerinde sodyum nitroprussit indüksiyonu ile oluşturulan sitotoksitede nöroprotektivite açısından gözlenmiştir.

Sonuçlara göre 1-3,5 mM konsantrasyonda SNP uygulaması hücrede belirgin NO üretimi artışı sağlarken yaşayabilirliğini de azaltmıştır. Linalol'un bu duruma etkisini incelemek amacıyla 24 saatlik 1 μ M, 2,5 μ ve 5 μ M konsantrasyonlarda linalol inkübasyonunun ardından 24 saatlik 2,5mM SNP inkübasyonu yapılmış ve linalol'un hücre yaşayabilirliğini %60 artırdığı ve NO üretimini belirgin şekilde azalttığı tespit edilmiştir.

Linalil asetat ise 1-5 μ M konsantrasyon uygulamada pozitif kontrol olarak kullanılan bir NOS inhibitörü olan L-NG-nitroarjinin'in 0,5 mM konsantrasyonda hücre yaşayabilirliğini belirgin artırırken NO üretimi de belirgin düşüşle izlenmiştir. SNP'nin tedavi uygulanmayan kontrol gruplarında hücre yaşayabilirliğini yaklaşık %33'üne kadar düşürdüğü; bunun yanında linalol uygulamasının 5 μ M konsantrasyonda SNP uygulanan gruptaki hücre yaşayabilirliğini kontrol grubuna göre %73 artırdığı kaydedilmiştir.

DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ile oluşturulan toksisite için uygulanan 1, 2,5 ve 5 μ M linalol, doza bağlı olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan düzeyini arttırmıştır. Pozitif kontrol grubu olan C vitamini grubunda da belirgin radikal temizlenmesi gözlenmiştir.

Çalışmada gözlenen linalil asetatın sodyum nitroprussit ile indüklenen sitotoksitede nöroprotektivite üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ancak linalol'un SH-SY5Y hücreleri üzerindeki sitotoksiteden nitrik oksit üretimini azaltarak koruduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak linalol SH-SY5Y hücrelerini nitrik oksit üretimini azaltarak ve antioksidan özellik göstererek sodyum nitroprussit indüksiyonlu sitotoksiteden korumuştur. Bu nedenle linalol'un Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalığı olanlar için potansiyel terapötik ilaç olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Kim ve ark. 2015).

Linalol'ün başka bir çalışmada psikofarmakolojik aktivite göstererek fare santral sinir sisteminde doza bağlı olarak sedatif etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca in-vivo ve in-vitro olarak glutamat ile artmış uyarıların oluşturduğu eksitotoksisiteyi inhibe ettiği kaydedilmiştir (Peana ve ark. 2002; Silva Brum ve ark. 2011).

Linalol ayrıca LPS indüksiyonlu hücrelerde iNOS, COX-2 (siklooksijenaz-2), mRNA ve protein seviyelerini ve hatta proinflamatuvar sitokin üretimini de azaltarak anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir. Bunun yanında linalol yine LPS (lipopolisakkarit) indüksiyonlu inflamasyon modelinde I κ B- α (nükleer faktör kappa B inhibitörü alfa) protein fosforilasyonunu baskılamıştır. Bu sonuçlara göre linalol iNOS'u NF- κ B (nükleer faktör kappa B) aktivasyonunu baskılayarak, böylece nitrik oksit üretimini azaltarak inhibe etmektedir. Linalol lavantanın ana nöroprotektif bileşenidir ve antioksidan etkisinden sorumlu olup bu etkisini normal hücrelerde nitrik oksit üretimini azaltarak göstermektedir (Huo ve ark. 2013).

Esansiyel yağlar kullanılarak uygulanan aromaterapi faydalı olduğu kadar doz kontrolü yapılmadığında toksik etki ortaya çıkması nedeni ile dikkatli ve bilinçli yapılmalıdır. 1- 100 μ M konsantrasyon aralığında linalol'ün nöronal hücrelere toksik etkisi gözlenmemiştir. Linalol, nitrik oksit üretiminde tek başına etkili olmamakla birlikte sodyum nitroprusit indüksiyonlu nitrik oksit artışını azaltmıştır. Nöronal hücreler için zararlı olan nitrik oksit, nitratif stres ve oksidatif stres linalol tarafından nitrik oksit, COX-2, PGE₂ (prostaglandin E₂) ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (Tümör nekroz faktörü alfa) üretimini azaltarak önlenmiş ve koruyuculuğu meydana gelmiştir. Buna göre linalol'ün LPS indüksiyonlu hücrelerde toksik olmayan konsantrasyonlarda da oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Peana ve ark. 2006).

2.2.7.2. Serebral Ödem Varlığında Lavanta Yağının Aktivitesi

İnme geçiren hastalarda enfarktüs ve serebral ödem, hayatı tehdit eden ve etkili bir tedavisi olmayan majör patofizyolojik değişimlerle gözlenen komplikasyonlardır. Diüretikler ve kortikosteroid uygulaması gibi tedaviler kullanılmış ancak tam bir tedavi elde edilememiştir.

Lavantanın içeriğindeki bileşiklerden özellikle linalol ve linalil asetat sayesinde gösterdiği beyin dokusunu koruyucu özelliği, sedatif ve antikonvülsan etkileri ile Alzheimerde bile olumlu etkileri düşünülerek inme durumunda serebral ödeme etkisi

incelenmiştir. Çalışmada lavanta yağının iskemik lezyonlara, beyin ödeme, nörolojik sonuçlara, oksidatif stres hasarlarına, apoptozise, çeşitli serum düzeyleri ile VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü/ vascular endotelial growth factor) değerine etkisi incelenmiştir. Taşıyıcı grup dışındaki 50, 100, 200, 400 mg/kg'lık lavanta yağı grupları ile toplam 5 grupta çalışılmıştır.

Sonuçlara bakıldığında lokal serebral kan akımı hızında 60 dakika süre ile uygulanan orta serebral arterin oklüzyonu azalmaya yol açmıştır. Oklüzyon kaldırıldıktan sonra uygulanan 200 mg/kg ve 400 mg/kg'lık lavanta yağı ile reperfüze edilen dokuda taşıyıcı verilen gruba göre belirgin kan akım hızı artışı kaydedilmiştir.

Çeşitli lavanta yağı dozlarının enfarktüs büyüklüğü ve beyin ödeme etkisi incelendiğinde 50 mg/kg doz uygulamasında enfarktüs hacminde belirgin etki gözlenmezken 100 ve 200 mg/kg doz uygulamalarda belirgin azalış gözlenmiştir. 100 mg/kg dozda bu azalış %32 olarak ölçülmüş; 200 mg/kg doz uygulamada oran %47'ye ulaşmıştır. Bu sonuçlar daha önceki (Wang ve ark. 2012) çalışmada da benzer sonuçlar göstermiştir.

Fokal serebral ödem miktarına bakıldığında taşıyıcı grup incelendiğinde iskemik bölgede beyin su içeriği oranı belirgin şekilde yükselmiş; 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda lavanta yağı uygulaması ile bu post-iskemik durumdaki artmış su yüzdesinde belirgin azalma kaydedilmiştir.

Non-iskemik bölgede tüm gruplar arasında belirgin beyin su içeriği oranlarında farklılık gözlenmemiştir.

Farklı dozlardaki lavanta yağı uygulamasının nörolojik sonuçlara etkisine bakıldığında 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda uygulanan lavanta yağı taşıyıcı gruba göre belirgin gelişme sağlarken 100 mg/kg doz uygulamanın etkisi olmamıştır.

Oldukça yüksek oksijen tüketimi ve yüksek peroksisidize edilebilecek yağ doku oranı olup oldukça düşük anti-oksidan enzim varlığına sahip olması beyin dokusunda iskemi sonrası oluşabilecek protein, lipid ve DNA hasarı ve sonuçta hücre ölümü ile toplam beyin hasarı oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Fare beyin serumu düzeyleri incelendiğinde taşıyıcı grupta SOD, GSH ve TAC (toplam antioksidan kapasite) değerleri belirgin artış göstermiştir. 200 mg/kg lavanta yağı uygulanan grupta taşıyıcı

gruba göre anti-oksidan enzim miktar ve büyüklükleri artarak belirgin anti-oksidan koruma artışı kaydedilmiştir.

Oksidatif stres belirteci olan ve poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan MDA değerinde (Allen ve Bayraktutan 2009) de aynı şekilde oluşturulan iskemi etkisi ile taşıyıcı grubunda belirgin artış ile izlenirken 200 mg/kg doz lavanta yağı uygulaması oksidatif stres yolağını baskılayarak belirgin azalış sağlamıştır.

TAC belirteci olan FRAP (ferrik-azaltıcı antioksidan güç/ferric-reducing antioxidant power) değeri beyin dokusunda iskemi nedeni ile belirgin azalırken yine 200 mg/kg doz lavanta yağı uygulaması ile belirgin yükselişle izlenmiştir.

Serebral iskemi sonucu nöronal hücre ölümüne yol açan en önemli mekanizmalardan apoptozis belirteci olan Bax/BCL-2 (pro/anti-apoptotik protein) oranında taşıyıcı grubunda oklüzyon sonrası iskemi kaynaklı belirgin artış gözlenirken 200mg/kg doz lavanta yağı uygulaması belirgin bir düşüş etkisi sağlamamıştır. Ancak inmenin akut fazında VEGF değerinde taşıyıcı grubuna göre %18'lik yükseliş sağlamıştır. Hatta koruyucu özelliğin ortaya çıkmasında bu VEGF değerinin artışının rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü VEGF, kapiller endotelial hücrelerin apoptozisten korunmasını ve düz kas hücrelerin gevşemesini sağlamaktadır (Alon ve ark. 1995; Ku ve ark. 1993).

Sonuç olarak lavanta esansiyel yağı uygulaması doza bağımlı olarak serebral ödem ve inme miktarını azaltarak, MDA değerini düşürerek ve anti-oksidan enzimlerin miktarını da artırarak nöroprotektif özellik göstermiş; beyin dokusunun korunmasında önemli bir rol oynamıştır. Bu koruyucu etkinliğini, daha önceki çalışmalarda gösterilen, inmenin ardından serebral ödem ve beyin hasarı patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir pro-inflamatuvar faktör olan TNF- α 'yı suprese etmesi ile mi yoksa glutamerjik nörotoksisiteyi baskılayabilmesinden mi kaynaklı olduğu bu çalışmada belirlenmemiştir (Kim ve Cho 1999; Büyükokuroğlu ve ark. 2003).

Ancak diğer çalışmalarla birlikte ele alındığında nörolojik sonuçlara olumlu etkisi ve koruyucu özelliği belirgin şekilde kaydedilmiştir. Anti-apoptotik özellik ise gözlenememiştir (Vakili ve ark. 2014).

2.2.7.3. Beyin Kan Bariyer Permeabilitesi Üzerine Aktivitesi

İnme, sanayileşmiş ülkelerde üçüncü en çok ölüm sebebi olup dünya genelinde kalıcı hasara ve engellilik durumuna yol açan en sık rastlanan sebeplerden biridir. Parsiyel paraliz, hafıza, konuşma, düşünme ve hareket güçlüğü inme sonrasında görülen hasarlardandır. İnme sonrasında %15-30 oranında sakatlık veya hasar görülürken %20 oranında da bakıma muhtaçlık oluşmaktadır.

İskemik inme %15 oranında hemoraji ile oluşmaktadır. %85'i de tromboz, embolizma ve sistemik perfüzyonun azalması gibi nedenlerle oluşan iskemidir.

İskemide ortaya çıkan membran lipid hasarından özellikle iskemi esnasındaki lipoliz ve reperfüzyon sırasında poliansatüre yağ asitlerinin radikal aracılı peroksidasyonu sorumlu tutulabilir.

Kan-beyin bariyerinin geçirgenliği beyin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Permeabilitesinde ve yapısında oluşacak bozulmalar inflamatuvar hücrelerin beyin dokusuna penetre olup beyin hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır.

İskemi sırasında azalan serebral kan dolaşımı ve azalan oksijenlenme nedeniyle beyin enerji ihtiyacını anaerobik glikoliz ile karşılamakta ve bu da beyin dokusundaki glikoz seviyelerini çok düşürmektedir. Bu esnada açığa çıkan reaktif kimyasallar endotelial hücre ölümü ve beyin-kan bariyer hasarı ile beyin hasarına yol açmaktadır.

İskeminin başlamasından yaklaşık 2 saat sonra endotelial bazal tabaka hasarı başlar ve reperfüzyon esnasında da devam etmektedir. İskemi esnasında hasara sebep olan 2 faktör inflamatuvar yanıt ve mitokondrial hasardır. Beyinde askorbat gibi eksojen serbest radikallerin oluşturduğu hasar, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi endojen antioksidanlarla önlenmektedir. Ancak iskemi sırasında yetersiz kalmakta sonuçta da kan-beyin bariyer hasarı, serebral ödem ve beyin hücre ölümü sonucunda beyin hasarı izlenmektedir.

Bir çalışmada lavanta çiçeğinin etanoldeki ekstresinin içeriğindeki polifenol ve antioksidanların inme modellemesi uygulanan 7'şerli 7 grup oluşturulan farelerdeki kan-beyin bariyerindeki permeabilite üzerine etkisi incelenmiştir. Grup detayları şu şekilde olmuştur: İskemik fare ve distile su verilen sonrasında MCAO (orta serebral arter tıkanma cerrahisi) uygulanan, plasebo uygulanarak MCAO'suz cerrahi uygulanan,

iskemik fare ve 100 mg/kg lavanta ekstresi ardından MCAO uygulanan, iskemik fare ve 100 mg/kg lavanta ekstresi ardından MCAO uygulanan, iskemik fare ve distile su verilen sonrasında serum ve beyin dokuları alınıp biyokimyasal olarak incelenen kontrol grubu, 100 mg/kg lavanta ekstresi uygulaması ardından serum ve beyin dokuları alınıp biyokimyasal olarak incelenen, 200 mg/kg lavanta ekstresi uygulaması ardından serum ve beyin dokuları alınıp biyokimyasal olarak incelenen gruplar oluşturulmuştur.

Lavanta ekstresindeki fenolik bileşik miktarı kuru ekstrede 80,8 mg/g olarak ölçülmüştür. Kan-beyin bariyer geçirgenliği incelemesinde 200 mg/kg lavanta ekstresi uygulaması iskemik grup ile karşılaştırıldığında kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde belirgin azalma olmuştur. Yine iskemi ve plasebo grupları arasında belirgin farklılık izlenmiştir.

Ayrıca kan-beyin permeabilitesinde iskemik farelerde sağ hemisfer ile sol hemisfer arasında da belirgin farklılık gözlenmiştir.

Lavanta ekstresinin lipid peroksidasyonu miktarını anlamamıza yardımcı olan marker MDA düzeylerine etkisine bakıldığında ise iskemik kontrol grubunun 0,044 oranındaki seviyesinin 200 mg/kg lavanta ekstresi uygulanan 0,021 oranlı dördüncü gruba göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yedinci grupta 0,003 oranı ile kontrol grubuna göre daha düşük MDA düzeyi ölçülmüştür.

Sonuç olarak inme modellemesinde lavantanın etanoldeki ekstresi kan-beyin bariyer permeabilitesini belirgin ölçüde azaltmıştır. Ayrıca antioksidan kapasiteyi artırarak ve oksidatif stres inhibisyonu ile serum ve beyin MDA düzeylerini de düşürmüştür (Rabiei ve Rafieian-Kopaei 2014).

2.2.7.4. Hafıza, Öğrenme ve Nosisepsiyon Üzerine Aktivitesi

İnsanların, Alzheimer hastalığının da belirtisi olan hafıza kaybı (amnezi) yaşamaları yaşam kalitesinde oldukça büyük problem oluşturmaktadır. Beyin ve sinir sisteminin yüksek poliansatüre yağlarca zengin nöral parenkimaya sahip olmaları, vücutta dolaşan oksijenin 5'te 1'ini tüketmesi ve düşük anti-oksidatif enzimlere sahip olduğundan, peroksidatif hasara diğer organlara göre daha çok maruz kalmaktadırlar. Alzheimerde de olduğu gibi beyin yaşlanması, normal beyine göre artmış oksidatif hasarı anlatmaktadır.

Unutkanlık ve öğrenme güçlüğü günümüzde her ne kadar ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılsa da etkin bir başarı elde edilememiş ve yan etkilerinden ötürü başarılı olamamaktadırlar.

İran’da “ostokhoddous” olarak bilinen *Lavandula officinalis* hafıza sorunlarında kullanılan bitkilerden biridir. *Lavandula officinalis* yapısındaki linalol, linalil asetat, monoterpenik ve seskiterpenik bileşikler, luteolin gibi flavonoidler, ursolik asit gibi triterpenoidler ve umbelliferon gibi kumarinler etkiden sorumlu bileşikler olabilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen santral sinir sistemi üzerindeki sedatif etki, doza ve içeriğe bağlı olarak elde edilen ve anti-oksidan özellik sayesinde malonaldehit seviyelerini düşürme, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerini artırma, nöroprotektif etki göstererek iskemi gibi durumlardan koruma etkilerinden yola çıkılarak bu çalışmada *Lavandula officinalis* bitkisinin etanoldeki ekstresinin 3 ayrı dozdaki öğrenme, hafıza ve nörotransmisyon üzerine etkileri incelenmiştir.

32 fare ile 4 grup oluşturulmuş ve ilk grup kontrol grubu olarak ayrılmış; ve toplam 25 günlük deneyde birinci gruba 100 mg/kg, ikinci gruba 200 mg/kg ve üçüncü gruba 400 mg/kg dozda uygulama yapılmıştır.

Davranış testi için kurutulmuş lavanta distile su içinde verilirken analjezik etki için testlerden 1 saat öncesinde etanoldeki ekstreden çeşitli dozlarda uygulama yapılmıştır. Kontrol grubuna yalnızca distile su verilmiştir.

Morris su labirenti deneyi kullanılarak farelerin uzaysal öğrenme ve hafıza tespiti yapılmıştır. Test sonuçlarına göre kaçış gecikmesindeki azalma ikinci ve üçüncü gruplarda çalışmanın 3. ve 4. günlerinde belirgin gelişme gösterirken dördüncü grupta 4. gününde belirgin gelişme göstermiştir. Referans hafıza ve çalışma hafızası gecikmesi testin ilerleyen zamanlarında azalma göstermiş; böylelikle gruplar arasında fark olmaksızın lavanta ekstresi öğrenmede ciddi gelişme sağlamıştır.

Lavandula officinalis bitkisinin öğrenme ve hafıza fonksiyonuna etkilerini görmek için karşılıklı kutu testi uygulanmıştır. Burada fareler 4 günlük sürenin ilk iki gününde 5 dakikalığına karanlık tarafta bırakılıp inceleme yapılmış ve üçüncü gün 120 saniye süre ile aydınlık tarafta tutulmuştur. Ardından aradaki kapı açılmış ve farelerin ilk ikilem gecikmesi ölçülmüştür. Karanlık tarafa geçen farelere çok küçük olacak

şekilde elektriksel şok uygulanmıştır. İncelemedeki tüm fareler 60 saniyede karanlık tarafa geçmiş ve tamamına elektriksel şok uygulanmıştır. Dördüncü gün ise yine aynı test şok olmadan yapılmış ve farelerin diğer tarafa geçme sırasında yaşadıkları gecikme ölçülmüştür. 60 saniyeden uzun sürede geçenler için süre 60 saniye olarak kaydedilmiştir. Denemelerden 2 saat önce uygulanan farklı dozlardaki lavanta ekstralarının 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozları ilk cevap gecikmesini distile su uygulanan kontrol grubuna göre belirgin şekilde geliştirmiştir. İlk adım gecikmesi testinde 200 mg/kg doz uygulaması belirgin gelişme gösterirken diğer dozlar kontrol grubuna yakın sonuç vermiştir.

Farelerin denge ve motor koordinasyonlarının incelenmesinde Rotarod testi uygulanmıştır. Deneyde farelerin düşüklerinde yaralanmayacak ama düşmemeleri gerektiğini de hissettirecek kadar olan 25 cm yükseklikte bulundukları dönen bir silindir üzerinden alttaki kafese düşmemek için dayanma süreleri kaydedilmiştir. 10 rpm hızla dönen ve 7 rpm² ivme ile hızlanan rot üzerinde 300 saniye durabilen fareler için test sonucu 300 saniye olarak kaydedilmiştir. Düşene kadar geçen sürelerin tespiti ile denge, koordinasyon, fiziksel kondüsyon ve motor planlama hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Farelerin düşme gecikmesini belirgin şekilde arttırmıştır.

Analjezik etkinin incelendiği sıcak plaka deneyinde ise fareler 52,8 °C sıcaklıktaki plaka üzerine bırakılmış ve verdikleri tepkiye kadar geçen süre kayıt altına alınmıştır. Patilerini yalama ve zıplama tepkilerine kadar geçen süreler yani tepki gecikmeleri kayıt altına alınırken 60 saniye boyunca tepki vermeyen fareler doku hasarı oluşmaması için plakadan alınmış ve süre bu fareler için 60 saniye olarak belirlenmiştir. Deneyin başlamasından 5 dakika sonrasında 400 mg/kg ekstre uygulaması yanıt gecikmesini artırırken diğer dozlarda belirgin bir değişim gözlenmemiştir. 15 dakika sonrasında ise 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda belirgin artış gözlenmiştir. 30 ve 60 dakika sonrasında ise hiçbir dozda belirgin bir artış gözlenmemiştir.

Lavandula officinalis ekstresinde yapılan ölçümlerde total fenolik içerik miktarı gallik asit eşdeğerinden 76,8 mg/g olarak; total flavonoit miktarı 46,4 mg/g rutin eşdeğeri ve total flavonol miktarı da 20,6 mg/g rutin eşdeğeri olarak ölçülmüştür. Beta-karoten ile karşılaştırıldığında da antioksidan aktivitesi %40 olarak tespit edilmiştir.

Prostaglandinler, araşidonik asit metabolizması sırasında siklooksijenaz yolağında meydana gelir ve lavantanın içeriğindeki bu maddeler sayesinde ağrı ve acı

medyatorü olan prostaglandin üretimini inhibe ederek ağrıyı azaltma etkisi açıklanabilir (Rabiei ve ark. 2014).

2.2.7.5. Anksiyete, Sosyal İletişim ve Agresif Davranış Üzerine Aktivitesi

Günümüzde artan anksiyete sorunları hastalık şekline dönüşmeye başlamış ve birçok psikiyatrik bozukluğa yol açmaya başlamıştır. Artan modern yaşam anksiyeteleri ile mücadelede amaç anksiyeteleri giderirken bir yandan da normal fonksiyonlardan hafıza, öğrenme ve motor fonksiyonları etkilememektir (Beracochea 2006; Venault ve Chapouthier 2007; Grinde 2005).

Çalışmada inhalasyon ile uygulanan çeşitli konsantrasyonlardaki linalol'ün anksiyete, sinirlilik ve sosyal etkileşim üzerine etkileri ve hafıza gelişimi üzerine etkileri incelenmiştir.

Albino farelerle yapılan deneyde linalol ve diazepam (0,5 ve 1 mg/kg) kullanılarak 4 test yapılmıştır.

Aydınlık/karanlık testinde inhale %1 ve %3'lük linalol ve %1'lik tween80 uygulamasından hemen sonra ve deney başlamadan 1 saat öncesinden itibaren karanlıkta tutulan fareler aydınlık bölüme bırakılarak 5 dakika boyunca davranışları gözlenmiştir. Aydınlık alandan karanlık alana ilk geçiş gecikmesi, aydınlık bölümde geçirilen zaman ve aydınlık/karanlık alanlar arasında geçiş sayısı kaydedilmiştir. Kontrol gruplarına da intraperitoneal yolla tuzlu su ve diazepam uygulamalarından 30 dakika sonrasında aynı çalışma yapılmıştır.

Stepdown inhibisyon testinde inhale %1 ve %3'lük linalol ve %1'lik tween80 uygulamasından hemen sonra ve kontrol gruplarına da i.p. yolla tuzlu su ve diazepam uygulamalarından 30 dakika sonrasında farelerin 4 patisi de inmiş olacak şekilde platformdan iniş süreleri hesaplanmıştır. Elektrik şoku uygulaması ile eğitim devresi; 90 dakika ve 24 saat sonra da şoksuz şekilde test devresi gerçekleştirilmiştir. Elektrik verilmesinden sonraki geri kaçış süresi de hesaplanmıştır. Bu testte caydırıcı hafıza ve öğrenme incelenmiştir.

Sosyal davranış testinde fareler yine inhale %1 ve %3'lük linalol ve %1'lik tween80 uygulamasından hemen sonra ve kontrol gruplarına da intraperitoneal yolla tuzlu su ve diazepam uygulamalarından 30 dakika sonrasında önceden ayarlanmış bir

ortamda koklama, birbirleri ile hareketleri ve eşleşme özellikleri gözetilerek sosyal açıdan incelenmiştir.

Sinirlilik davranış inceleme testinde ise koyu kırmızı ışıklandırılmış ortamda %1 ve %3'lük linalol ile %1'lik tween80 uygulanan fareler 10 dakika süre ile diğer ortamda tutulan farelerle aynı ortama konulmuş ve iki fare arasındaki vurma, atak gecikmesi, atak sayısı, atak süresi veya hiç atak olmaması açısından davranışları gözetlenip kaydedilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında aydınlık/karanlık testinde hem diazepam hem de linalol uygulaması aydınlık alanda geçirilen keşif zamanını artırırken ilk geçiş gecikmesinde ve alanlar arası geçiş sayısında değişim oluşturmamıştır.

Caydırıcı hafıza ve öğrenme amaçlı stepdown inhibisyon testinde de elektrik verilmesinden sonraki kaçış gecikmesi sürelerinde belirgin farklılık gözlenmemiştir. İlaçların verilmesinden sonraki süreçte test sürecine göre diazepam ve %3'lük linalol grupları hariç hafızanın da önemli olduğu bu testte gecikmeler, belirgin şekilde daha yüksek kaydedilmiştir.

Sosyal davranış testinin sonuçlarında ise %1'lik linalol ile diazepam'ın kontrol gruplarına göre daha yüksek sosyal iletişim içinde olduğu kaydedilmiştir.

Sinirlilik davranış incelemesi testinde de çalışılan ilaçların etkisi ile ilk atak gecikmesi, atak sayısı ve toplam atak süreleri kriterlerinde belirgin etki elde edilmiştir. Diazepam ve %3'lük linalol uygulaması, ilk atak gecikmesini belirgin artırırken atak sayısı ve toplam atak sürelerinde belirgin azalma ile sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak %3'lük linalol inhalasyonunun farelerde anksiyolitik etki gösterdiği ancak bu etkinin %1'lik linalol ile elde edilemediği gözlenmiştir. Yine %3'lük uygulama stepdown inhibisyon testinde geçiş sayısını etkilemeden aydınlık alanda kalma süresini artırarak amnezik olarak etki göstermiştir. Ayrıca diğer testlerde elde edilen sedatif etki ile de lavanta yağının aromaterapide bu amaçlarla güvenilir bir kaynak olarak kullanımı olabileceği belirlenmiştir (Linck ve ark. 2010).

2.2.7.6. Pre-operatif Anksiyetede Aktivitesi

Ameliyat öncesi safhada hastaların yaşadığı endişe durumu tansiyon, baş ağrısı ve hafıza sorunlarına yol açabilmektedir (Kamatou ve Viljoen 2011).

Lavanta ekstresi koku reseptörlerini etkileyerek limbik sisteme ulaşarak strese karşı encefalin, endorfin ve serotonin salımını sağlayarak sakinlik ile birlikte endişenin giderilmesini sağlamaktadır (Sakamoto ve ark. 2005). Bu verilerden yola çıkılarak yapılan çalışmada 50'şerli çalışma ve kontrol olarak 2 gruba ayrılan diagnostik küretaj öncesi endişe yaşayan hastalarda çalışma grubuna lavanta ile 60 saniyelik inhalasyon ve burun masajı uygulaması ve kontrol grubuna da limon suyu inhalasyonu ile burun masajı yapılmış ve her 2 gruba da Spielberger testi yapılarak puanlama ve istatistiksel analiz yapılmıştır.

Sonuçlara göre endişe puanı çalışma grubunda çalışmadan önce $53,37 \pm 9,8$ ve sonrasında $40,28 \pm 6,66$ olarak; kontrol grubunda ise çalışma öncesinde $49,19 \pm 2,96$ ölçülürken çalışma sonunda $47,87 \pm 12,96$ olarak kaydedilmiştir. Çalışma grubunda daha detaylı olarak incelendiğinde terapötik küretaj grubunda çalışma öncesi $53,6 \pm 13,7$ olarak ölçülürken sonunda $47,47 \pm 12,42$ ve diagnostik küretaj grubunda çalışma öncesi değer $49,95 \pm 10,58$ ve sonunda $41,43 \pm 8,49$ olarak kaydedilmiştir. Değerlere bakıldığında kontrol grubunda belirgin değişim gözlenmemesi ve çalışma grubunda gözlenen belirgin düşüş ile lavantanın bu etkinliği kaydedilmiştir.

Sonuçlara göre endişe düzeyi lavanta ekstresi inhalasyonu ile oldukça düşürülebilmektedir. Bu düşüş özellikle yüksek endişe ve oldukça yüksek endişe alt gruplarında belirgin olarak ortaya çıkmıştır (Bakhsha ve ark. 2014).

2.2.7.7. Anti-oksidan Aktivite

Serbest radikaller ve oksidatif stres ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, kanser, immün yetmezlik ve yaşlanma gibi durumlara neden olmaktadır. Bu durumla savaşmak için anti-oksidanlara başvurulurken doğal yapıdaki anti-oksidan maddeler tercih edilmektedir. Lavantanın da içeriğindeki birçok bileşiğin anti-oksidan özellik gösterdiği düşünüldükçe antioksidan aktivitesi birçok bilimsel araştırmada incelenmiştir.

Lavanta esansiyel yağının içeriğindeki linoleik asitin peroksidasyon üzerinde oluşturduğu inhibisyon etkisi ile anti-oksidan kapasite hesaplaması linoleik asit sistemi ile yapılmıştır. Esansiyel yağ konsantrasyonu 4 mg/ml olduğunda %87,9 peroksidasyon inhibisyon yüzdesi elde edilirken kontrol grubunda maksimum etki 1,5 mg/ml konsantrasyon ile % 82,4 yüzdesi ile elde edilmiştir. Bu sisteme göre yüksek konsantrasyonda elde edilen yüksek etki ile esansiyel yağ kullanılarak elde edilecek

peroksidasyon inhibisyonu ile daha güçlü anti-oksidan etki elde edilebileceği görülmektedir (Hui ve ark. 2010).

Bir başka çalışmada lavanta esansiyel yağının yapısındaki karvakrol, limonen ve sineol gibi doğal antioksidanlarla oluşturacağı anti-oksidan etki araştırılmıştır. DPPH analizi ile yapılan anti-oksidan aktivite incelemesinde $4,3 \pm 0,12$ 'lik IC_{50} değeri ile oldukça iyi bir serbest radikal savaşçısı olduğu belirlenmiştir (Bakhsha ve ark. 2014).

Bir diğer çalışmada lavanta esansiyel yağının hidrojen peroksit ve tert-butil hidroperoksit indüksiyonlu DNA hasarına karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Bunun yanında enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar olan SOD, GPx ve GSH düzeyleri, in-vitro olarak HepG2 (insan hepatom hücre sırası) ve ex-vivo olarak taze fare karaciğer izolatında araştırılmıştır. Sonuçlara göre oksidan indüksiyonlu DNA lezyonları indüksiyon öncesinde uygulanan lavanta esansiyel yağı sayesinde oldukça azalma ile izlenmiştir. Lavantanın bu koruyucu etkisini indüksiyon öncesi uygulama ile hücrelerdeki GPx aktivitesini artırarak ve lavantanın direk anti-oksidan özellik göstererek açığa çıkardığı gözlenmiştir (Kozics ve ark. 2017).

2.2.7.8. Anti-kanser Aktivite

Kolorektal kanser, kansere bağlı ölümler içinde 4. sırada olan ve yılda 700 bin ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Saç dökülmesi, kan değerlerinde düşüklük, nöropati ve hastanın yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle ve kemoterapi ile pahalılığından ötürü de ilaç tedavisi hastaları zorlamaktadır (Brody 2015; Braun ve Seymour 2011).

Çalışmada monoterpen alkol yapıdaki lavanta bileşiği linalol'ün bilimsel çalışmalarla daha önce kanıtlanmış mide, akciğer, karaciğer, lösemi ve deri kanserlerinde gözlenen anti-kanser aktivitesinin kolorektal kansere karşı aktivitesi incelenmiştir. Bu çalışmalarda linalol'ün apoptozis etkisi, oksidatif stresi indüklediği ve immün modülatör aktivitesinden bahsedilmiştir. Ancak linalol'ün bu sitotoksik etkisini gösterdiği mekanizma aydınlatılamamıştır (Cherng ve ark. 2007; Chang ve Shen 2014).

Bu yapılan çalışmada da linalol'ün sitotoksik etkinliği insan kolon kanser hücrelerinde, hücre ölüm mekanizmaları ve indükte oksidatif stres ölçümü ile saptanmaya çalışılmıştır. Reaktif oksijen parçacıkları ve redoks sinyalizasyonu kanser hücrelerinin fenotipik profilini ve terapötik etkileşime cevabını etkileyebileceğinden çalışmada reaktif O_2 parçacığı üretimi de incelenmiştir.

6 haftalık fareler sadece tuzlu su verilen kontrol grubu, 100 mg/kg linalol uygulanan ve 200 mg/kg linalol uygulanan gruplara ayrılmış ve tümör ajanı uygulandıktan 7 gün sonra linalol uygulamaları 3 günde bir kez 25 µL olarak uygulanmıştır. Tümör oluşumundan sonraki 21. günde ALT (alanin amino transferaz) ve AST (aspartat amino transferaz) değerleri tespit edilmiş, hücre yaşayabilirliği, apoptozis, lipid peroksidasyon ölçümü ve elektron spektroskopisi ile histolojik ve immünohistokimyasal testler çalışılmıştır.

Sonuçlara göre insan kolon kanser hücrelerinde kontrol grubunda hızla proliferasyon gösteren kanser hücrelerinde 250 µmol/L linalol uygulamasından sonra proliferasyon durmuştur. Deride kabarcık, küçülme ve kromatin fragmentasyonu gibi apoptozis belirtileri gözlenmiştir. İnsan fibroblast hücrelerinde ve kanser hücrelerinde doza bağımlı sitotoksik etki beklenmiş ancak hücre yaşayabilirliğine bakıldığında 100-500 µmol/L konsantrasyonda fibroblastların kolon hücrelerinden daha yüksek orana sahip olduğu kaydedilmiştir.

100 µmol/L konsantrasyonun üzerindeki 24 saatlik linalol uygulamasında kolon kanser hücrelerinde büzülme ve sıkıca bir arada toplanmış organeller gözlenmiştir.

İnsan kolon hücresinde linalol maddesinin sitotoksik mekanizmasını saptamak için yapılan incelemede 100 µmol/L linalol uygulanan grupta $10,5 \pm 7,7$ olan oran 100 µmol/L staurosporin uygulanan grupta $25,1 \pm 11,2$ olarak ölçülmüştür.

Yapılan diğer bir incelemede canlı ve ölü hücreler ile erken ve geç apoptoz miktarları incelenmiştir. Doza bağlı olarak hem erken hem de geç apoptoz fazlarında hücre sayısında artış kaydedilmiş ve sonuç olarak linalol insan kolon kanser hücrelerinde doza bağlı olarak apoptozu indüklemiştir.

İnsan kanser tümör hücresinin fare ksenograftında oral yolla linalol uygulaması yapılarak linalol'un in-vivo anti-kanser etkinliği incelenmiştir. Subkütan tümör ağırlık ve boyutlarında azalma izlenmiş ve kontrol grubu ile yüksek doz (200 µmol/L) linalol uygulanan grup arasında tümör ağırlığı bakımından belirgin fark izlenmiştir. Vücut ağırlığı, serum ALT ve AST seviyelerinde belirgin değişim gözlenmemiş ve yan etki kaydedilmemiştir. Buna göre linalol, transplante insan kanser hücreleri üzerinde vücut ağırlığı ve organ hasarı yaratmaksızın belirgin anti-proliferatif etki göstermiştir.

Linalol'ün apoptotik mekanizmasının açıklanabilmesi için oksidatif stres testi yapılarak kanser-spesifik oksidatif stresi indüksiyon etkinliği incelenmiş ve sonuçlara bakıldığında linalol'ün oksidatif stresi ilk basamak olarak hidroksil radikal üretimini indükleyerek yaptığı ve sonrasında da lipid peroksidasyonu ile anti-kanser apoptotik etkisini ortaya çıkardığı kaydedilmiştir (Iwasaki ve ark. 2016).

2.2.7.9. Anti-mikrobiyal Aktivite

Kozmetik ürünlerde, üretim sırasında aseptik üretim yapılmayıp steril üretilmediklerinden mikroorganizma kontaminasyonuna meyillidirler. Amerikan Farmakopesi'nde de bu konuda *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* mikroorganizmalarının formülasyonlarda bulunmaması gerektiği belirtilmiştir. Bu bakterilerin üreme ile çoğalabildiği kremler kullanıldığında birçok deri ve göz inflamasyonu, dermatitler ve enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Yapılan çalışmada Burdur Örtülü bölgesinde yetişen *Lavandula angustifolia* bitkisinden elde edilen ekstre içeriği ve esansiyel yağındaki bileşenleri incelenmiş ve anti-mikrobiyal etkinliği gözlenmiştir. Kremlerde en çok rastlanan 2 bakteri ve 2 mantar seçilmiş ve bakteriler *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile mantarlar *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* 28 günlük süre ile 25°C'de inkübe edilmiştir. 7. ve 14. gün ile inkübasyon sonunda örnekler incelenerek mikroorganizma sayımı yapılmıştır.

Lavantadaki yüksek fenolik içerik *Candida albicans*'ın büyümesini inhibe etmiştir. Bu yüksek anti-mikrobiyal etki içeriğindeki linalol ve α -terpineol ile sağlanmakta ve bu özelliği ile periodontopatik ve karyojenik bakterilere karşı kullanılmaktadır.

Lavanta esansiyel yağı çalışmada kullanılan mikroorganizmalara karşı oldukça etkili olmuş ve 14. gün sonunda mikroorganizmaları tamamen elimine etmiştir. Sonuç olarak başka herhangi bir koruyucuya gerek kalmaksızın kozmetiklerde koruyucu etkisi gösterebileceği kaydedilmiştir (Turgut ve ark. 2017).

2.2.7.10. Anti-bakteriyel Aktivite

Lavanta esansiyel yağının rinit ile ilgili 4 bakteri üzerinde yapılan anti-bakteriyel aktivite testinde *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus ascoformans*, *Proteus*

vulgaris ve *Escherichia coli* bakterileri kullanılmış ve her bir besiyerine 8,5; 17, 34 ve 51 mg/ml konsantrasyonlardaki lavanta esansiyel yağı eklenerek 37 C°de 18 saat enkübasyon sonunda anti-bakteriyel aktivite ve minimum inhibisyon konsantrasyonu hesaplamaları yapılmıştır.

Lavanta esansiyel yağı 51 mg/ml konsantrasyonda tüm bakterileri yok ederken diğer konsantrasyonlarda etki gözlenmemiştir. Bu da etkinin doza bağımlı olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Esansiyel yağ bu etkisini, hücre zarında bulunan bariyerin permeabilitesini bozarak ve kemiosmotik kontrolün kaybı ile birlikte göstermektedir. Yapılan çalışma ile rinit hastalığı görülen bireylerde lavantanın güvenilir ve doğal bir medikal tedavi ajanı ve yardımcısı olabileceği gösterilmiştir (Hui ve ark. 2010).

Yapılan bir diğer anti-bakteriyel aktivite çalışmasında Polonya’da yetişen *L. angustifolia* türüne ait 2 varyetenin (“mavi nehir (BR)” ve “zarif mor (EP)”) yapraklarından elde edilen esansiyel yağın *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* üzerine etkinliği disk difüzyon metodu ile incelenmiştir.

Anti-bakteriyel etkinlik incelendiğinde üremesi en yüksek olan *Staphylococcus aureus* bakterisinin üreme inhibisyonu oldukça etkin bir şekilde sağlanmıştır. *Escherichia coli* üzerinde daha az gözlenen etki *Enterococcus faecalis* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde etkisiz veya çok düşük etkili kalmıştır (Adaszyńska-Skwirzyńska ve ark. 2014). Sonuçlar Tablo 2.15’de gösterilmiştir.

Tablo 2-15: *L. angustifolia* varyetelerine ait esansiyel yağların anti-bakteriyel aktiviteleri - Adaszyńska-Skwirzyńska ve ark. (2014)’den

Bakterinin adı	Ortalama inhibisyon alanı (mm) ± SD		İnhibisyon derecesi
	BR	EP	
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,8 ± 0,4	24,0 ± 0,2	BR +++ EP +++
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	25,0 ± 0,3	26,0 ± 0,6	+++
			+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,1 ± 0,2	8,0 ± 0,2	+/-

			+/-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,9 ± 0,5	NZ	+/-
			-
<i>Escherichia coli</i>	12,5 ± 0,3	13,2 ± 0,4	+
			+
<i>Enterococcus faecalis</i>	9,0 ± 0,2	10,5 ± 0,3	+/-
			+

2.2.7.11. Anti-şiştomezomiyazis Aktivite

Şiştomezomiyazis, malaryadan sonra dünya genelinde en sık rastlanan, *Schistosoma mansoni* parazitlerinin oluşturduğu bir rahatsızlıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 200 milyon kişi kontamine olmuş, 800 milyon kişi de risk altındadır (Magalhaes ve ark. 2012, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Steinmann ve ark. 2006, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013). Günümüzde etkin tedavi olarak praziquantel kullanılmakta ancak tekrarlanan vakaları önleyememesi, juvenil şiştomezomlara karşı inaktif olması ve etkisinin kısıtlı olması ile tek çeşit ilaç kullanımına bağlı olarak oluşan direnç gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır (Melo ve ark. 2011, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Utzinger ve ark. 2003, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Wang ve ark. 2010, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Engels ve ark. 2002, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013 ve Ismail ve ark. 2011, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013).

Bitkisel uçucu yağların anti-parazit aktivite gösterdiği, *Lavandula angustifolia* Mill. bitkisinin esansiyel yağının bilimsel çalışmalarla kanıtlanan aktiviteleri ve özellikle anti-bakteriyel özelliği düşünülerek anti-şiştomezomal etkinliği incelenmiştir. Lavanta esansiyel yağının *Schistosoma mansoni* üzerine etkisinin incelendiği çalışmada pozitif kontrol grubuna praziquantel 12,5 µM veya 3,9 µg/ml konsantrasyonda uygulanmış ve bu gruptan alınan sonuçlar 24 saatlik inkübasyon sonunda tüm kurtçukların öldüğü şeklinde kaydedilmiştir. Ancak negatif kontrol grubunda olanlarda motor aktivite, çift halin bitmesi ve ölüm konusunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Lavanta esansiyel yağının 200 µg/ml konsantrasyonda inkübe edildiği grupta da pozitif kontrol grubundaki gibi 24 saatlik süre içinde tüm yetişkin kurtçukların öldüğü kaydedilmiştir. Buradan hareketle lavanta esansiyel yağının

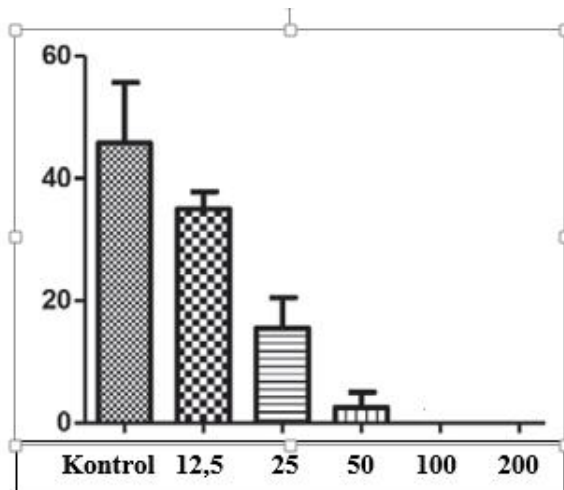
Schistosoma mansoni için LC_{50} değeri 24 saatlik inkübasyonda 117,7 $\mu\text{g/ml}$ olurken 120 saatlik inkübasyonda 103,9 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir.

Negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda lavanta yağı uygulanan *Schistosoma mansoni* kurtçuklarının %75'i minimum motor aktivite göstermeye devam etmiştir.

Schistosoma mansoni kurtçukları yaşamlarını konak kan dolaşım sisteminde çiftli olarak geçirirler. Lavanta yağının bu duruma etkisine bakıldığında 25 $\mu\text{g/ml}$ ve 50 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyon uygulamalarda 120 ve 24 saatlik inkübasyon sonunda çiftler %100 oranında ayrılmışlardır. Negatif kontrol gruplarında 120 saatin sonunda bile çiftli olarak kalabilmişlerdir (Mantovani ve ark. 2013).

Daha önceki çalışmalarda *Zingiber officinale* bitkisinden elde edilen etkide zencefilin dişi ve erkek kurtçuklara farklı etki gösterdiği kaydedilmişken lavanta esansiyel yağında bu durum gözlenmemiştir (Sanderson ve ark. 2002, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013).

Yumurta sayısına göre incelendiğinde pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 25 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyondan yüksek lavanta uygulamalarında yumurta yüzdesinde doz-yanıt miktarına bağlı olarak 120 saatlik inkübasyon süresi sonunda belirgin düşüş izlenmiştir (Şekil 2.19). Bu azalışın nedeni olarak çiftlerin ayrılarak üreme özelliğini önlemesi gösterilebilir (Mantovani ve ark. 2013).



Şekil 2-19: Lavantanın konsantrasyona bağlı yumurta gelişim inhibisyonu – Mantovani ve ark. (2013)'den

Dikey kolon: Yumurtaların gelişim yüzdesi Yatay kolon: Konsantrasyon $\mu\text{g/ml}$

Esansiyel yağların yapılarında bulunan özellikle monoterpen ve seskiterpen bileşikler olmak üzere terpenik bileşikler hidrofobik yapıda olup hücre membranından kolayca geçebilmekte ve parazitlerin metabolik yollarını engelleyerek ve organellerini de negatif etkileyerek anti-parazit etkilerini ortaya çıkarmaktadırlar. Bunun dışında esansiyel yağlar hücre membranına direkt etki ederek permeabilitesini bozmakta ve hücre ölümünü sağlayarak da anti-parazit etkisini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca esansiyel yağların içeriğinde bulunan diğer birçok etkili bileşik ile bunların sinerjik ve antagonistik etkinlik ile membran dışında lipid ve protein dokuları da hedef alarak etkilerini gösterebildiği bilinmektedir (Burt ve ark. 2005, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Knobloch ve ark. 1989, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Bakkali ve ark. 2008, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Borges ve ark. 2012, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013).

Borneol ve ökaliptol monoterpenik bileşikleri lavanta esansiyel yağının ana etkili bileşiklerindendir. Bu etken maddeler yalnızca lavantada değil *Thymus capitellatus* bitkisinin *Leishmania infantum* üzerine gösterdiği anti-leishmanial etki, *Curcuma longa* bitkisinin *Biomphalaria glabrata*'ya karşı gösterdiği mollusidal etki ve *Schistosoma mansoni* parazitlerine karşı gösterdiği anti-parazitik etkilerde de bu iki ana etkili bileşiğin aktiviteleri gözlenmektedir. Ayrıca *Eucalyptus camaldulensis* ve *Piper cubeba* bitkilerinin ana etkili bileşikleri olan ökaliptol bileşiğinin *Schistosoma mansoni*, *Trypanosoma brucei* ve *Trypanosoma evansi* üzerinde anti-parazitik aktivitesi gösterilmiştir (Machado ve ark. 2010, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; da Silve Filho ve ark. 2009, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Magalhaes ve ark. 2012, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013; Habila ve ark. 2010, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013).

Lavanta esansiyel yağının içeriğindeki prekosen-1 etken maddesinin anti-parazit aktivitesi olmadığı tespit edilmiş ancak bu bileşiğin diğer bileşiklerle oluşturabileceği sinerjik ve aditif etki ile anti-parazit etkinin oluşmasında katkısı olabileceği kaydedilmiştir (Melo ve ark. 2011, Kaynak: Mantovani ve ark. 2013).

Sonuç olarak lavanta esansiyel yağında bulunan ana etkili bileşiklerden olan monoterpen yapıdaki borneol ve ökaliptol belirgin anti-parazit aktivite göstermiş, çift haldeki *Schistosoma mansoni* parazitlerinin ayrılmasını sağlamış ve motor fonksiyon üzerinde negatif olarak etki etmiştir. Doza bağımlı olarak da yumurta gelişimini

önlemiştir. *Schistosoma mansoni* parazetine karşı bu kadar iyi etkinlik gösterirken sitotoksitesinin oldukça düşük olduğu da kaydedilmiştir (Mantovani ve ark. 2013).

2.2.7.12. Akarisit Aktivite

Lavantanın ana bileşenlerinden linalol, linalil asetat ve kafurun daha önce yine Perrucci (Perrucci 1994) tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda uyuz sebebi akar olan *Psoroptes cuniculi* üzerine akarisit etkinliği gösterilmiştir. Nikotin, rotenon ve kuassin bileşiklerinin inhalasyon ile de bu etkinliği gösterilmiştir (Bezzi ve Caden 1991, Kaynak: Perrucci ve ark. 1996) ve lavanta esansiyel yağının da bu şekilde inhalasyon ile etki edip edemeyeceği incelenmiştir.

Çalışmada tavşanlara doğal olarak gelmiş olan akarlar tavşanların kulaklarından toplanmış ve 8µL'den başlayarak ölüm yüzdesi, kontrol grubundaki ile benzer olduğu 3-2,5 µL'lik etkisiz doza kadar uygulamalar yapılmış ayrıca lavanta ana bileşiklerinden linalolün de bu şekilde gösterebileceği etkiden tek başına sorumlu olup olmadığı da incelenmiştir. Bunun için de %27'si linalol %73'ü de tuzlu su olan bir karışım ile çalışılmıştır. Deney sonunda linalol'ün 0,7 µL doz ile gösterdiği etki karışımın gösterdiğinden çok daha yüksek olmuştur. Karışımın ve esansiyel yağın gösterdiği öldürücü etki de kontrol grubundan belirgin yüksek izlenmiştir. Sıralamada en çok linalol, ikinci sırada esansiyel yağ etki gösterirken en az etki karışım ile elde edilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında karışım ve esansiyel yağın içeriğindeki linalol oranı her ikisinde de %27 iken esansiyel yağın daha yüksek oranda etkili olduğu gözlenmiş; bu da esansiyel yağdaki diğer bazı bileşiklerin de akarisit etkinlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Linalol'ün esansiyel yağdaki en uçucu bileşik olması akarlar ulaşmasının kolayca olmasını açıklamaktadır (Perrucci ve ark 1996). Sonuçlar Tablo 2.16'da gösterilmiştir.

Tablo 2-16: Lavanta esansiyel yağı, linalol ve karışımın akarisit etkileri – Perrucci ve ark. (1996)'dan

	Doz	Toplam Akar	Ölü Akar	Ölüm Oranı (%)
Lavanta Esansiyel Yağı	1,5	72	12	16,7
Lavanta Esansiyel Yağı	2,0	67	13	19,4
Lavanta Esansiyel Yağı	2,5	61	36	59

Lavanta Esansiyel Yağı	3,0	62	50	81
Lavanta Esansiyel Yağı	6,0	90	90	100
Lavanta Esansiyel Yağı	8,0	60	60	100
Linalol	0,5	63	8	12,7
Linalol	0,7	65	14	21,5
Linalol	1,0	63	23	36,5
Linalol	1,5	107	57	53
Linalol	2,0	70	42	60
Linalol	3,0	60	46	76,7
Linalol	6,0	90	90	100
Linalol	8,0	60	60	100
Karışım	1,5	63	7	11,1
Karışım	2,0	64	11	17,2
Karışım	3,0	71	26	37
Karışım	6,0	68	37	54,4
Karışım	8,0	71	52	73,2
Kontrol grubu	***	154	13	8,4

ED₅₀ ve ED₉₀ değerleri incelendiğinde esansiyel yağ, karışım ve linalolün etkinliklerinin oldukça farklı olduğu; etki gösteren bileşiğin de tek başına linalol olmadığı gözlenmiştir (Tablo 2.17). Linalol tek başına düşük dozlarda gösterdiği yüksek akarisit etki ile ön plana çıksa da uçucu kısımda her ne kadar gaz kromatografisinde görünmeyecek kadar az bulunsalar da diğer bileşiklerin oluşturduğu potansiyalizasyona da ihtiyaç olmaktadır (Perrucci ve ark 1996).

Tablo 2-17: Lavanta esansiyel yağı, linalol ve karışımın ED₅₀ ve ED₉₀ değerleri– Perrucci ve ark. (1996)’dan

	ED₅₀	ED₉₀
Linalol	1,633 ± 0,034	3,505 ± 0,035

Esansiyel Yağ	2,387 ± 0,027	3,35 ± 0,028
Karışım	5,418 ± 0,0975	10,558 ± 0,103

2.2.7.13. Anti-inflamatuar ve Analjezik Aktivite

Lavanta yapraklarından (*Lavandula angustifolia*) elde edilen hidroalkolik ekstre, esansiyel yağ ve polifenolik fraksiyonun formalin, asetik asit ve karragen ile ağrı ve inflamasyon indüksiyonu oluşturulan farelerde anti-inflamatuar ve analjezik etkinlikleri incelenmiştir.

Analjezik etki tespitinde fareler 20 µl %2,5 formalin veya %1 asetik asit ile indüksiyona tabi tutulmuştur. Öncesinde uygulanan hidroalkolik ekstre, esansiyel yağ ve polifenolik fraksiyon ile formalin testinde pozitif kontrol grubuna morfin, asetik asit testinde yine pozitif kontrol grubuna indometazin uygulanmıştır.

Anti-inflamatuar etkinlik testinde ise karragen indüksiyonu ile farelerin sağ patisinde oluşturulan ödem ile çalışılmıştır. Ödem miktarı öncesinde ve karragen uygulamasından 4 saat sonrasında yapılmıştır. Karragen uygulamasından 1 saat öncesinde de hidroalkolik ekstre, esansiyel yağ ve polifenolik fraksiyon uygulaması gerçekleştirilmiştir. Sol patilerine de tuzlu su verilerek kontrol amaçlanmış ve pozitif kontrol grubuna da deksametazon uygulaması yapılmıştır.

Sonuçlara bakıldığında formalin testinde hidroalkolik ekstre uygulaması ilk fazda belirgin analjezik etki oluşturmazken son fazda etkili olmuştur. Doza bağımlı olarak çalışmada en yüksek doz olarak uygulanan 1600 mg/kg'da morfine yakın %93'lük inhibisyon oluşturmıştır. Polifenolik fraksiyonun yarattığı etki doza bağımlı olarak yükselse de ve esansiyel yağ ile hidroalkolik ekstrele göre ilk fazda etkili olsa da ikinci fazda yüksek etki ortaya çıkarmamıştır. Rakamsal sonuçlar Tablo 2.18'de gösterilmiştir.

Tablo 2-18: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının formalin ile indüksiyon testinde etkinlikleri - Hajhashemi ve ark. (2003)'den

	Pati Yalama Süresi		Pati Yalama Süresi	
	İlk Faz (0-5 dakika)	Inhibisyon (%)	İkinci Faz (20-25 dakika)	Inhibisyon (%)

Kontrol	46,7 ± 5,6	–	21,8 ± 5,6	–
Hidroalkolik ekstre 400 mg/kg	40,0 ± 3,8	14	6,7 ± 2,7	69
Hidroalkolik ekstre 800 mg/kg	39,5 ± 4,1	15	6,0 ± 2,5	72
Hidroalkolik ekstre 1600 mg/kg	41,0 ± 4,9	12	1,5 ± 1,0	93
Polifenolik fraksiyon 400 mg/kg	34,2 ± 4,0	27	11,7 ± 2,9	47
Polifenolik fraksiyon 800 mg/kg	18,8 ± 4,0	60	11,7 ± 1,9	47
Polifenolik fraksiyon 1600 mg/kg	15,8 ± 2,6	66	6,2 ± 2,1	70
Esansiyel yağ 50 mg/kg	39,2 ± 3,8	15	3,5 ± 1,5	83
Esansiyel yağ 100 mg/kg	14,7 ± 1,3	69	3,0 ± 1,5	86
Esansiyel yağ 200 mg/kg	5,7 ± 1,1	88	2,0 ± 1,1	90
Morfin 10 mg/kg s.c.	5,0 ± 3,5	90	1,0 ± 0,1	95

Asetik asit testinde ise abdominal acı ve sakınmayı hidroalkolik ekstre belirgin bir şekilde azaltmamış ancak esansiyel yağın 100 mg/kg ve 200 mg/kg uygulamaları ile polifenolik fraksiyonun 400 mg/kg ve 800 mg/kg dozlardaki uygulamalarında belirgin azalma gözlenmiştir. Ancak bu yanıtlar doza bağımlı olmamış çünkü çalışılan farklı dozlarda yanıtta bir değişim elde edilmemiştir. Rakamsal sonuçlar Tablo 2.19’da gösterilmiştir.

Tablo 2-19: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının asetik asit ile indüksiyon testinde etkinlikleri – Hajhashemi ve ark. (2003)’den

	Kasılma Sayısı	İnhibisyon (%)
Kontrol	31,3 ± 1,9	–
Hidroalkolik ekstre 400 mg/kg	29,0 ± 1,1	7
Hidroalkolik ekstre 800 mg/kg	28,0 ± 1,0	14
Hidroalkolik ekstre 1600 mg/kg	26,2 ± 3,3	17
Polifenolik fraksiyon 400 mg/kg	29,2 ± 1,6	7
Polifenolik fraksiyon 800 mg/kg	26,7 ± 0,5	15
Polifenolik fraksiyon 1600 mg/kg	26,8 ± 0,7	15

Esansiyel yağ 100 mg/kg	23,2 ± 0,7	27
Esansiyel yağ 200 mg/kg	23,0 ± 2,9	27
İndometazin 10 mg/kg	7,0 ± 1,2	78

Karragen testinde ise hidroalkolik ekstre ve polifenolik fraksiyon her ne kadar yüksek dozlarda denense de belirgin bir anti-inflamatuar etki ortaya çıkarmamışlardır. Esansiyel yağ ise 200 mg/kg doz uygulamada %48’lik pati ödem inhibisyonu sağlamıştır. Deksametazon ise %60’lık oranda inhibisyon sağlamıştır. Sonuçlar Tablo 2.20’de gösterilmiştir.

Tablo 2-20: Uygulanan lavanta fraksiyonlarının karragen ile indüksiyon testinde etkinlikleri – Hajhashemi ve ark. (2003)’den

	Pati ödemi (%)
Kontrol	-
Hidroalkolik ekstre 1000 mg/kg	2
Hidroalkolik ekstre 2000 mg/kg	5
Hidroalkolik ekstre 4000 mg/kg	5
Polifenolik fraksiyon 1000 mg/kg	5
Polifenolik fraksiyon 2000 mg/kg	8
Polifenolik fraksiyon 4000 mg/kg	10
Esansiyel yağ 200 mg/kg	48
Deksametazon 1 mg/kg	60

Çalışmanın sonuçlarına göre lavantanın hidroalkolik ekstre ve polifenolik fraksiyonu yüksek dozlarda formalin testinde orta düzeyde anti-nosiseptif etkinlik göstermiştir. Polifenolik fraksiyon ayrıca asetik asit testinde analjezik aktivite de göstermiştir. Esansiyel yağ uygulaması ise 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda hem formalin testinin her iki fazında hem de asetik asit testlerinde belirgin anti-nosiseptif

etki göstermiş hatta bitki kaynaklı analjezik etkinin büyük oranının esansiyel yağ kaynaklı olduğu kaydedilmiştir.

Esansiyel yağ uygulaması karragen indüksiyonunda oluşan ödeme karşı da belirgin anti-inflamatuar etki ortaya koymuştur. Ancak lavanta esansiyel yağının bu belirgin etkinliğinin ilaçlarda gözlenen kortikosteroid benzeri etki ile mi, endojen glukokortikoidlerin salınması ile mi, prostaglandin biyosentezi ile ilişkili mi yoksa inflamatuvar medyatörlerle ilişkisinden mi kaynaklandığı belirlenememiştir (Hajhashemi ve ark. 2003).

2.2.7.14. Lokal Anestezik Aktivite

Bitkilerin geleneksel kullanımlarından biri olan esansiyel yağların, sindirim sisteminde gösterdikleri antispazmodik etkinliği, örneğin öjenol maddesinin lokal anestezi esnasında membran stabilizasyonu amacıyla kullanılması ve mentol etken maddesinin lokal anestezi ve analjezik ilaçların terkbine girmesinden yola çıkılarak *Lavandula angustifolia* bitkisinin lokal anestezi etkinliğinin incelendiği çalışmada içeriğindeki ana bileşenleri linalol ve linalil asetatın lokal anestezi etkisi, ana etkili maddesi bir siklik monoterpen olan *Citrus* meyvelerinden elde edilen limonen bileşiğinin lokal anestezi etkinliği karşılaştırılmıştır. Lavantanın anti-spazmodik, anti-septik ve sedatif etkileri düşünülerek yapılan çalışmada esansiyel yağların yüksek yağ çözünürlüğü ile kalsiyum girişinin inhibisyonu veya sodyum permeabilitesindeki artışı önlenmesi ile yani nörotransmisyonu bloke ederek plazma membranlarındaki lipid bilayeri ile etkileşime geçerek etki gösterdiği düşünülmektedir.

Fare, tavşan ve domuzların kullanıldığı çalışmada linalol ve linalil asetat 0.1-1000 µg/ml konsantrasyon aralığında doza bağımlı olarak elektriksel olarak oluşturulan kontraksiyonları azaltmış; hatta *Lavandula angustifolia* esansiyel yağı ve linalil asetat ile tam olarak bloklanan kontraksiyonlar, linalol ile %25'e kadar bloklanmıştır. Linalol ve linalil asetat ile elde edilen etki klasik lokal anestezi ilaçlar olan lidokain ve prokain ile benzer lokal anestezi profil çizmişlerdir. Karşılaştırma amacıyla kullanılan *Citrus limonum* ve *Citrus reticulata* esansiyel yağları kontraksiyon etkisi göstermemişlerdir. Lavanta esansiyel yağı, linalol ve linalil asetat da direk stimülasyon ile oluşturulan kontraksiyonlara etki göstermemiştir.

Konjonktival refleks testinde ise konjonktival keseye 30-2500 µg/ml konsantrasyonlarda uygulanan lavanta esansiyel yağı solüsyonu, doz bağımlı olarak

konjonktival refleksin ortaya çıkmasını sağlayan uyaran sayısında artışa neden olmuştur. Aynı dozlarda linalol ve linalilasetat da benzer etki göstermişlerdir. Daha önceki testte olduğu gibi *Citrus* limon ve *Citrus reticulata* esansiyel yağları 2500 µg/ml konsantrasyona kadar bile beklenen lokal anestezik etkiyi göstermemişlerdir.

Lavanta esansiyel yağı ile oluşturulan lokal anestezik etki 5. dakikada başlamış ve 15. dakikada sonlanarak istenen etki elde edilmiştir.

Linalol ve linalil asetat, domuz derisinde subkütan enjeksiyon ile uygulamasında 10-2500µg/ml konsantrasyonlarda kutanöz kas refleks inhibisyonu etkisi göstermiştir.

Lavantanın bu etkisini düz kas gevşetebilme etkinliği ile ortaya çıkardığı söylenebilir. Esansiyel yağın içeriğindeki linalol ve linalil asetat etken maddeleri birbirine benzer etkinlik göstermişlerdir. Çalışmada kullanılan *Citrus* türlerinin limonene, γ- terpinene ve β-pinene etken maddeleri de linalol ve linalil asetat gibi terpenik bileşikler olup lipofilik özellikte olmalarına rağmen lokal anestezik etki göstermeme sebebinin linalol ve linalil asetatta farklı olarak bulunan hidrofilik yapıdan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca linalol'ün etkisini farelerin nöromüsküler bağlantı noktasında asetilkolin salımını inhibe ederek kanalın açık kalma süresini azaltarak ortaya çıkardığı ve *Lavandula angustifolia* bitkisinin etken bileşiklerinin de etkisini sodyum ve/veya kalsiyum kanallarının blokajı ile ortaya koyduğu düşünülmektedir (Ghelardini ve ark. 1999).

2.2.7.15. Dismenorede Aktivite

Adet görülmesi sırasında yaşanan dismenore aylık dönemlerde kanamadan hemen önce başlayıp 2-3 gün süre ile görülebilen ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen jinekolojik bir durumdur. İki tipi bulunan bu durumun ilki primer dismenore olup baş ve karın ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi ve diyare gibi fiziksel ve duygusal bazı semptomlara birlikte görülse ve etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da prostaglandinlerin doğal üretimi sonucu oluşan pelvik ağrıdır ve genelde ilerleyen yaşlarla azalmaktadır. Sekonder menore ise prostaglandin kaynaklı olan ağrıdan bağımsız olarak diğer jinekolojik pelvik bir patolojik durumdan kaynaklanır ve adet dönemi bitse de devam edebilen daha şiddetli ağrılarla izlenir. Primer dismenorenin görülme sıklığı %43 ile %90 arasında olurken İran'da yapılan bir çalışmada çeşitli rahatsızlıklar hissedenlerin oranı %71-%89,8 oranında olmuş ve bir başka çalışmada genç kadınlarda görülme sıklığı %70,5 olarak belirlenmiştir. (Jamieson ve Steege 1999,

Kaynak: Dehkordi ve ark. 2014; Poureslami ve Osati-Ashtiani 2002; Noroozi ve Tahmasebi 2004, Kaynak: Dehkordi ve ark. 2014; Panahzadeh ve ark. 2008, Kaynak: Dehkordi ve ark. 2014; Elektronik kaynak - 14) Normal adet görüldüğünde 10 ile 80 ml arasında değişen ve yaklaşık 35 ml görülen kan kaybı menorajide 80 ml ve üzerinde kan kaybı ile izlenebilmektedir (Kadir ve Aledort 2000; Carlson ve ark. 2004, Kaynak: Dehkordi ve ark. 2014).

Dismenore şikayetlerinin giderilmesinde farmakolojik, nonfarmakolojik ve cerrahi müdahalelere baş vurulmaktadır. Akupunktur, akupressür ve masaj gibi yöntemler dışında aromaterapiden de faydalanılmaktadır. Aromaterapide kullanılan uçucu yağların kokuları ile elde edilen rahatlatıcı etkilerin yanında lavantanın içeriğindeki linalol ve linalil asetat gibi etkin maddeler sayesinde elde edilen narkotik ve sedatif etkiler anti-muskarinik aktivite ve/veya iyon kanal bloğu ile olabileceği düşünülmekte ve lavantanın kan akışını hızlandırması yanında inhalasyonu sonrasında kanda bulunması da önemlidir (Buchbauer ve ark. 1991; Jirovetz ve ark. 1990; Rhie ve ark. 2007, Kaynak: Dehkordi ve ark. 2014; Ghelardini ve ark. 1999). Lavantanın aromaterapik kullanımında beynin duygusal bölümü yani limbik sistemi etkileyerek etkisini gösterdiği söylenebilmektedir.

Yapılan çalışmada amaç lavanta yağının sedatif, anti-depresan, anti-spazmodik ve gaz giderici özellikleri göz önünde bulundurularak inhalasyonunun dismenore semptomları, kanama miktarı, pıhtı ve dismenore kaynaklı yaşanan rahatsızlıkların giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasına etkisi incelenmiştir.

Çalışmada 18 ile 28 yaşları arasında, ikinci veya üçüncü derecede primer dismenore yaşayan, kontraseptif veya düzenli ilaç kullanımı olmayan, düzenli adet gören, özellikle lavanta olmak üzere koku ve esanslara alerjisi olmayan 96 kadın öğrenci ile çalışılmış ve rastgele 2 gruba ayrılarak dismenore rahatsızlıkları 1'den 4'e kadar derecelendirilmiştir. İkinci seviye dismenore, ağrılı ve seyrek şekilde ağrı kesicilere ihtiyaç duyulan ve normal yaşamı çok az etkileyen, üçüncü seviye dismenore günlük yaşamlarını etkileyen ancak iş veya okul gibi görevlerini terk etmeden ağrı kesicinin şart olduğu ve dördüncü seviye dismenore ise günlük hayatı oldukça etkileyen ve ağrı kesicilerle zor kontrol edilen dismenore yaşayanlardan oluşmuştur. Tedavi grubuna susam yağı içinde lavanta yağı uygulanırken plasebo grubuna yalnızca susam yağı verilmiştir. İnhalasyonlar öğrencilere dismenore görüldükten 1 saat sonrasında ve

ilk üç gün her 6 saatte 3 damlayı elde ovuşturulup 7-10 cm uzaklıktan 5 dakikalığına inhale edilecek şekilde uygulanmış ve plasebo veya tedavi grubu olarak art arda 2 siklusta uygulama yapılmıştır. Çalışma öncesi ve sonrasında kanama miktarı, pıhtı miktarı ve dismenore ile ilgili semptomlar derecelendirilerek sorulmuş ve kaydedilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında lavanta inhalasyonu dismenore semptomlarını olumlu yönde etkilemiştir (Tablo 2.21).

Tablo 2-21: Lavanta yağı inhalasyonunun dismenore şikayetlerinde etkinliği - Dehkordi ve ark. (2014)'den

	Kontrol grubunda lavanta grubuna göre kaç kat daha fazla görüldüğü
Sırt ve karın ağrısı	6,8
Yorgunluk	12
Kusma	8,7
Bulantı	11,5
Halsizlik	6,48
Diyare	6,6
Baş ağrısı	12,6
Mod değişikliği	5,6
Bitkinlik	16,2
Sıcak basması	9,1
Nazal konjesyon	8,5

Kanama miktarı ölçümlerinde ise alttaki tablodaki rakamlar elde edilmiştir. Buna göre lavanta inhalasyonu ilk iki günde çok belirgin düzeyde etkili olmasa da üçüncü günde etkisi belirginleşmiştir. Yapılan ileri korelasyon hesaplamasında da lavanta inhalasyonunun kanama miktarına etkili olmadığı saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 2.22'de gösterilmiştir.

Tablo 2-22: Lavanta inhalasyonunun dismenore ile bağlantılı kanama miktarına etkisi - Dehkordi ve ark. (2014)'den

	Kontrol grubunda lavanta grubuna göre kaç kat daha fazla kanama miktarı olduğu
İlk gün	1,4
İkinci gün	0,7
Üçüncü gün	0,3

Kan pıhtısı miktarı ölçümünde de regresyon hesaplarına göre lavanta inhalasyonunun kadın öğrencilerin pıhtı miktarında istatistiksel olarak etkisi olmamıştır. Her ne kadar kanama ve pıhtı miktarına etkisi olmasa da primer dismenore semptomlarını gidermedeki etkinliği, yan etki göstermemesi ve bulunma kolaylığı ile ucuz olması lavanta yağının primer dismenorede kullanımını desteklemektedir (Dehkordi ve ark. 2014).

2.2.7.16. Premenstrüel Sendromda Aktivitesi

Adet döneminde ovülasyon sonrası ve adetten yaklaşık 7 gün öncesindeki süreçte sıkça rastlanan, kadınların sosyal ilişkilerinin ve hayat kalitesinin bozulması ile gözlenen şikayetlerin premenstruel sendrom olarak adlandırılabilenlerinin ve adet döneminin rahat atlatılabilmesi için çeşitli tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Lavanta yağının da sedatif ve sinir sistemi üzerindeki olumlu etkileri ile hamilelik boyunca kısa süreli koklandığında davranış durumu dengelenmesinde, doğum esnasında doğum sancısı giderilmesi veya azaltılmasında, postpartum dönemde anksiyete ve depresyonları giderilmesinde, sezaryen ameliyatı sonrası ağrılarının tedavisinde, adet dönemlerinde dismenore tedavisinde, orta yaş kadınlarda uyku sorunları, menopoz döneminde sıcak basması, eklem ağrısı, kas ağrısı, depresyon gibi klimaterik semptomların giderilmesi gibi birçok jinekolojik şikayetin giderilmesi amacıyla tamamlayıcı ve destek tedavi ajanı şeklinde bir aromaterapötik olarak kullanılabileceği göz önünde bulundurulabilir.

Genel olarak şimdiye kadar yürütülen etkinlik çalışmalarında lavanta yağı içerisindeki (R)-(-) linalol'ün cAMP (sıklık adenosin monofosfat) aktiviteyi ve glutamat

bağlama kapasitesini inhibe ederek sedatif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bakımdan uygun bileşime sahip lavanta yağının PMS (premenstrüel sendrom) şikâyetleri üzerinde de etkili olması uzak bir ihtimal gibi görünmemektedir.

Bununla ilgili yapılan araştırma 20’li yaşlarda üniversite öğrencisi 17 gönüllü üzerinde yürütülmüş ve çalışmaya alınacak gönüllüler iki adet dönemi öncesi ve sonrasında yapılan biyokimyasal analiz, sorgulama ve klinik muayene sonucu dikkatle seçilmiştir. Bileşimi bilinen lavanta yağı [linalil asetat (%37,18), linalol (%36,83), trans-beta-osimen (%4,25), beta-karyofillen (%3,55)] ve kontrol olarak su bir nebülizör yardımıyla 10 dakika süre ile uygulanmıştır. Sonuçlar istirahat halindeki gönüllülerde uygulamadan önce ve sonra belirli aralıklarla alınan EKG (elektrokardiyogram) grafileri kullanılarak yapılan HRV (kalp hızı değişkeni) analizi sonuçları ve gönüllülerden alınan POMS anketlerinin sonuçları değerlendirilerek yorumlanmıştır.

Sonuç olarak kısa süreli lavanta yağı koklanması ile parasempatik sinir sistemi aktivitesinin düzenlenerek PMS duygusal şikâyetlerin kısmen hafifletilebileceği bildirilmiştir. Çalışmada gönüllü sayısının az olması nedeniyle daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmaların sonuçları daha net bir bilgi sağlayabilecektir. Lavanta yağının güvenilir olması, vücutta birikmemesi nedeniyle PMS’de güvenli bir tedavi ajanı sonucuna varılabilmektedir.

Bu arada lavanta yağının bileşiminin doğru olması, beklenen etkilerin gözlenebilmesi bakımından son derece önemlidir. (R)-(-) Linalol’ün santral sinir sistemi üzerindeki bu etkisinin optik izomeri olan (S)-(+) linalol için söz konusu olmadığı görülmektedir. Piyasada sentezle elde edilen linalol izomerlerinin alkol ya da sabit yağ içerisinde çözündürülmesi ile hazırlanan düşük kalitede lavanta yağları ucuz fiyat ile pazarlandığından dikkat edilmelidir (Elektronik kaynak – 15).

2.2.7.17. Lavanta Esansiyel Yağında Bulunan Majör Etkili Linalil Asetatın Düz Kas Gevşemesi Üzerine Etkisi

Düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlayan 2 mekanizmadan ilki nitrikoksit, PGI₂ (prostasiklin) ve EDHF (endotelyum kaynaklı hiperpolarizan faktör) gibi faktörleri salgılayarak kası gevşeten vasküler endotelyal hücrelerle, diğeri de direk olarak vasküler düz kas hücreleri ile olmaktadır. İkinci mekanizmada bahsedilen düz kasların normal zamanlarda kasılması miyozin hafif zincir kinaz ve gevşemesi de miyozin hafif zincir fosfataz ile sağlanmaktadır. Miyozin hafif zincir fosfataz etkisi ile kas gevşemesi

hücre içindek Ca^{+2} salımı ile olmaktadır. Bunun için kullanılan klasik vazodilatör ilaçlarda üç yol bulunmaktadır. Bunlar hiperpolarizasyon, hücreye Ca^{+2} girişinin önlenmesi ve siklik guanozin monofosfat artışı ile olabilmektedir.

Bu çalışmada aromaterapide sıkça kullanılan lavantanın ateroskleroz ve hipertansiyondaki bilinen etkilerinden yola çıkılarak etki mekanizması ve içeriğindeki lavanta esansiyel yağının majör etken maddelerinden linalil asetat'ın etkinliği incelenmiştir. Linalil asetat'ın, fenilefrin ile yapay kasılma oluşturulan tavşan karotid arteri üzerinde bir miyozin hafif zincir fosfataz aktivatör etkisi göstererek gevşeme oluşturma etkisi ile farmakolojik ve biyokimyasal mekanizmaları incelenmiştir.

Lavanta esansiyel yağının gevşetme etkisi tespiti için karotid arterin dinlenme gerilimi stabil hale geldikten sonra 750 ± 108 mg kasılma elde edebilmek için 10^{-5} mol/L konsantrasyonda fenilefrin verilmiştir. 10 dakika sonra kasılmalar stabil hale geldiğinde $2,6 \times 10^{-8}$, $5,2 \times 10^{-8}$, 10^{-7} ve $2,6 \times 10^{-7}$ g/ml konsantrasyonlarda lavanta esansiyel yağı uygulanmış ve 90 dakika süren bir gevşeme elde edilmiştir. $2,6 \times 10^{-7}$ g/ml konsantrasyon uygulamasında $105,7 \pm 2,7$ değerinde kasılmaya bağlı gevşeme kaydedilmiştir. EC_{50} değeri $8,9 \times 10^{-2}$ g/ml olarak saptanmış ve esansiyel yağdaki linalol konsantrasyonları $1,85 \times 10^{-4}$ mol/L ve linalil asetat konsantrasyonu $1,78 \times 10^{-4}$ mol/L olarak tespit edilmiştir.

Lavanta esansiyel yağı ile elde edilen gevşeme, taşıyıcı dimetilsülfoksit verilen kontrol grubunda gözlenen gevşemeye göre oldukça fazla olarak izlenmiştir.

Linalil asetat, fenilefrin ile indüklenerek oluşturulan kasılmaları kontrol grubuna göre oldukça etkili bir şekilde gevşetmiştir. 3×10^{-4} mol/L konsantrasyonda $41,1 \pm 5,8$ (E^+) ve $23,1 \pm 2,8$ (E^-) oranında gevşetme gözlenmiştir. EC_{50} değeri E^+ için $3,6 \times 10^{-4}$ ve E^- için $4,3 \times 10^{-4}$ mol/L olmuştur.

Linalolde de 10^{-3} mol/L konsantrasyonda $55,5 \pm 7,7$ mol/L (E^+) ve $61,3 \pm 6,3$ mol/L (E^-) gevşemesi gözlenmiş ve böylece linalil asetatın daha etkili olduğu saptanmıştır.

Linalil asetatın fenilefrin indüklemesi ile oluşan kasılmalardan başka endotelial kaynaklı kasılmalardan sonra oluşan gevşemeye de etkili olduğu gözlenmiştir. 3×10^{-4} mol/L konsantrasyondaki linalil asetat E^+ etkileyerek 10^{-4} mol/L nitroarjinin salımını böylelikle $68,6 \pm 5,7$ 'lik bir gevşeme sağlamıştır. 10^{-4} mol/L konsantrasyondaki bir

potasyum kanal blokörü olan tetraetilamonyum ve siklooksijenaz inhibitörü olan 10^{-5} mol/L endometazin eklenmesi belirgin bir değişim yaratmazken 3×10^{-5} mol/L oxodiazolo-kinoksalin eklenmesi linalil asetatın etkinliğini düşürmüştür; hatta kontrol grubundan daha az etkili olmasını sağlamıştır.

3×10^{-4} mol/L konsantrasyondaki linalil asetat ön uygulaması fenilefrin indüklemesi ile oluşan kasılmaları 2 dakika sonra $81,1 \pm 3,9$ 'a; 5 dakika sonra da $79,7 \pm 4,8$ 'e düşürmüştür. Daha detaylı incelenmesi adına miyozin hafif zincir fosforilasyonu ölçülmüş ve 2 dakika sonunda miyozin hafif zincir fosforilasyonu $56 \pm 3,2$ 'dan $44,7 \pm 4,0$ 'a ve $49,8 \pm 5,4$ 'ten $41,3 \pm 3,4$ 'e düşmüştür.

Sonuç olarak linalil asetat'ın devamlı ve etkili bir şekilde gevşeme oluşturduğu ve bunu hem nitrik oksit siklik guanozin monofosfat yolağını aktive ederek endotelyal bağımlı olarak hem de direkt kas üzerinde ve miyozin hafif zincir kinaz ve fosfataz üzerine etki ederek endotelyal bağımlı olmayan şekilde yaptığı tespit edilmiştir. (Koto ve ark. 2006).

2.2.7.18. Serum Lipid Profili Üzerine Aktivitesi

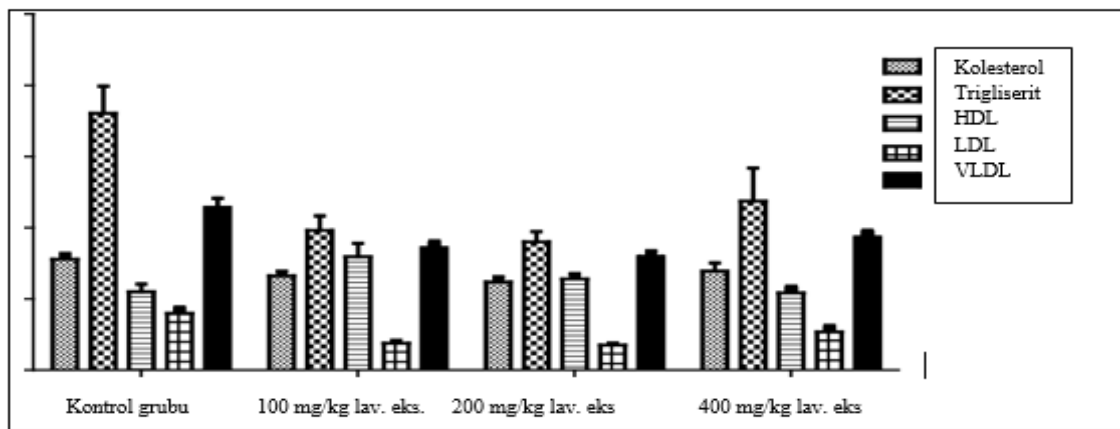
Kardiyovasküler rahatsızlıklar ölümle bile sonuçlanabilen en sık rastlanılan hastalıklardandır. Bunlardan ateroskleroz arterlerin duvarlarında birikim ile sertleşip elastikiyetini kaybetmesi ve ilerleyen durumlarda miyokard enfarktüsü, anjina pectoris ve iskemik inme gibi durumlarla sonuçlanabilen ve diyetle alınan yağ asidi kompozisyonu ile kan lipid ve lipoprotein seviyelerinin değişmesi yolu ile kan lipid ve lipoprotein seviyelerinin değişmesi ile oluşan; LDL (low density lipoprotein / düşük dansiteli protein) seviyesinin yükselmesi ile riskin arttığı ve HDL (high density lipoprotein / yüksek dansiteli lipoprotein) seviyesinin yükselmesi ile riskin azaldığı bir hastalıktır. Çünkü yağların oksidasyonu aterosklerozda önemli bir role sahiptir (Rabiei ve ark. 2014).

Tedavide kullanılan çeşitli sentetik ilaçların yan etkileri nedeniyle bitkisel tedavilere yönelim olmaktadır. Bitkilerde bulunan flavonitler ve E vitamini gibi antioksidanlar ateroskleroza bağlı komplikasyonlara karşı ajanlar olarak tercih edilebilmektedir (Nasri ve ark. 2013, Kaynak: Rabiei ve ark. 2014). Lavantanın yüksek polifenol içeriği ile antioksidan, nöroprotektif, anti-inflamatuvar ve kan değerleri üzerindeki olumlu etkileri düşünülerek oksidatif stresi azaltması ve LDL oksidasyonunu azaltarak kardiyovasküler rahatsızlıklarda kullanımının da etkili olabileceği

söylenilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada lavanta yağının 100 mg/kg/gün doz uygulamasında anti-inflamatuvar aktivite ile asetilsalisilik asit ile oluşumu görülen pro-hemorojik komplikasyonlar oluşmadan trombotik gelişimi azaltmıştır (Andrikopoulos ve ark. 2002).

Buradan hareketle lavantanın içeriğindeki polifenoller, fenoller ve anti-oksidan özelliği ile kan değerlerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada lavantadaki toplam fenolik içerik toplam flavonoit ve flavonol ölçümü yapılmış, antioksidan aktivite hesaplanmıştır. 8’li 4 gruba ayrılan farelerden ilk grup kontrol grubu olurken diğer gruplar tedavi grubu olup sırasıyla 100, 200 ve 400 mg/kg/gün dozlarda lavanta çiçeklerinin etanoldeki ekstresi 25 gün boyunca uygulanmış ve 25’inci günün sonunda fare kan örneklerinde HDL, LDL, kolesterol, trigliserit ve VLDL (very low density lipoprotein/çok düşük dansiteli lipoprotein) ölçümü yapılmıştır (Rabiei ve ark. 2014).

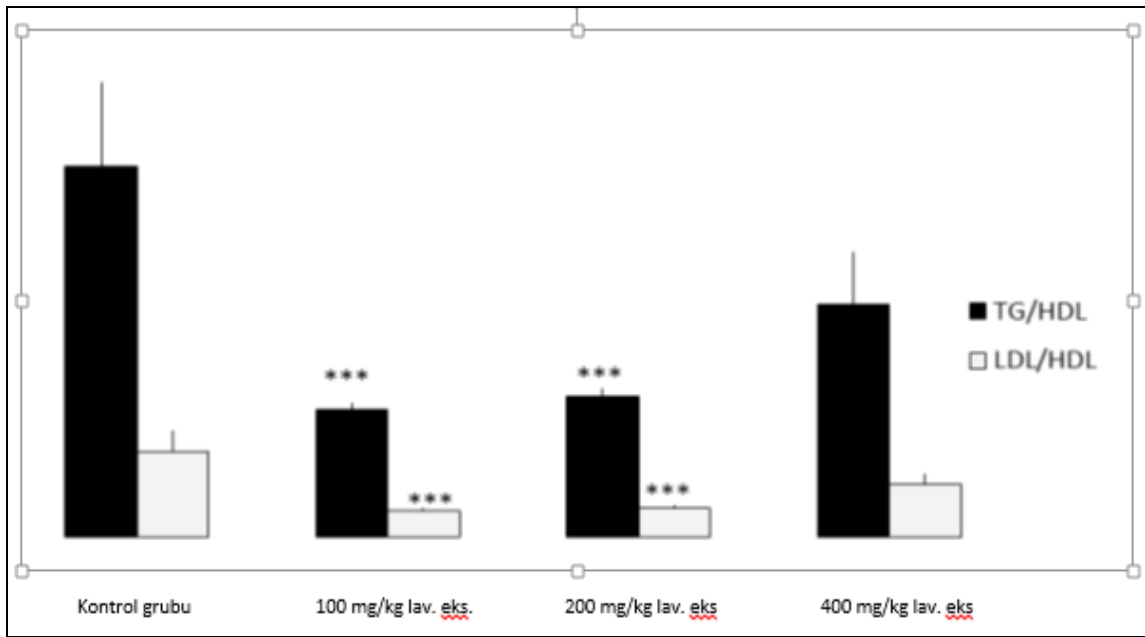
Lavandula officinalis ekstresinin ölçüm sonuçlarına göre toplam fenolik içeriği gallik asit eşdeğerinden 79,1 mg/g kuru ekstre olmuştur. Toplam flavon değeri rutin eşdeğerinden 45 mg/g, toplam flavonoitmiktarı ise yine rutin eşdeğerinden 21,8 mg/g olmuştur. Antioksidan aktivite ölçüm sonucu da beta-karoten eşdeğerinden %40 olarak ölçülmüştür (Rabiei ve ark. 2014).



Şekil 2-20: Lavanta ekstresinin serum lipid değerleri üzerine etkisi - Rabiei ve ark. (2014)’den

Etanoldeki ekstrenin etkisi incelendiğinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 ve 200 mg/kg doz lavanta uygulanan gruplarda serum kolesterol değeri daha düşük ölçülmüştür. 100, 200 ve 400 mg/kg dozdaki uygulamalar serum trigliserit seviyelerini de kontrol grubuna göre belirgin seviyede düşürmüştür. Serum HDL düzeyi kontrol

grubu ile 200 ve 400 mg/kg doz tedavi gruplarında benzer ölçülürken 100 mg/kg doz lavanta uygulanan grupta daha yüksek ölçülmüştür. Serum LDL ve VLDL seviyeleri 100, 200 ve 400 mg/kg doz lavanta uygulamalarının tamamında kontrol grubuna göre düşük kaydedilmiştir. Oransal olarak bakıldığında serum LDL/HDL ve serum trigliserit/HDL oranları 100 ve 200 mg/kg doz lavanta uygulanan gruplarda düşüş göstermiştir (Rabiei ve ark. 2014). Sonuçlar grafiksel olarak Şekil 2.20 ve Şekil 2.21’de gösterilmiştir.



Şekil 2-21: Lavanta ekstresinin serum TG, HDL ve LDL değerleri üzerine etkisi - Rabiei ve ark. (2014)’den

Lavantanın yüksek dozlarda daha düşük etkinlik göstermesi doza bağımlı etkiyi göstermektedir. Buna sebep olarak da her ne kadar antioksidan bileşikler sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olsalar da yüksek dozlarda anti-oksidatif reaksiyon zincirinde yer alamadıklarında pro-oksidan forma dönmeleri ve bu formda etkisiz kalarak ya da tam tersi şekilde oksidatif etki göstererek anti-oksidan etkisini kaybetmeleri gösterilebilmektedir (Rafieian-Kopaei ve ark. 2003; Azadmehr ve ark. 2014; Mohadjerani 2012).

2.2.7.19. Demans Üzerine Etkisi

Dünya genelinde 65 yaş ve üzeri görülen demans vakalarının %50-60'ını Alzheimer hastaları oluşturmaktadır. Sinir sisteminde görülen karakteristik Alzheimer bulguları senil plaklar, nörofibriler yumak oluşumu, anormal oksidatif ve inflamatuvar oluşumlar ve nörotransmitter bozukluklardır. Kolinerjik sorunlar hafıza kaybı ve Alzheimer hastalığı ile ortaya çıkan nöropatolojik oluşumlardır. Günümüzde Alzheimer tedavisi için aktif bir çözüm bulunmamakla beraber semptomların çözümüne yönelik tedavi araçları bulunmaktadır. Ancak bu amaçla kullanılan sentetik ajanların birçok yan etkisi doz kısıtlamasına sebep olup hasta uyumuna engel olmaktadır (Hancianu ve ark. 2012).

Alzheimer yaşa bağlı olarak ortaya çıkan onarılamaz bir hastalıktır. 2 türü bulunmaktadır ve bunlardan ilki genetik olarak bulunan diğeri ise zamanla ortaya çıkandır. Alzheimer rahatsızlığı, hiperfosforile tau proteinlerinin agregasyonu ile oluşan NFTs'in (nörofibriler yumaklar) intraselüler akümülyasyon ile oluşumu ve Aβ'nin (amiloid prekürsör protein) γ ve β sekretazlar ile oluşan proteolitik ürün olan ve beyinde nöroinflamasyon oluşumunda rol oynayan toksik bir pro-inflamatuvar olan Aβ (beta amiloid) plakların ekstraselüler tortulaşması ile oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Alzheimerde gözlenen bu durumlar dışında mikrogial hücreler aktive olarak inflamatuvar yanıtı oluşturarak nörodejenerasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Kolinerjik transmisyondaki defekt ile açığa çıkan inflamatuvar medyatörler ve glutamat indüksiyonlu nörotoksisite Alzheimer hastalığında önemli rol oynarlar ve en önemli hafıza problemi olan bilişsel hafıza kaybına yol açmaktadır. Beynin hafıza fonksiyonu için en önemli bölümlerinden olan hipokampus Alzheimer hastalığına en yatkın beyin bölümü olup bu nedenle erken hafıza problemleri ve kognitif sorunlar Alzheimer için önemli belirteçlerdir (Kashani ve ark. 2011).

Oksidatif stresin Alzheimer patojenezinde ilk faktörlerden olduğu düşünülürse oksidatif hasarın önlenmesi tehlikeyi ve ilerlemeyi azaltacaktır. Oksidatif stres belirteci olan lipid peroksidasyon, nitratlanma, reaktif karboniller ve nükleik asit oksidasyonu Alzheimerli hastalarda savunmasız nöronlarda artış göstermektedir. Bunun yanında azalan metabolik aktivite sitokrom oksidaz, piruvat dehidrojenaz kompleksi ve α -ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi gibi önemli mitokondriyel bileşiklerin de

oksidatif hasara uğramasına ve azalan aktivite ile izlenmesine neden olmaktadır (Hancianu ve ark. 2012).

Skopolamin bir muskarinik antagonist olup beyin korteks ve hipotalamusunda MDA ve AChE (asetilkolinesteraz) seviyelerini yükselterek kısa süreli hafıza ve öğrenme üzerine beyinde hasar oluşturan ve bu özelliği nedeniyle deneysel modellemelerde tercih edilen bir bileşiktir. Demans ve benzeri beyin rahatsızlıklarında kullanılması planlanan ilaçların deneyleri de skopolamin indüklemesi ile oluşturulan amnezi gibi beyin hasarları oluşturularak yapılmaktadır.

Karminatif, sedatif, anti-depresan, anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal özellikleri bilinen ve en önemli etkisini santral sinir sistemi üzerinde gösteren lavanta bitkisinin esansiyel yağı birçok tedavi ve kozmetik üründe kullanıldığı gibi aromaterapi ve masaj terapilerinde de sıkça tercih edilmektedir. “Silexan” Almanya’da *Lavandula angustifolia* yapraklarının buhar distilasyonu ile elde edilen, GABA reseptörleri üzerinden etkili olan ve anksiyete durumlarında görülen huzursuzluğun giderilmesinde kullanım bulan anksiyolitik ve anti-depresan etkili lavanta yağı preparatıdır. Lavanta ekstrelerinin yaptığı antioksidan ve AChE inhibisyonu ile glutamat indüksiyonuyla oluşan nörotoksisiteyi inhibisyon etkisi sayesinde demansta görülen Alzheimer gibi bazı nörodejeneratif rahatsızlıkları azaltabileceği düşünülmektedir. Buradan yola çıkılarak hafıza üzerine etkileri ile anksiyolitik ve anti-depresan özellikleri ile bilinen lavantanın, farelerde skopolamin indüklemesi ile oluşturulan demans modellemesinde antioksidan ve antiapoptotik etkileri ile diğer nöroprotektif özellikleri incelenmiştir.

Seçilen 2 tür lavantadan elde edilen ana bileşikler linalol, linalil asetat, terpinen-4-ol ve lavandulil asetat olmuş ve borneol ile kafur az miktarda tespit edilmiştir.

Çalışmadaki 50 fare 10’arlı olarak şu şekilde gruplanmıştır:

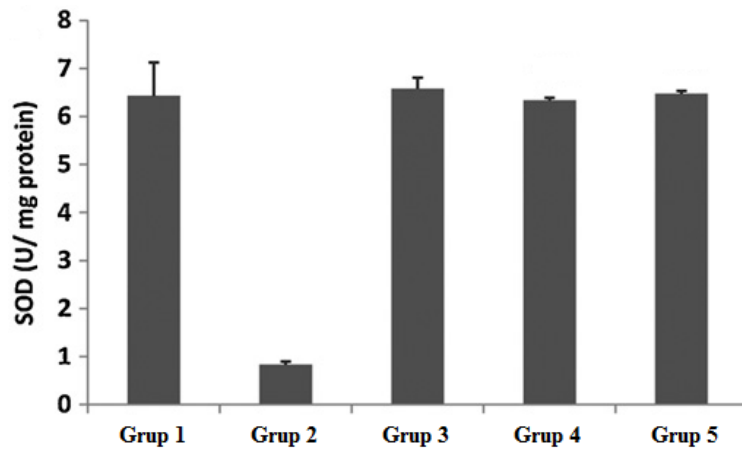
1. grup: kontrol grubu
2. grup: skopolamin idüksiyonu + “Silexan” uyg. grup
3. grup: yalnızca skopolamin idüksiyonu yapılan grup
4. grup skopolamin idüksiyonu + *Lavandula angustifolia* esansiyel yağı uyg. grup
5. grup skopolamin idüksiyonu + *Lavandula hybrida* esansiyel yağı uyg. grup

Lavanta esansiyel yağları ve “Silexan” inhalasyon olarak 7 gün boyunca günde 60 dakikalık sürelerle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 0,7 mg/kg

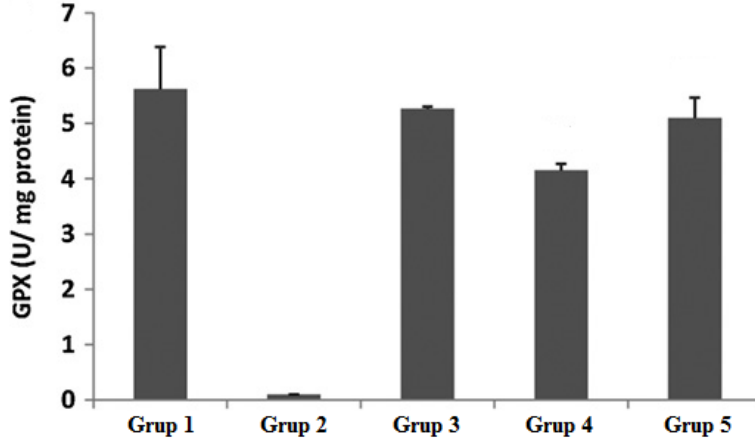
skopolamin uygulaması yapılmıştır. Bir haftanın sonunda farelerin beyin dokuları izole edilerek SOD, CAT, GPx, GSH ve MDA düzeyleri hesaplanmıştır. Toplam protein konsantrasyonu ve DNA izolasyonu ile hesaplamalar yapılmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde skopolamin indüksiyonlu temporal lob homojenatında antioksidan defans parametreleri olan ve oksidatif stresin azalması yönünde çalışan SOD, GPx ve CAT seviyelerinde lavantanın güçlü antioksidan etkisi ile yükseliş kaydedilmiştir.

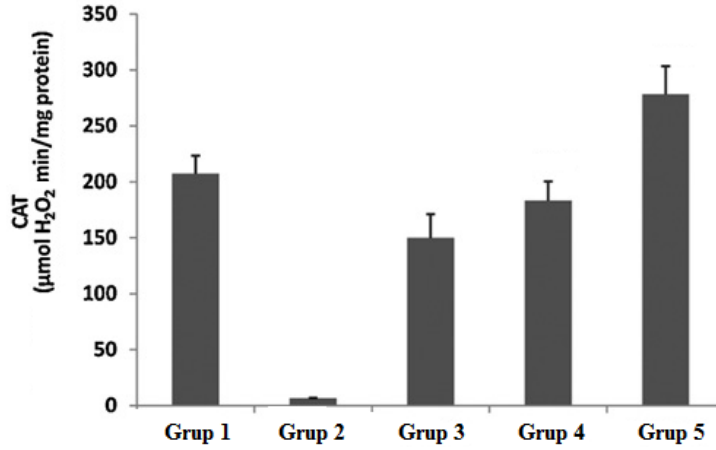
SOD ve GPx düzeyleri incelendiğinde *L. angustifolia* ve *L. hybrida* esansiyel yağı uygulanan 4. ve 5. grupta yalnızca skopolamin uygulanan 3. gruba göre belirgin yükseliş izlenmiştir. Skopolamin ile birlikte “Silexan” uygulaması da bu değerleri aynı şekilde belirgin yükseltmiştir. “Silexan” uygulanan 2. grup ile lavanta esansiyel yağları uygulanan 4. ve 5. gruplar arasında SOD düzeyleri açısından fark gözlenmezken GPx ve CAT aktivitesi de benzer gruplarda artışla takip edilirken etki sıralaması 5. grup > 4. grup > 2. grup şeklinde olmuştur. Hatta *Lavandula hybrida* esansiyel yağı uygulanan 5. grupta kontrol grubu olan 1. gruptan bile yüksek seviye kaydedilmiştir. SOD, CAT ve GPx değerlerine ait grafiksel sonuçlar Şekil 2.22, Şekil 2.23 ve Şekil 2.24’de gösterilmiştir.



Şekil 2-22: Lavanta esansiyel yağının SOD değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den

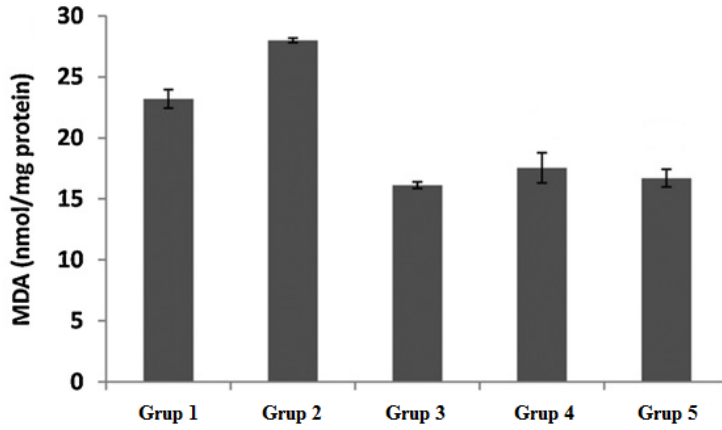


Şekil 2-23: Lavanta esansiyel yağının GP_x değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den



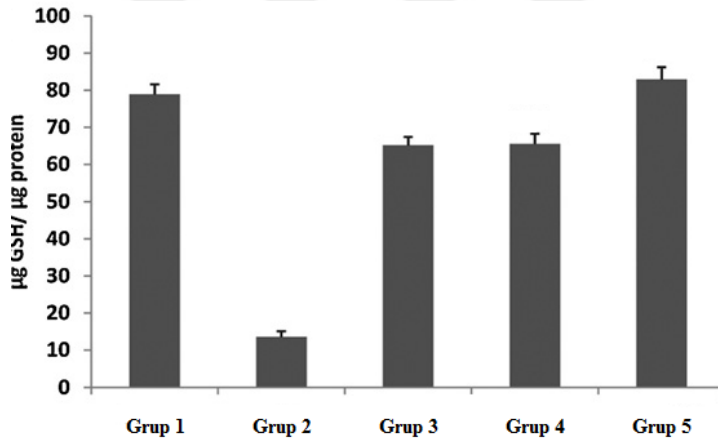
Şekil 2-24: Lavanta esansiyel yağının CAT değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den

MDA düzeylerine bakıldığında lavanta etkisiyle belirgin düşüş izlenmiştir. Yalnızca skopolamin uygulanan 2. grupta belirgin şekilde yükselen MDA seviyesi lavanta ile birlikte verilen 4. ve 5. gruplar ile “Silexan” ile beraber verilen 3. grupta belirgin düşüşle izlenmiştir. En çok düşüş izlenen grup “Silexan” grubu olan 3. grup olurken lavanta grupları ile arasındaki fark belirgin olmamıştır. Sonuçlar Şekil 2.25’de gösterilmiştir.



Şekil 2-25: Lavanta esansiyel yağının MDA değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den

GSH düzeyleri ise 3., 4. ve 5. gruplarda yalnızca skopolamin uygulanan 2. gruba göre belirgin yüksek ölçülürken *Lavandula hybrida* esansiyel yağı uygulanan 5. grupta kontrol grubu olan 1. gruba yakın değerler kaydedilmiştir. Sonuçlar Şekil 2.26’da gösterilmiştir.



Şekil 2-26: Lavanta esansiyel yağının GSH değeri üzerine etkisi – Hancianu ve ark. (2012)’den

Bu sonuçlara göre lavanta esansiyel yağı nöronal oksidatif strese belirgin azalış sağlamıştır. *Lavandula angustifolia* uygulanan 4. grupta ve *Lavandula hybrida* uygulanan 5. gruplardaki MDA değerleri ile SOD, CAT ve GPx değerleri arasında ayrı ayrı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu da lavantanın eklenmesi ile oksidatif strese karşı

bir savaşın olduğunu ortaya koymaktadır. *Lavandula hybrida* bitkisinin *Lavandula angustifolia* türüne göre daha etkili serbest radikal süpürücü olduğu gözlenmiştir.

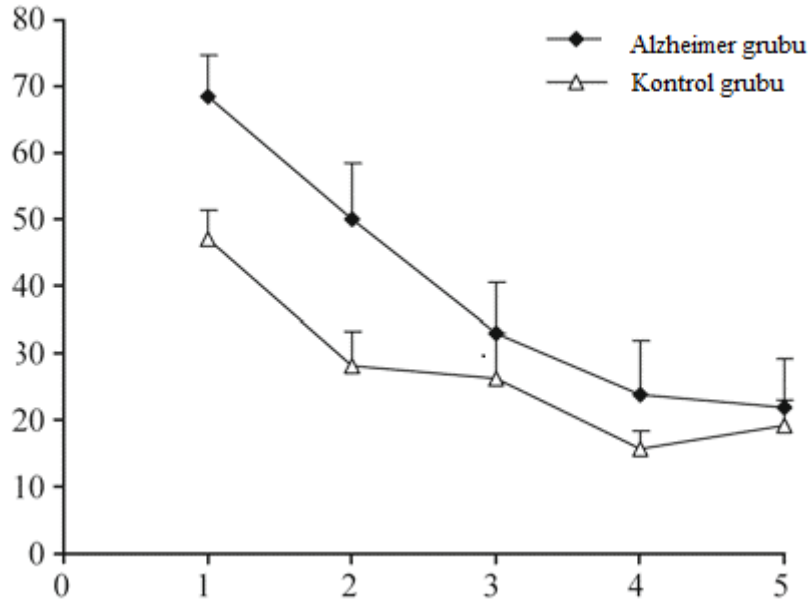
DNA parçalanması incelendiğinde lavanta gruplarında DNA dağılması sonucu açığa çıkan ögelere rastlanmamış ve böylece lavanta esansiyel yağının anti-oksidan etkisi ile DNA'yı apoptozise ve nörotoksisiteye karşı koruma sağladığı gözlenmiştir (Hancianu ve ark. 2012).

Bu konuyla ilgili yapılan bir diğer çalışma da şöyle olmuştur. İran'da "Ostokhoddos" olarak bilinen *Lavandula angustifolia* ekstreleri asetilkolinesteraz ve antioksidan etkinlik göstermekte olup inflamasyon, depresyon, stres ve baş ağrısı tedavisinde oldukça etkili olmaktadır. Ayrıca glutamat indüksiyonlu nörotoksisiteye karşı inhibisyon özelliği ve aromaterapide yatıştırıcı özellikleri bulunmaktadır. Tüm bunlar dikkate alınarak lavanta ekstresinin Alzheimerli farelerde Morris su labirentinde bilişsel hafıza performansları üzerine etkisi incelenmiştir.

80 fare önce kontrol ve tedavi grubu olarak 2 ana gruba ayrılmış ve tedavi grubuna lavanta ekstresi verilmeden 20 gün önce Alzheimer oluşturu "A β 1-42" isimli ajandan 10 μ g dozda intraserebroventriküler olarak enjekte edilmiştir. Ardından gruplar kendi içlerinde 4'er grup olacak şekilde 2 gruba daha ayrılmışlardır.

Lavantanın sudaki ekstresi 20 gün boyunca 0,4 ml/kg vüç. ağı. hacimde gruplara 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulanmıştır. Kontrol grubu olan ilk gruplara yalnızca distile su uygulaması yapılmıştır. 8 fare "A β 1-42" uygulamasından 20 gün sonra histolojik olarak incelenerek plak oluşumu teyit edilmiştir.

Alınan sonuçlara göre deneyin ilk aşaması olan görevi öğrenme aşamasında kontrol grubundakiler alzheimer grubuna göre çok kısa sürede saklı platforma ulaşmıştır (Şekil 2.27).

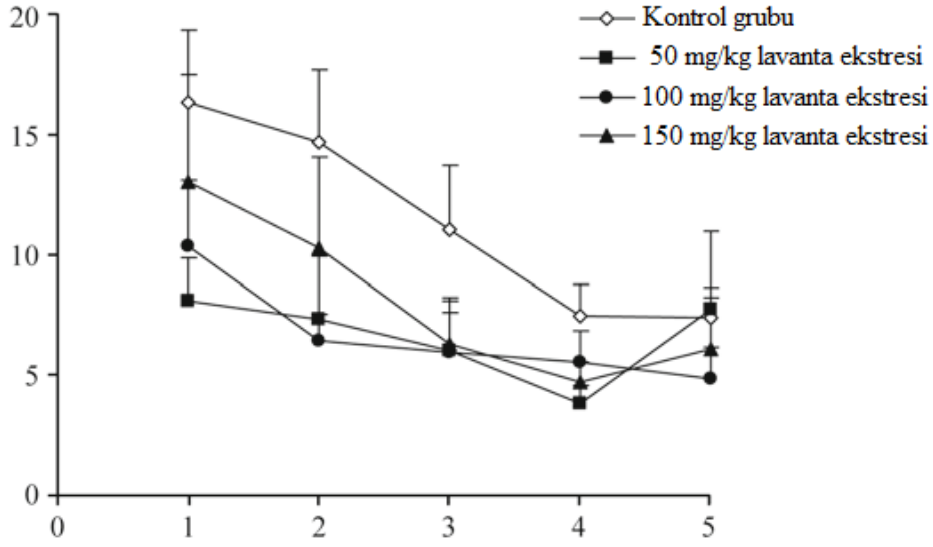


Şekil 2-27: Farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)'den

X kolonu: Gün, Y kolonu: Platforma ulaşma süresi (sn)

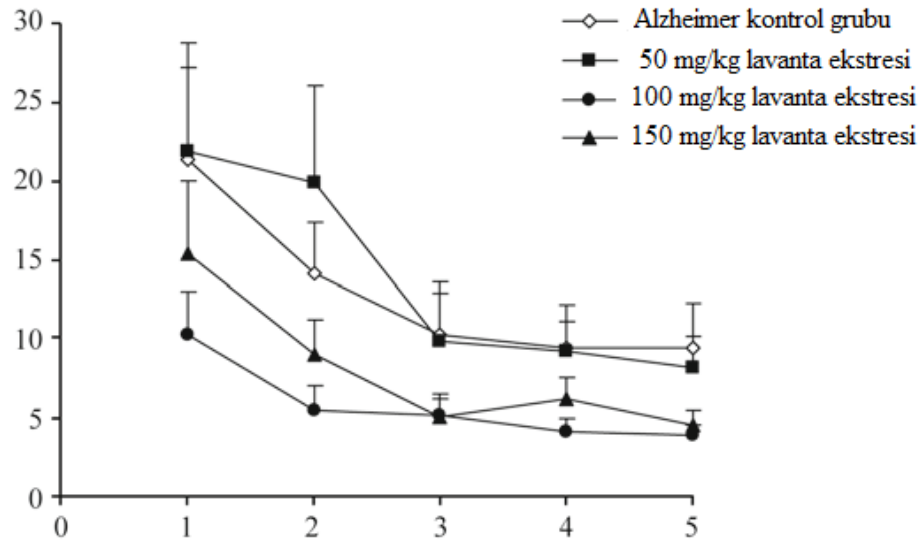
İkinci aşamada da 8 alt gruba ayrılan farelerde özellikle 3. günden sonra ikinci aşamada, birinci aşamada görülen varyasyonlu değerler gözlenmemiş ve hatta benzer değerler elde edilmiştir. Bunun sebebi de öğrenme ve çalışma ile farelerin görevi öğrenmesi ve Alzheimer hastalığının da bu şekilde geciktirilmesi olarak açıklanabilir. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarla hangi çalışma ve aktivitelerin etkili olduğu konusu açıklığa kavuşturulamamıştır. Lavanta ekstresinin olumlu etkileri asıl ikinci aşamada ön plana çıkmaktadır. Örneğin kontrol grubunda lavanta ekstresi uygulanan alt gruplarda yalnızca distile su verilenlere göre saklanan platformu bulma performansında belirgin şekilde düşük zaman harcanması kaydedilmiştir. Bu da labirentteki bilişsel hafıza ve öğrenme performansının lavanta ile daha iyi etkilendiğini göstermektedir.

Alzheimer grubunda ise alt gruplardan yalnızca distile su verilenler ile 50 mg/kg verilen grup arasında belirgin fark gözlenmezken daha yüksek konsantrasyon olan 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında labirent öğreniminde belirgin performans iyileşmesi kaydedilmiştir (Şekil 2.28 ve Şekil 2.29).



Şekil 2-28: Kontrol grubu farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)'den

X kolonu: Gün, Y kolonu: Platforma ulaşma süresi (sn)



Şekil 2-29: Alzheimer grubu farelerin platforma ulaşma süresi (sn) / gün grafiği - Kashani ve ark. (2011)'den

X kolonu: Gün, Y kolonu: Platforma ulaşma süresi (sn)

Lavantanın bilişsel hafızaya etkisine bakıldığında kontrol alt gruplarında yalnızca en yüksek doz olan 200 mg/kg doz uygulanan grupta performans artışı

olmuştur. Alzheimer grubunda da yine benzer şekilde 200 mg/kg doz uygulanan alt grupta belirgin şekilde performans artışı gözlenmiştir.

Sonuç olarak lavanta ekstre uygulaması deneyin ikinci aşamasında her 2 grupta da kognitif performansta artış ile sonuçlanmıştır. Bu etki kontrol grubunda her 3 alt lavanta grubunda belirgin olsa da Alzheimer grubunun 50 mg/kg uygulama yapılan alt grubunda belirgin etki gözlenmemiştir.

Lavantanın Alzheimer grubundaki belirgin inflamatuvar medyatör artışını anti-inflamatuvar etkinliği ile ortaya çıkardığı ve böylece Alzheimerde etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca Alzheimerli hastalarda gözlenen kolinerjik sistemdeki hasarlar asetilkolin seviyesinin artırılması ile giderilebilir. Bunun için de asetilkolinin inhibisyonu bu amaçla tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. Lavantanın da asetilkolin inhibisyonu ile etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Ve son olarak da lavantanın sudaki ekstresinin glutamat indüksiyonlu nörotoksisteyi azaltması ve böylece ekstraselüler glutamat nörotransmitterinin artışını önleyerek hücre ölümünü önlemesi ile etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Kashani ve ark. 2011).

2.2.7.20. Demanslı Hastalarda Aromaterapi Uygulamasının Ajitasyon Davranışlara Karşı Etkisi

Demans ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ve bilişsel problemlerle birlikte davranışsal ve psikolojik semptomlarla da kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Ajitasyon da hastaların gerek aile gerekse tıbbi destek sağlayıcılarıyla sosyal olarak da kayıplar yaşadığı durumdur. Farmakolojik tedavide de yan etkiler ve zayıf etkiler nedeni ile tam etkinlik sağlanamamakta olup demanslı hastaların hayat kalitesinin yükseltilmesi adına yaşadıkları davranışsal, uyku ve hareket problemleri için tamamlayıcı olarak kabul edilen aromaterapi ile çözüm aranmaktadır.

Hong Kong'daki bakım evlerinden seçilen ve 44'ü Alzheimer, 21'i vasküler demanslı ve 5'i de diğer çeşit demanslı olan; yaş ortalaması 78,29 olan ve 36'sı psikotropik tedavi alan 70 ajitasyonlu demans hastası seçilmiş ve 2 gruba ayrılan deneklerden ilk gruba lavanta inhalasyonu ve ikinci gruba plasebo kontrol ajanı olarak ayçiçek yağı uygulanmıştır. Üçer haftalık tedavi periyotlarının arasında esansiyel yağların vücuttan 24 saat sonra atıldığı ve vücutta bıraktığı rezidüel etkilerin tamamen bitmesi amacıyla 2 haftalık arınma periyodu bırakılmıştır.

Yağlar aroma difüzörü aracılığı ile yastıklara uygulanarak hastaların en az 1 saat maruziyeti sağlanmıştır. Tüm periyotların sonunda davranışsal testler yapılarak skorlanmış ve “CNPI”, “CCMAI” ve “CMMSE” etkinlik testleri yapılmıştır. Çalışma süresince elde edilen istatistiksel veriler karşılaştırılarak lavantanın plaseboya ve palebonun lavantaya göre etkinliği karşılaştırılmıştır.

Ajitasyon şiddeti açısından bakıldığında lavanta ve plasebo tedavileri öncesinde ölçümü yapılan “CNPI” ve “CCMAI” skorlarına göre lavanta tedavisi uygulanan grupta skorlarda belirgin düşüş izlenirken ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Tablo 2.23).

Tablo 2-23: Lavanta ve plasebo uygulamalarının ajitasyon davranışlara etkisi - Lin ve ark. (2007)’den

	CNPI	CMAI
Lavanta Tedavisinden Önce	24,68 (10,54)	63,17 (17,81)
Lavanta Tedavisinden Sonra	17,77 (7,52)	58,77 (16,74)
Plasebo Tedaviden Önce	24,33 (10,08)	63,94 (17,67)
Plasebo Tedaviden Sonra	24,41 (10,24)	63,90 (17,73)

Diğer davranışsal bozukluklar açısından incelendiğinde ise Tablo 2.24’deki şu sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 2-24: Lavanta ve plasebo uygulamalarının çeşitli davranışsal bozukluklara etkisi - Lin ve ark. (2007)’den

	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	Görülme Sıklığı
Delüzyon	0,16 (0,53)	0,16 (0,53)	
Halüsinasyon	0,71 (0,35)	0,71 (0,35)	
Ajitasyon	6,5 (3,09)	5,63 (2,81)	p < 0.001
Depresyon/Disfori	0,22 (0,57)	0,14 0,46)	p=0.03
Endişe	0,26 (0,81)	0,23 (0,71)	p=0.32

Öfori/Sevinç	0,71 (0,31)	0,71 (0,64)	p=0.3
İlgisizlik/Kayıtsızlık	0,34 (1,08)	0,13 (0,59)	p=0.12
Şartlı Reflekssizlik	0,17 (0,64)	0,14 (0,49)	p=0.32
Sinirlilik	5,39 (3,05)	4,61 (2,91)	p < 0.001
Anormal Motor Davranış	4,81 (3,9)	4,53 (3,63)	p=0.01
Gece Davranışları	6,57 (3,36)	5,29 (3,2)	p < 0.001

Lavanta ile aromaterapi uygulamasında demanslı hastaların ajitasyon durumunda iyi tolere edilip etkili sonuçlar elde edilebileceği görülmüştür. “CNPI” ve “CCMAI” skorları lavanta grubunda plasebo grubuna göre çok daha belirgin bir iyileşmeye işaret etmiştir. “CNPI” skorlarıyla elde edilen sonuçlara göre agresif davranış, sinirlilik ve gece davranışlarında çok belirgin iyileşme kaydedilmiştir. Lavantanın demanslı hastalarda görülen ajitasyon durumlarında etkili bir ek tedavi olup diğer farmakolojik tedavilerdeki gibi yan etkileri olmayıp güvenli olması, tercih edilebilirliğini arttırmaktadır (Lin ve ark. 2007).

2.2.7.21. Lavantanın Metanol ve Sulu Ekstrelerinin Sedatif ve Hipnotik Aktivitesi

Sedatif ve hipnotik ilaçlar psikolojik ve fiziksel rahatsızlıklarda rahatlatıcı ve sakinleştirici olarak tercih edilen ilaçlardır. Sedatiflerin düşük doz uygulamasında sakinleştirici etki elde edilirken yüksek doz uygulamalarda uyku etkisi elde edilebilir. Hipnotikler de uyku etkisi göstermektedir. İlaçlar dışında da birçok bitkisel kaynak sedatif ve hipnotik etkiler elde edilmesinde tercih edilmektedir. Geçmiş kullanım ve halk kullanımlarına da bakıldığında lavantanın anti-tümör, anti-inflamatuvar, anti-histaminik, anti-diyabetik, anti-mikrobiyal ve santral sinir sistemini modüle edici etkileri gibi biyolojik ve farmakolojik etkileri vardır. Ayrıca aromaterapide hem metanoldeki hem de sudaki ekstrelerinin antikonvülsan, sedatif, antidepresan ve hipnotik etkileri ile uykusuzluk, sinirlilik ve depresyonda kullanımı bulunmaktadır.

Lavanta ekstrelerinin sedatif etkisini GABAerjik yolla gösterebileceği düşünülmektedir (Gottesmann 2002). GABA inhibisyonu ile klorid kanalları açılarak oluşan membranın hiperpolarizasyonu ile santral sinir sistemi depresyonu sağlanır ve böylece sedasyon ve hipnotik aktivite ortaya çıkar. Glutamat ve GABA memeli beyin fonksiyonlarında en önemli eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerdir (Rang ve ark.

2007, Kaynak: Alnamer ve ark. 2012). Bu nedenle GABA ve glutamat reseptörleri sedatif ve hipnotik ilaçlar için en büyük hedeftir. Tiyopentalin santral sinir sisteminde GABAerjik sisteme dahil olması (Sivam ve ark. 1982, Kaynak: Alnamer ve ark. 2012) lavantanın da içeriğindeki bazı maddelerin bu sistem üzerinde etki göstererek sedasyon ve hipnotik etki açığa çıkardığını göstermektedir. İçeriğindeki kumarin, flavonlar, flavononlar, flavonoller, kalkonlar, kersetinler ve kemferol türevleri bu etkilerden sorumlu ana bileşikleridir (Huang ve ark. 2007; Pérez-Ortega ve ark. 2008; Zapata-Sudo 2010).

Bu çalışmada amaç *Lavandula officinalis* bitkisinin sudaki ve metanoldeki ekstralarının sedatif ve hipnotik etkinliğinin incelenmesi olmuştur. Çalışmada kullanılan lavanta çiçek ve sapları Fas'tan toplanmış ve ekstraları hazırlanmıştır. Kontrol gruplarında kullanılan ilaçlardan sedatif etkili olarak diazepam (3 mg/kg) ve hipnotik etkili olarak tiyopental (60 mg/kg) kullanılmıştır. Akut toksisite testi ile LD₅₀ değeri incelenmiş; metanoldeki 100, 200, 400 ve 600 mg/kg dozlar ile sudaki 100, 200 ve 400 mg/kg dozlardaki ekstralar ile çalışılmıştır. Analizler için psikofarmakolojik testlerde kullanılan 3 farklı test incelemesi yapılmıştır. Bunlar çekme testi, ocak testi ve delikli tahta testi olmuştur.

Tiyopental kaynaklı uyku testinde gruplara ekstraların uygulanmasından 30 dakika sonrasında 3 mg/kg diazepam uygulanmış ve uyuma ile uyanma incelenerek hipnotik etki miktarı analiz edilmiştir.

Arka ayaklarından tele bağlı farelerin ön ayakları ile toparlanmasına göre yapılan çekme testinde uygulanan 100 mg/kg'lık metanoldeki ekstre herhangi bir etki göstermezken 200 mg/kg doz uygulamada uzayan toparlanma süresi ile belirgin sedasyon izlenmiştir. Doz 400 mg/kg ve 600 mg/kg'a yükseltildiğinde artan sedatif etki ile birlikte toparlanma süresi iyice artmıştır. Sudaki ekstrede ise yine 100 mg/kg'lık doz herhangi bir etki göstermezken 200 mg/kg ve 400 mg/kg doz uygulamalarda artmış sedasyon ve toparlanma süresi kaydedilmiştir.

Ocak testinde kullanılan 100 mg/kg metanoldeki ekstrenin farelerin meraklılık ve girişkenlik özelliği üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Artan dozlarda sedasyon etkisi ile azalan merak ve girişkenlik özellikleri farelerin tüpten kaçma girişiminde bulunmamasını da sağlamıştır. Sudaki ekstrede de yine aynı şekilde 100 mg/kg doz

uygulaması etki göstermezken 200 mg/kg ve 400 mg/kg uygulamalarda belirgin sedasyon izlenmiştir.

Delikli tahta testinde de yine her iki ekstrede de 100 mg/kg'lık uygulamalar etki göstermezken 200, 400 ve 600 mg/kg doz uygulamaları keşfedilen delik ve baş hareketi sayısını sedasyon etkisi ile azaltmıştır.

Hipnotik etkinin incelendiği çalışmada 800 mg/kg ve 1000 mg/kg metanoldeki ekstre kullanılmış ve tiyopental kaynaklı uykuya dalış süresi azalmıştır. Hatta bu etki 3 mg/kg dozdaki diazepam ile karşılaştırılabilecek kadar yüksek düzeyde kaydedilmiştir. 1000 mg/kg yani yüksek doz metanoldeki ekstre uygulamasında hipnotik etki süresi 45 ± 2 dakikadan 112 ± 3 dakikaya yükselmiştir. Ancak sudaki ekstre uygulamasında 800 mg/kg ve 1000 mg/kg dozlarda herhangi bir hipnotik etki elde edilmemiştir (Alnamer ve ark. 2012).

2.2.7.22. Anti-epileptojenik Aktivite

Epilepsi dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen kompleks bir nörolojik rahatsızlıktır. Antiepileptik ilaçlara yanıt alınamadığı ve alınanlarda da yan etki ve tekrarlayan krizler görülebilmektedir. Serbest radikallerin oluşturduğu beyin doku hasarı nedeniyle de nöroprotektif ajan geliştirilmeye yönelinmiştir.

Lavanta üzerinde yapılmış geçmiş çalışmalara ve kullanımlarına bakıldığında sedatif, antikonvülzan, antidepresif ve antibakteriyel etkilerinden yola çıkılarak epilepsi hastalığında kullanımı akla gelmektedir.

Bu çalışmada pentilentetrazol ile indüklenerek epileptik modelleme yapılan farelerde epilepsi krizleri ve tonik-klonik kasılmalar oluşturulmuştur. Modelleme esnasında artan glutamaterjik transmitter aktivite ile açığa çıkan serbest radikal artışı hücre hasarına yol açmakta ve modelleme ile ardında yapılan incelemelerle aydınlatılabilmektedir. Modelleme ile lavantanın epilepsideki kullanımı ve etki mekanizması ile ilgili de çalışma yapılmıştır.

10'lu 5 gruba ayrılan farelere ilk günden sonra günasırı olacak şekilde “pentilentetrazol” uygulanmıştır.

Grup 1: 35 mg/kg pentilentetrazol uygulanan grup

Grup 2: 35 mg/kg pentilentetrazol + 50 mg/kg valproat intraperitoneal uygulanan grup

Grup 3: 200 mg/kg lavanta ekstresi i.p. + 75 mg/kg pentilentetrazol uygulanan grup

Grup 4: 400 mg/kg lavanta ekstresi i.p. + 75 mg/kg pentilentetrazol uygulanan grup

Grup 5: 800 mg/kg lavanta ekstresi i.p. + 75 mg/kg pentilentetrazol uygulanan grup

21 gün boyunca 11 kez tonik-klonik kasılma ile konvülsiyon oluşturmak amacıyla pentilentetrazol uygulanmış ve 1 saatlik süre sonrasında fareler epilepsi açısından 6 düzeyde incelenmiştir. Ayrıca oluşacak motor aktivite hasarlarının görülebilmesi için “Chimney Testi” de uygulanmıştır. Süre sonunda farelerin beyinleri ile hazırlanan solüsyonda MDA, NO, SOD ve protein incelemesi açısından ölçümler yapılmıştır.

Yalnızca pentilentetrazol uygulanan 1. grupta gūnaşırı verilen dozlar konvülsif aktivitenin artmasına ve tonik-klonik kasılmaların artmasına yol açmıştır. Valproat uygulaması olan 2. grupta valproat kasılma skorlarında düşüş yaratırken test dozu olan son dozda ölüme engel olsa da kasılmanın gelişimine engel olamamıştır. Valproat uygulaması 5. seviye kasılmayı önleyememiş ancak gelişimini yavaşlatmıştır. 200 mg/kg ve 400 mg/kg lavanta ekstresi uygulaması ise kasılma skorlarını belirgin ölçüde düşürmüştür; hatta hiç 5. seviye kasılma kaydedilmemiştir. En etkili doz 200 mg/kg olurken kasılma skorunu 7. uygulamadan sonra düşürmüştür. 800 mg/kg uygulama kasılmaların 5. seviyeye ulaşmasını önlemiş ancak 200 mg/kg doz uygulamasına göre daha etkisiz olmuştur. Ayrıca valproat ve lavanta ekstresi uygulamalarının tamamı epileptik kasılmaların ikinci fazlarının sürelerini de belirgin düşürmüştür. Yapılan Chimney Test sonuçlarına göre de motor rahatsızlık oluşturmamışlardır.

Lipid peroksidasyon düzeyinin belirteci olan MDA seviyesi pentilentetrazol uygulanan 1. grupta kontrol grubuna göre belirgin yükseliş göstermiştir. 400 mg/kg lavanta ekstresi uygulanan grupta beyin dokusundaki MDA seviyesi belirgin ölçüde düşüş göstermiştir.

Pentilentetrazol uygulamasının NO seviyesini belirgin olmayan şekilde arttırdığı ancak valproat ve lavanta ekstresi uygulamalarının beyin dokusundaki NO seviyelerini belirgin ölçüde baskıladığı gözlenmiştir. Hatta 200 mg/kg lavanta ekstresi uygulamasının valproattan daha etkili olduğu görülmüştür.

Pentilentetrazol etkisi ile az miktarda düşüş gösteren SOD düzeyi de yine valproat ve lavanta uygulaması ile az miktarda yükseliş göstermiştir. Sonuçlar Tablo 2.25'deki gibi olmuştur.

Tablo 2-25: Lavanta ekstresinin epileptik belirteçlere etkisi – Rahmati ve ark. (2013)'den

	NO	MDA	SOD
Kontrol Grubu	3,05 ± 1,29	10,96 ± 0,98	102,94 ± 21,30
Pentilentetrazol	3,41 ± 1,74	27,42 ± 2,80	83,81 ± 19,46
Pentilentetrazol + Valproat	0,64 ± 0,20	26,02 ± 1,94	119,88 ± 19,92
Pentilentetrazol + 200 mg/kg Lavanta Ekstresi	0,05 ± 0,02	21,32 ± 0,54	135,41 ± 5,53
Pentilentetrazol + 400 mg/kg Lavanta Ekstresi	0,18 ± 0,92	19,53 ± 0,34	134,63 ± 8,19
Pentilentetrazol + 800 mg/kg Lavanta Ekstresi	0,11 ± 0,05	22,98 ± 1,39	115,99 ± 16,17

Sonuç olarak lavanta ekstresinin tekrarlanan uygulamaları özellikle 5. faz kasılmaları olmak üzere epileptik durumu valproattan daha etkili bir şekilde yatıştırmıştır. Doza bağımlı olarak gösterdiği etkisi 800 mg/kg dozda daha az etki ile sonuçlanmıştır (Rahmati ve ark. 2013).

2.2.7.23. Alerjik Reaksiyonda Aktivite

Mast hücreleri, alerjenlere karşı kimyasal medyatör salımı ile çeşitli alerjik reaksiyonları başlatırlar (Church ve Caulfield 1993, Kaynak: Kim ve Cho 1999). Mast hücrelerinin degranülasyonuna P maddesi, “Comp. 48/80” ve ekstraselüler ATP gibi immünolojik olmayan, salgı uyarıcılar sebep olmakta ve derhal histamin salımına yol açmaktadır (Huo ve ark. 1996; Shin ve ark. 1997; Sudo ve ark. 1996, Kaynak: Kim ve Cho 1999). Histamin ile de vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve düz kas kasılmaları gibi anafilaktik yanıtlar ortaya çıkar (Wershil ve Galli 1994, Kaynak: Kim ve Cho 1999). Mast hücreleri hem bu nedenle hem de TNF- α gibi birçok sitokin depo görevini yaptığı için çok önemli role sahiptir. TNF- α multifonksiyonel bir pro-anti-inflamatuardır. Deri mast hücrelerinden salınan TNF- α alerjik inflamasyonda nötrofil göçünde kritik role sahip olup alerjik hastalıklarda mast hücrelerinin TNF- α salımının

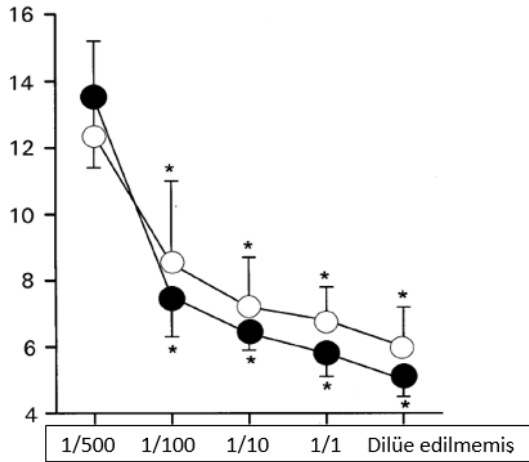
kontrolü, alerji ile savaşta önemli bir yoldur (Zhang ve ark. 1992, Kaynak: Kim ve Cho 1999; Wershil ve ark. 1991; Kim ve Cho 1999).

Çalışmada Comp. 48/80 indüksiyonu ile mast hücrelerinin uyarılarak histamin salım yolağını aktive etmiş ve oluşturulan kulak dokusunda kabarma şeklinde alerji ve anti-DNP-IgE (anti-dinitrofenil-immünglobulin-E) indüksiyonu ile oluşturulan pasif kütanöz anafilaksi oluşturulan farelerde lavanta yağının inhibisyon etkisi incelenmiştir. Ayrıca “Comp. 48/80” ve DNP-IgE indüksiyonu sonucu histamin salımına ve anti-DNP-IgE indüksiyonu ile peritonal mast hücrelerinden TNF- α salımına etkisi de araştırılmıştır.

“Comp. 48/80’in” kulak kabarması indüksiyonu için farelerin kulaklarına intradermal olarak enjekte edildikten 30 dakika sonrasında kulak kalınlığı ölçülmüş; pasif kütanöz anafilaksi ölçümü için de başlangıçta lavanta yağı topikal veya intradermal olarak uygulanıp 4 saat sonrasında 0,5 μ g (50 μ L) anti-DNP-IgE enjekte edilerek 48 saat sonrasında da 1 mg DNP-HSA (dinitrofenil-insan serum albümini) enjekte edildikten sonra boyama tekniği kullanılarak boyanan alan miktarı ölçülmüştür.

Histamin salımını inhibisyon incelemesinde ise mast hücreleri 10 dakikalık süre ile lavanta inhibisyonuna tabi tutulup ardından “Comp. 48/80” ile inkübe edilmiştir. Aynı şekilde 6 saatlik DNP-IgE uygulamasından sonra lavanta yağı ile 10 dakika inkübasyon ve ardından DNP-HSA uygulaması yapılmıştır. Ve sonrasında histamin santrifüj edilerek ayıklanmış ve lavanta ile ve lavantasız histamin miktarı hesaplanmıştır. Ayrıca TNF- α salımı da ölçülerek incelenmiştir.

200 μ g/alan dozda “Comp. 48/80” intradermal indüksiyonu kulakta belirgin şekilde kabarma oluşturmuştur. Topikal uygulamada “Comp. 48/80’in” mast hücre hasarının kendiliğinden iyileşmesi nedeni ile kabarma etkisi göstermediği kaydedilmiştir. Öncesinde 30 dakikalık lavanta yağı uygulaması yapılan deneklerde kabarmalar doza bağımlı olarak gerek topikal gerekse intradermal uygulamada azalma göstermiştir. İntradermal uygulamada etki topikal uygulamadan daha az olmuştur (Şekil 2.30) (Kim ve Cho 1999).



Şekil 2-30: Lavanta yağının Comp. 48/80 indüksiyonlu kulak kabarmasına etkisi – Kim ve Cho (1999)’dan

***İçi dolu küreler topikal uygulama ***İçi boş küreler intradermal uygulama

Yapılan bir başka çalışmada da “Comp. 48/80’in” lipid biliyer membran permeabilitesini artırarak membranın stabilitesinde değişime neden olduğu belirtilmiştir. Bunun da mast hücrelerinden medyatör salımına yol açtığı ve lavantanın da hücre lipid biliyer membranına etki ederek “Comp. 48/80” indüksiyonunu inhibe edebileceği kaydedilmiştir (Tasaka ve ark. 1986, Kaynak: Kim ve Cho 1999).

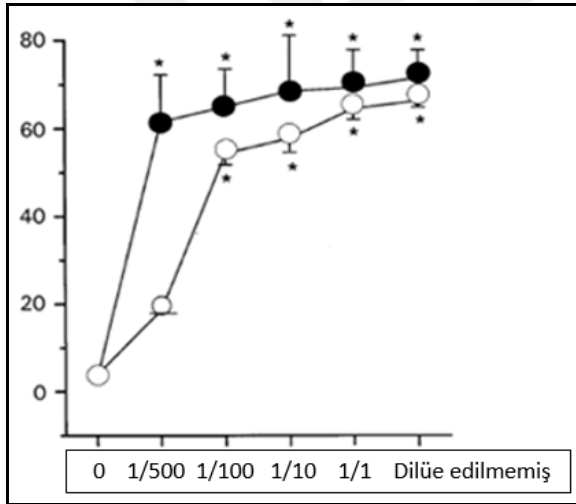
Mast hücrelerinin deride oluşturduğu alerjik reaksiyonu ölçümlemek için yapılan diğer çalışma da indüksiyon ile pasif kütanöz anafilaksi oluşturulması ile yapılmıştır. Bunun için anti-DNP-IgE lokal enjeksiyonu ile ekstrasvazasyon oluşturulması ve ardından antijen uygulaması yapılmıştır.

Anti-DNP-IgE sağ dorsal deriye uygulanırken kontrol olarak sol dorsal deriye tuzlu su uygulaması yapılmıştır. 48 saat sonrasında intravenöz DNP-HSA ile Evans Mavisi uygulaması yapılmıştır. Kutanöz alerjik reaksiyon boyama ile izlenmiş ve hem topikal hem de intradermal lavanta uygulaması pasif kütanöz anafilaksi oluşumunu belirgin düzeyde inhibe etmiştir. Ancak topikal uygulama yine intradermal uygulamaya göre daha iyi sonuç göstermiştir. Bu inhibisyon etkisini degranülasyon sistemine engel olarak alerjik reaksiyonların ilk fazını inhibe ederek ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Tablo 2.26).

Tablo 2-26: Lavanta yağının topikal ve intradermal uygulama sonuçları – Kim ve Cho (1999)’dan

Tedavi / Konsantrasyon	Boyali Alan ($\mu\text{g}/\text{yüzey}$)	
	Topikal Uygulama	İntradermal
Kontrol grubu- yalnızca tuzlu su	$4,915 \pm 0,182$	$5,673 \pm 0,876$
Lavanta yağı 1/100	$4,662 \pm 0,454$	$5,531 \pm 1,004$
Lavanta yağı 1/10	$4,163 \pm 0,501$	$5,184 \pm 0,833$
Lavanta yağı 1/1	$1,798 \pm 0,324$	$4,628 \pm 1,72$
Lavanta yağı -dilüe edilmemiş	$0,945 \pm 0,157$	$2,367 \pm 0,462$

Lavanta yağının histamin salımına etkisi incelendiğinde ise her iki indüksiyon yapıcı madde ile yapılan indüksiyonda da inhibisyon etkisi göstermiş ancak “Comp. 48/80” ile yapılan indüksiyonda anti-DNP-IgE ile oluşturulan indüksiyona göre daha etkili olduğu kaydedilmiştir. Sonuçlar Şekil 2.31’de gösterilmiştir.



Şekil 2-31: Lavanta yağı – histamin inhibisyon etkisi – Kim ve Cho (1999)’dan

***İçerik dolu küreler lavanta yağının Comp. 48/80’e karşı etkinliği

***İçerik boş küreler peritoneal mast hücrelerden salınan anti-DNP IgE kontrollü histamin salımında etkinlik.

Anti-DNP-IgE indüksiyonu ile peritoneal mast hücrelerinden TNF- α salımı da lavanta yağı ile konsantrasyona bağımlı olarak inhibisyona uğramıştır (Tablo 2.27).

Tablo 2-27: Lavanta yağının anti-DNP IgE indüksiyonlu TNF- α salımı – Kim ve Cho (1999)’dan

Tedavi / Konsantrasyon	Anti-DNP IgE ve DNP-HSA	TNF- α salımı (ng/mL)
------------------------	-------------------------	------------------------------

Tuzlu su	Tuzlu su	0,014 ± 0,005
Tuzlu su	(+)	0,142 ± 0,007
Lavanta yağı 1/1000	(+)	0,089 ± 0,006
Lavanta yağı 1/100	(+)	0,083 ± 0,003
Lavanta yağı 1/10	(+)	0,076 ± 0,009
Lavanta yağı -dilüe edilmemiş	(+)	0,065 ± 0,003

Çalışma boyunca lavanta yağı kaynaklı belirgin bir sitotoksik etki kaydedilmemiştir (Kim ve Cho 1999).

2.2.7.24. Anti-proliferatif Aktivite

Anti-proliferatif özelliğin incelendiği bir çalışmada insan karsinom hücreleri ile 9 ayrı organa ait hücre ve toplam 10 bileşik ile çalışılmış. Bu 10 bileşikten linalol'ün etkinliği ile ilgili şu sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 2-28: Antiproliferatif aktivite sonuçları – Cherng J-M. ve ark. (2007)'den

Hücre Tipi	Deri	Mide	Böbrek	Kemik	
Selektivite İndeksi	139,9	147,6	51,1	95,9	
IC50 (µg/ml)	14,9	14,1	40,7	21,7	
Hücre Tipi	Serviks	Akciğer	Akciğer-2	Ağız	Mesane
Selektivite İndeksi	5621	96,9	48,5	65,4	32,3
IC50 (µg/ml)	0,37	21,5	-	31,8	-

Bu sonuçlara göre linalol'ün çalışılan karsinoma hücreleri üzerine etkinliği serviks, mide, deri, akciğer, kemik, böbrek, akciğer-2 ve mesane olarak sıralanmıştır. Linalol ve flavonoidlerin oldukça etkili anti-proliferatif etkili ajanlar olduğu ve kanserin önlenmesinde tercih edilebileceği kaydedilmiştir (Cherng J-M. ve ark. 2007).

2.2.7.25. Astımda Alerjik Reaksiyona Karşı

Atopik astım, astım eşitlerinden en sık rastlanılanı olup çeşitli alerjenler nedeniyle ortaya çıkan havayolu aşırı duyarlılığı, tıkanması ve inflamasyonu gibi immun yanıtların açığa çıkması ile oluşan bir rahatsızlıktır. Havayolu aşırı duyarlılığı ve eozinofilik inflamasyon, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi interlökinlerin de dahil olduğu

sitokinlerin üretildiği TH2 (T-helper-2) hücrelerine bağlıdır. Eozinofiller bronşiyal astımda önemli rol oynamaktadır (Azzawi ve ark. 1990). IL-5’de eozinofillerin gelişimi ve yer değişiminde ana role sahip olup (Sanderson 1992) astım durumunda artan eozinofilik inflamasyon ile IL-5 arasında korelasyon bulunmaktadır (Foster ve ark. 1996). NF-κB (nükleer faktör kappa B) aktivasyonu, Muc5b musin gen ekspresyonunu indüklemektedir ancak Muc5ac musin salgılanmasına etkisi bulunmamaktadır. NF-κB, astım patojenezindeki inflamatuvar sitokinler ve kemokinler ile hücre adhezyon moleküllerini düzenlemekte olup bu proinflamatuvar sitokinler astımda eozinofilik inflamasyonu ve havayolu aşırı duyarlılığını indükleyen IL-4 interlökinlerini salgılayan T-hücrelerini uyarmaktadır. Yine astımda TH-2 sitokin ekspresyonu ve farklılaşmasını indükleyen GATA3 (GATA bağlayıcı protein-3) baskılanması da NF-κB’nin inhibisyonu ile dolaylı olarak sağlanmakta ve Muc5b musin salgılanmasını önlemektedir. Lavantanın ana bileşenlerinden linalil asetat NF-κB üzerinde inhibisyon etkisi göstermektedir (Das ve ark. 2001; Evans ve ark. 2009; Hassan ve ark. 2010; Lee ve Burckart 1998; Pantano ve ark. 2008; Perkins ve ark. 2006; Ray ve Cohn 1999; Zheng ve Flavell 1997).

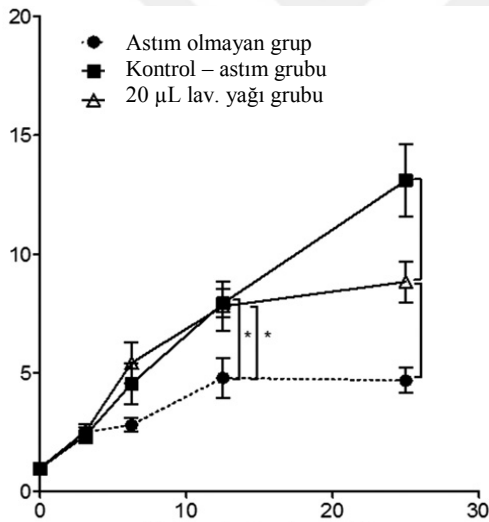
Muc5ac ve Muc5b solunum isteminde en çok salgılanan musinler olup mukoz hücreler, goblet hücreleri, submukozal salgı bezleri ve Clara hücreleri tarafından salgılanmakta ve inflamasyon sırasında üretimleri oldukça artmakta olup bronşiyal astımda olduğu gibi aşırı mukus sekresyonu havayolu tıkanmalarına sebep olmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda lavanta yağının “compound 48/80” ile oluşturulan mast hücre bağımlı kulak şişmesini ve anti-DNP-IG-E ile oluşturulan pasif kütanöz anafilaksiyi de inhibe ettiği gösterilmiştir.

Lavanta yağının sedatif ve anti-bakteriyel etkinlikleri göz önüne alınarak anti-inflamatuvar hücre toplanmasını ve mukus hücre hiperplazisini baskılayarak alerjik inflamasyonu azaltması öngörülmüştür. Murin (fare) modellemesi ile oluşturulan astım durumunda alerjik inflamasyon ve mukus hücre hiperplazisi üzerine etkinliği incelenmiştir. Fareler ilk grup kontrol (astım olmayan) grubu, ikinci grup kontrol (astım olan) grubu, üçüncü grup 5 µL lavanta yağı uygulanan ve dördüncü grup 20 µL lavanta yağı uygulanan grup olarak 4 gruba ayrılmıştır. Lavanta yağı uygulanan gruplar 14. günden 31. güne kadar haftada 5 gün günde 20 dakika süre ile inhalasyon kabinlerinde lavanta yağı inhalasyonuna tabi tutulmuştur. Akciğer ve bronkoalveoler lavaj sıvıları

alınmış, akciğer direnci ölçülmüş ve kan değerlerine bakılmıştır. Alınan sıvılarda sitokinler ve mRNA ekspresyonları ile antikor ölçümleri yapılmıştır.

Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki inflamatuvar hücre tipleri karşılaştırıldığında toplam hücre miktarı, lenfositler ve eozinofil sayıları kontrol-astım grubunda kontrol-astım olmayan grubuna göre oldukça yüksek ölçülmüştür. 20 µL lavanta yağı uygulanan grupta hücre sayıları kontrol-astım grubuna göre oldukça düşük kaydedilirken 5 µL lavanta yağı uygulanan grup ile kontrol-astım grubunda belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Havayolu aşırı duyarlılığı akciğer direnci ölçümü ile saptanmış ve karşılaştırılmıştır. Kontrol-astım grubunda akciğer direnci kontrol-astım olmayan gruba göre oldukça yüksek olurken lavanta gruplarında kontrol-astım grubu kadar yükseliş izlenmemiştir (Şekil 2.32).



Şekil 2-32: Lavanta yağının havayolu aşırı duyarlılığına etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den

***Dikey kolon: Akciğer direnci - Yatay kolon: metakolin mg/ml

Peribronşiyal ve perivasküler dokularda kontrol – astım olmayan grupta seyrek eozinofil ve lenfosit gözlenirken kontrol-astım grubundaki eozinofil sayısı oldukça yüksek izlenmiştir. Lavanta tedavi grubunda ise eozinofil ve toplam hücre sayısı belirgin şekilde daha düşük kaydedilmiş; ancak astımlı olan her üç grupta da nötrofil ve lenfosit sayıları arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 2.29).

Tablo 2-29: Lavanta yağının peribronşiyal ve perivasküler dokulardaki inflamatuvar hücre akümülayonuna etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den

	Eozinofil Sayısı (adet)	Toplam Hücre Sayısı (hücre/mm²)
Kontrol grubu - astım olmayan	1.95 ± 0.95	158.9 ± 30.1
Kontrol grubu – astım	1011 ± 91.09	1194 ± 102.1
Lavanta grubu 20 µL	668.4 ± 70.88	834.9 ± 75.9

Serum Ig-E seviyelerinde kontrol-astım grubu ile lavanta grubu arasında belirgin fark gözlenmezken kontrol-astım olmayan gruba göre her iki grupta da yüksek izlenmiştir (Tablo 2.30).

Tablo 2-30: Lavanta yağının serum IGE seviyelerine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den

	IgE (ng/mL)
Kontrol - Astım olmayan	9.66 ± 3.01
Kontrol – Astım	4545 ± 1611
Lavanta grubu 20 µL	4397 ± 853.9

Lavantanın mukus hücre hiperplazisi üzerine etkisi incelendiğinde PAS (Periodic-acid Schiff) pozitif hücreler ve alanlar astım olmayan grupta gözlenmemiştir. Kontrol-astım grubunda yüksek miktarda gözlenen PAS pozitif hücre sayısı alanlar lavanta grubunda çok daha düşük sayıda izlenmiştir (Tablo 2.31).

Tablo 2-31: Lavanta yağının mukus hücre hiperplazisine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)'den

	PAS pozitif Hücre Sayısı (adet/mm)	PAS pozitif Alan (µm²/mm)
Kontrol - Astım olmayan	0	0
Kontrol – Astım	65.71 ± 3.31	2475 ± 288.7
Lavanta grubu 20 µL	37.4 ± 5.5	1262 ± 244.3

Lavanta yağının bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sitokin ekspresyonuna etkisi incelendiğinde IL-5 ve IL-13 sitokinleri bronkoalveolar lavaj sıvısında kontrol-astım grubunda kontrol-astım olmayan gruba göre oldukça yüksek kaydedilmiştir. Lavanta tedavi grubunda ise belirgin daha düşük IL-5 ve IL-13 sitokin değerleri ölçülmüştür. IL-4, IL-5 ve IL-13 mRNA ekspresyon seviyeleri kontrol – astım grubunda yükselişle izlenirken lavanta tedavi grubunda kontrol-astım grubuna göre belirgin düşük izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 2.32’de gösterilmiştir.

Tablo 2-32: Lavanta yağının bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki sitokin seviyelerine etkisi - Ueno-Iioa ve ark. (2014)’den

	IL-4 (pg/mL)	IL-5 (pg/mL)	IL-13 (pg/mL)
Kontrol - Astım olmayan	5.4 ± 3.4	16.6 ± 4.8	51.0 ± 1.7
Kontrol – Astım	11.7 ± 8.2	65.1 ± 4.7	144.8 ± 35.7
Lavanta grubu 20 µL	0	28.3 ± 6.8	64.6 ± 3.1

Muc5ac ve Muc5b musin seviyeleri incelendiğinde kontrol - astım grubunda kontrol –astım olmayan gruba göre her ikisinin mRNA ekspresyonlarında da yükseliş izlenmiştir. Muc5ac mRNA ekspresyonunda lavanta tedavi grubunda kontrol – astım grubuna yakın değer elde edilmiştir. Muc5b mRNA ekspresyonu ise lavanta tedavi grubunda kontrol-astım grubuna göre belirgin düşük olarak izlenmiştir.

Sonuçlara bakıldığında:

Lavanta yağı inhalasyonu havayolu aşırı duyarlılığı artışının önüne geçmiştir. Peribronşiyal ve perivasküler dokulardaki eozinofil ve toplam hücre sayısını yani inflamatuvar hücre toplanmasını oldukça azaltmıştır. Ancak lenfosit ve nötrofil sayısına etkisi bulunmamıştır.

- Lavanta yağı uygulaması serum Ig-E seviyesini etkilememiştir.
- Lavanta yağının mukus hücre hiperplazisini inhibe ettiği söylenebilmektedir.
- Lavanta yağı uygulaması bronkoalveolar lavaj sıvısındaki Th2 sitokin üretimini azaltmış ve akciğer dokusundaki mRNA ekspresyonunu da düşürmüştür.
- Lavanta uygulaması akciğer dokusundaki Muc5b musin mRNA ekspresyonunu belirgin şekilde azaltmıştır (Ueno-Iioa ve ark. 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Tez çalışması kapsamında laboratuvar çalışmalarında incelenecek 7 adet *Lavandula angustifolia* (*Lavandula officinalis*) bitkisine ait drog (Lavandulae flos) örneklerinden 2 tanesi 2 ayrı eczaneden ve 5 tanesi de İstanbul ve İzmir'deki çeşitli aktarlardan olacak şekilde temin edilmiştir. Örnekler kodlanarak karışmamaları sağlanmış ve ayırt edilebilmesi kolaylaştırılmıştır. Kodlamalar yapılırken drogların temin edildiği tarih ve satın alındığı yer bilgileri de eşleştirilerek kayıt edilmiştir. Kodlamalar ve kaydedilen ilgili veriler Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Drog örnekleri tekrarlı çalışmaya imkan vermesi için ve yedek amaçlı olarak gereken miktarlardan fazla temin edilmiş olup kalan ve artan miktarlar da muhafaza edilmektedir. Droglar çiçek formunda olduğundan gerekli çalışmalarda laboratuvar ortamında toz hale getirilerek çalışılmıştır.

Tablo 3-1: Drogların kodlama ve satın alınma bilgileri

Adı	Alındığı Tarih	Drogun Temin Edildiği Yer	Verilen Kod
Eczane Droğu - 1	19.04.2017	Markası Fitomed olan paketli drog Dermako Eczanesi'nden (Beşiktaş/İstanbul) temin edilmiştir.	E-1
Eczane Droğu - 2	20.04.2017	Markası Nativital olan paketli drog Karlıdağ Eczanesi'nden (Esenler/İstanbul) temin edilmiştir.	E-2
Aktar Droğu-1	22.04.2017	Şirinyer Aktarı'ndan (İzmir) satın alınmıştır.	A-1
Aktar Droğu-2	26.04.2017	Yörem Aktarı'ndan (İstanbul) satın alınmıştır.	A-2
Aktar Droğu-3	26.04.2017	Has Aktar'dan (İzmir) satın alınmıştır.	A-3
Aktar Droğu-4	26.04.2017	Beşiktaş Aktarı'ndan (İstanbul) satın alınmıştır.	A-4
Aktar Droğu-5	22.04.2017	Buca Aktarı'ndan (İzmir) satın alınmıştır.	A-5

3.2. Laboratuvar çalışmalarında faydalanılan cihazlar

Laboratuvar çalışmaları, Farmakognozi Anabilim Dalı Araştırma ve Öğrenci Laboratuvar'ları ile Botanik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan cihazlarla çalışılarak tamamlanmıştır. Drog örneklerinin, farmakope monografında belirtilen

ağırlıkta tartımı hassas terazide; mikroskobik incelemeleri mikroskopta; mikroskobik fotoğraf çekimi fotoğraflı mikroskopta yapılmıştır. Su miktar tayini esnasında cam krozeleri ve ince tabaka kromatografisi sırasında plakları kurutmak için etüv, kül miktar tayini sırasında yakma işlemi için kül fırını, esansiyel yağ elde etmek için Clavenger Apareyi, uçucu maddelerin yoğunlaştırılması amacıyla su soğutma ve çevirme makinası, ince tabaka kromatografisi analizinde belirteç püskürteci olarak hortum ve motorlu düzenek, ince tabaka kromatografisi analizinde ultraviole ve kısa dalga ışık kaynağı ve çalışmalar sırasında bekleme ile soğuma sırasında nemden etkilenmemek için cam desikatör kullanılmıştır. Cihazların kullanıldığı laboratuvar, marka ve model bilgileri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: Çalışmalarda kullanılan cihazların marka ve modelleri ile bulundukları laboratuvarlar

Cihaz	Bulunduğu Laboratuvar	Markası	Modeli
Kabinli Hassas Terazi	Farmakognozi ABD Lab.	SHIMADZU	AY220
Kabinli Hassas Terazi	Farmakognozi ABD Lab.	SCALTEC	SPB31
Kabinsiz Hassas Terazi	Farmakognozi ABD Lab.	Precisa	XB2200C
Mikroskop	Farmakognozi ABD Lab.	OLYMPUS	CX21
Fotoğraflı Mikroskop	Botanik ABD Lab.	OLYMPUS	BX53
Su Banyosu	Farmakognozi ABD Lab.	GFL	***
Balon Isıtıcı	Farmakognozi ABD Lab.	Electromantle Thermal	EM1000/C
Soğutucu Su Çevrim Cihazı	Farmakognozi ABD Lab.	Lab. Companion	RW-0525G
Etüv	Farmakognozi ABD Lab.	MEMMERT	***
Etüv	Farmakognozi ABD Lab.	Heraeus	1330
Kül Fırını	Farmakognozi ABD Lab.	Protherm Furnaces	PC442
Taşınabilir kısa ve uzun dalga UV ışığı	Farmakognozi ABD Lab.	MINERALIGHT	UVGL-58
Clavenger Apareyi	Farmakognozi ABD Lab.	----	----

3.3. Analiz ve çalışmalarda kullanılan laboratuvar sarf malzemeleri ve gereçler

Çalışmalarda Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD Laboratuvarı imkanları ve BAP Projesi kapsamında edinilen sarf malzeme ile laboratuvar gereçlerinden faydalanılmıştır.

3.4. Yöntem

Lavandulae flos droğunun Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre monografında belirtilen testler gerçekleştirilmiştir. Avrupa Farmakopesi 7.0'da 1163 nolu sayfada bulunan çalışmalar tamamlanmıştır.

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre lavanta için yapılması gereken testler, droğun göz, lup ve mikroskop yardımıyla makroskopik ve mikroskopik tanımlama tayinleri, ince tabaka kromatografisi, su miktar tayini, toplam kül miktar tayini ve esansiyel yağ miktar tayinidir.

3.4.1. Droğun tanımlanması:

3.4.1.1. A. Makroskopik Tanımlama

Çiçek makroskopik tanımlamada, kısa pedünküllere; distal olarak 4 çok kısa diş bölünmüş mavimsi-gri tübüler kalikse; küçük ve yuvarlak loblu yapıya; üst dudağı iki parçalı ve alt dudağı üç parçalı olan mavi renkli çift dudaksı yapılı korollaya; farklı uzunluklarda ovoid yapıdaki anterlere sahip 4 stamene sahip yapıda izlenmiştir (Avrupa Farmakopesi 7.0, 2011).

3.4.1.2. B. Mikroskopik Tanımlama

Drog önce toz haline getirilir. (Avr. Farm. 7.0 - 2.9.12'ye göre) Toz mavimsi-gri renklidir. Mikroskop altında kloralhidrat ile incelenebilir. Tozu kaplayan trikoma yani tüyler bir veya daha fazla seviyeli çiftli yapıdadır. Salgı trikomları droğun tabii olduğu Lamiaceae familyası karakteristiği olan 8 hücreli yapıda ve kısa saplı; tek veya çok sayıda saplı ve tek başlı; düzgün olmayan yapıda saplı ve pedünkülün düz kütiküllü orta bir hücre ile ayrılmış tek başlıdır. Bu tüyler pedünkülün üzerindeki ara hücrenin birleşme noktasının hemen altında küçük küremsi hücrelerden taç şekli oluşturmuş şekilde gözlenir. Petallerin iç yüzeyinden siğilimsi epidermis parçaları; kalsiyum oksalat prizmatik kristalleri içeren ve sinüs duvarlı hücreli kaliks epidermis parçaları; yaklaşık 45 µm çapında küremsi polen tanecikleri, 6 adet yarı benzeri tohum boşluklu

polen dış tabakası ekzin ve polenin tepesinden yayılan 6 adet şerit benzeri görünümlü bağlantılar gözlenir.

3.4.2. İnce tabaka kromatografisi : (Avr. Farm. 7.0 - 2.2.27'ye göre)

- Test çözeltisi için 0,5 g toz (Avr. Farm. 2.9.12'ye göre) drog üzerine 5 ml hekzan eklenir ve 5 dakika çalkalandıktan sonra süzülür.
- Referans çözelti için 10 µl linalol ve 10 µl linalil asetat 5 ml hekzanda çözülerek hazırlanır.
- Plak olarak İTK silika jel plaklar kullanılır.
- Mobil faz hacimce 5/95 oranında etil asetat/toluen karışımıdır.
- Silika jel plaklara 10 µl'lik test çözeltisi aralıklarla bantlar halinde uygulanır.
- Plaklar daha sonra doygun bir tanka alınarak 15 cm'lik bir ilerleme beklenir.
- Kurutma işlemi havada yapılır.
- Sprey olarak anisaldehit solüsyonu uygulanır. 100 °C - 105 °C sıcaklıkta 5 - 10 dakika kurutmayı takiben günışığında incelenir.
- Referans çözelti, plakların alttan üçte birlik kısmında linalol kaynaklı grimsi-mavi alan; ortadaki üçte birlik kısımda linalil asetat kaynaklı yine grimsi-mavi alan oluşturur.
- Test çözeltisi ise referans çözeltisinde oluşan bu iki alan arasında kalan bölümde epoksidihidrokaryofillen kaynaklı kırmızımsı-mor alan oluşturur.
- Sonuç olarak, kromatogramda referans çözelti kaynaklı oluşan 5 birincil pik test solüsyonu ile oluşan kromatogramdaki piklerle benzerlik gösterir. Pikler linalol ve linalil asetat kaynaklıdır.

3.4.3. Yabancı Madde Aranması: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.2'ye göre)

100 - 500 g toz drog tartılarak ince bir tabaka olarak yayılır. Çıplak gözle ve 6X lens ile yabancı madde araması yapılır. Saptanan yabancı maddeler ayrılıp tartılır. Yüzde olarak hesaplanır. Maksimum yüzde 2 yabancı madde ve maksimum yüzde 3 gövde olması beklenir.

3.4.4. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt-1'e göre (1986))

Toz drog Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre en çok 100 ml/kg su ihtiva edebilir. Gravimetrik tayin ile drogdaki uçucu kısmın miktarı belirlenir. Çalışma için cam krozelerin etüvde nemi uçurulup desikatörde sabit ağırlığa gelmesi için beklenir. Boş kroze ağırlıkları tartılarak kaydedilir ve 2 ila 5 g toz drog eklenir. Ardından 2 saatlik süre boyunca 100 C° -105 C° etüvde bekletilir. Desikatörde soğutulur tartımları yapılır ve bu işlem sabit ağırlığa ulaşınca kadar tekrarlanır. Ardından su miktarı hesaplaması yapılır.

3.4.5. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.4.16'ya göre)

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre yakma işlemi sonrasında maksimum % 9 kül kalması beklenir. Kullanılacak olan porselen krozeler etüvde 30 dakika bekletilerek nemi uçurulduktan sonra desikatörde bekletilerek soğutulur ve tartımları yapılarak kaydedilir. Ardından 1'er gram toz numune krozelere eklenir. 100-105 °C kül fırınında 60 dakika yakılır. Sıcaklık yavaşça artırılarak 600 ± 25 °C ye ulaşınca kadar yakma işlemi devam ettirilir. Yakma işlemi sırasında alevlenme oluşmaması için devamlı kontrol edilir. Her yakım işleminden sonra desikatörde soğutulur.

Yalnızca beyaz kül kalması amaçlanmaktadır. Uzatılmış yakma işlemi sonunda krozelerde siyah küllerin kalması halinde sıcak su ile alınır, süzülür ve kalıntı yakıldıktan sonra diğer kül ile birleştirilerek nemi uçurulur ve sabit ağırlığa ulaşana kadar yakılır. Son olarak kalan kül ağırlığı tartılıp hesaplama yapılır.

3.4.6. Esansiyel Yağların Tanımlanması: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.12'ye göre)

20 g taze drog kabaca toz edilmiş şekilde 1000 ml'lik yuvarlak tabanlı balona konulur. Distilasyon sıvısı olarak üzerine 500 ml su eklenir. Dereceli tüpe de 0,5 ml ksilen eklenir ve 2-3 ml/dakika hızda 2 saat boyunca distile edilir.

4. BULGULAR

4.1. Drogen Tanımlanması

4.1.1. A. Makroskopik Tanımlama

Analiz çalışmalarında kullanılan örneklerden eczane numunesi olan E1, kapalı kağıt/karton paketli olarak ve diğer eczane numunesi olan E2 droğu da kapalı metal kutuda temin edilmiştir. Her iki numune de çiçek droğu olarak satılmakta olup paket tabanında toz halde olanlar dışında mor çiçekli ve spesifik lavanta kokuludur. Aktar numuneleri de benzer şekilde çiçek formunda temin edilmiştir. Mor çiçekli ve spesifik lavanta kokuludur. Bu numuneler kilitli poşet veya ısı ile kapatılan poşetlerde temin edilmiştir.

Numuneler önce toz hale getirilmeden lup altında incelenmiş ve mavimsi mor korollalı çiçekler ile tüylü sap kısımları gözlenmiştir. Ardından laboratuvarında ezilme suretiyle toz haline getirilmiş ve lup altında bakıldığında mavimsi-gri renkteki toz ile etrafa dağılan koku ile karakterize esansiyel yağ içerdiği gözlenmiştir.

Makroskopik inceleme sonucunda Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen özelliklere uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Daha detaylı inceleme için mikroskopik analizler yapılmıştır.

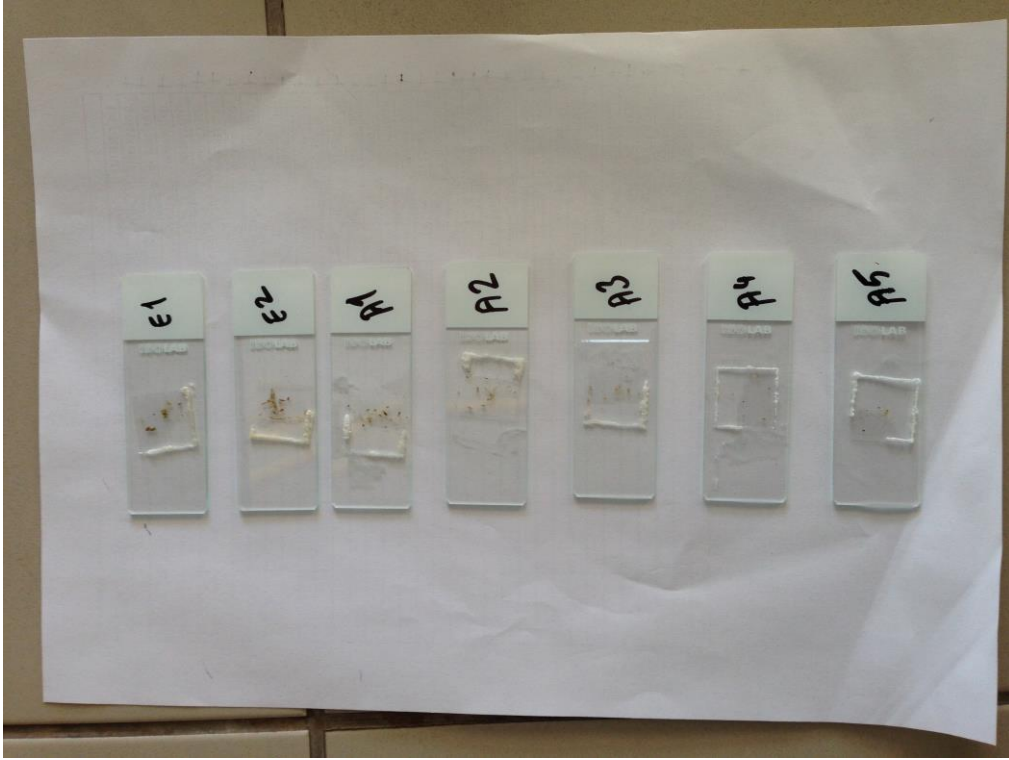
4.1.2. B. Mikroskopik Tanımlama

Toz haldeki droglarda mikroskopik incelemeler Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen kloralaldehit belirteci kullanılarak yapılmıştır. İncelemeler öncelikle Farmakognozi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan basit mikroskop altında; ardından daha detaylı ve kayıt altına alınabilen görseller edinebilmek amacıyla Botanik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan fotoğraflı mikroskoplarda yapılmıştır.

İncelemelerde en sık rastlanan yapılar epiderma parçaları, örtü tüyleri, kalsiyum oksalat kristalleri içeren epiderma parçaları, polenler, polen ekzinleri, şerit şekilli polen bağlantı yapıları ve Lamiaceae familyasında bulunan spesifik 8 hücreli yapıdaki salgı tüyleri olmuştur.

Çalışmalardan elde edilen görsellerden bazıları alttaki Şekil 4-1, Şekil 4-2, Şekil 4-3, Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8, Şekil 4-9, Şekil 4-10, Şekil 4-

11, Şekil 4-12, Şekil 4-13, Şekil 4-14, Şekil 4-15, Şekil 4-16, Şekil 4-17, Şekil 4-18, Şekil 4-19’da gösterilmiştir.



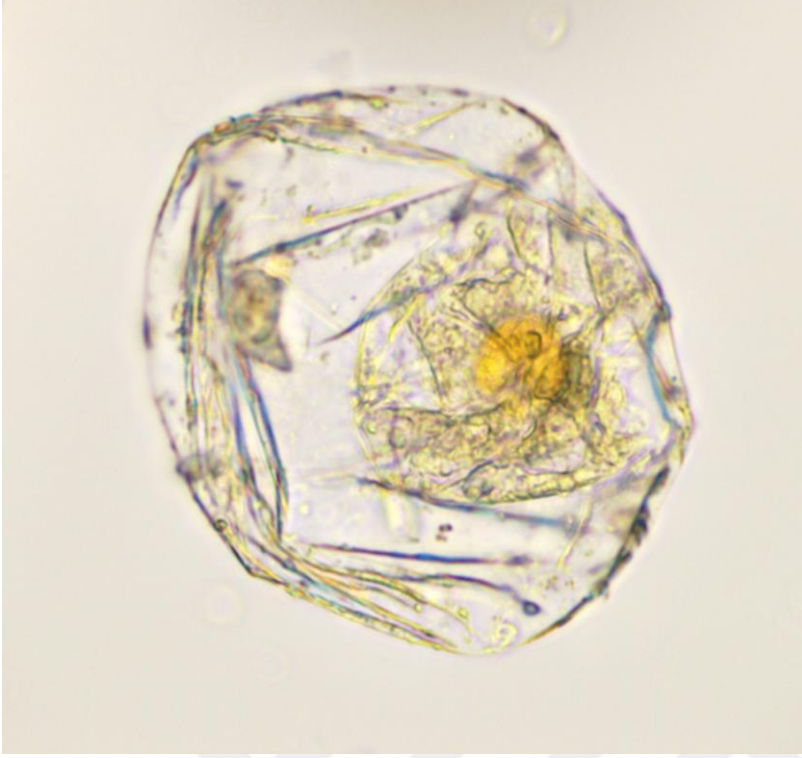
Şekil 4-1: Mikroskobik analiz için hazırlanmış droglar



Şekil 4-2: E-1: Örtü tüyü ve polen



Şekil 4-3: E-1: Polen



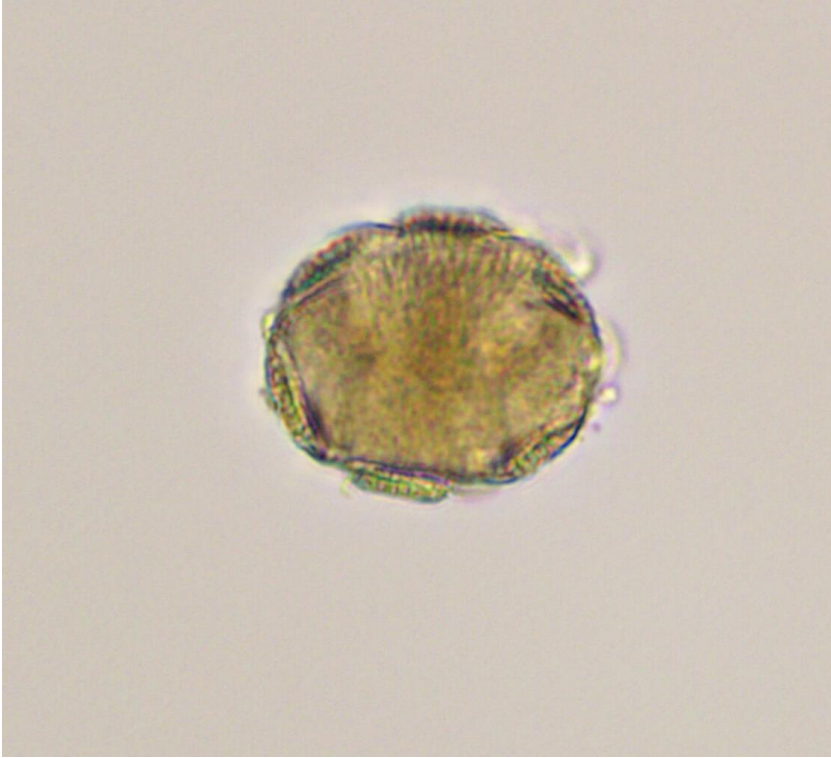
Şekil 4-4: E-2: Uçucu yağ



Şekil 4-5: E-2: Polen ve örtü tüyü



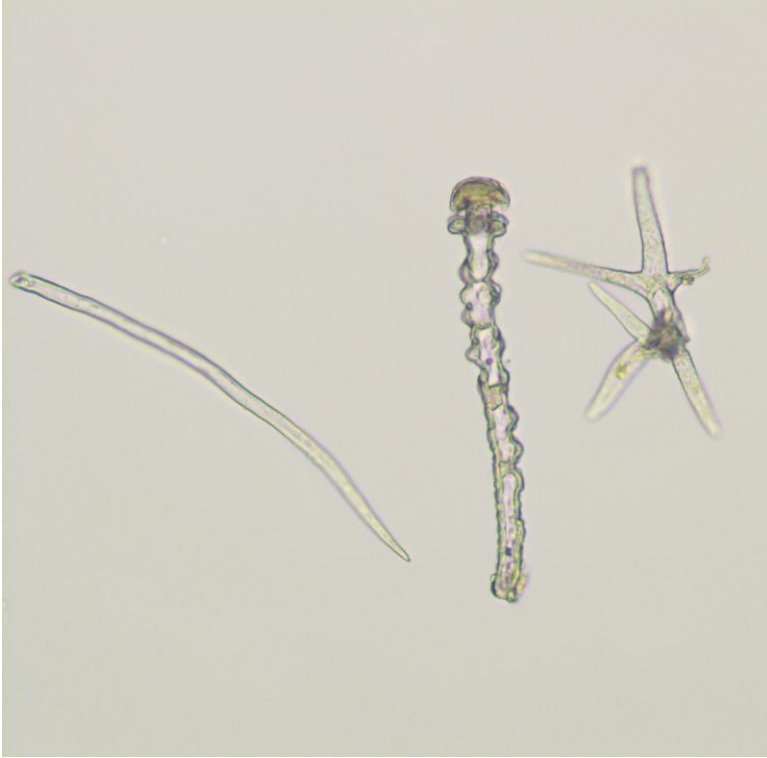
Şekil 4-6: E-2: Örtü tüyü ve parenkima



Şekil 4-7: A-1: Polen



Şekil 4-8: A-1: Örtü tüyü



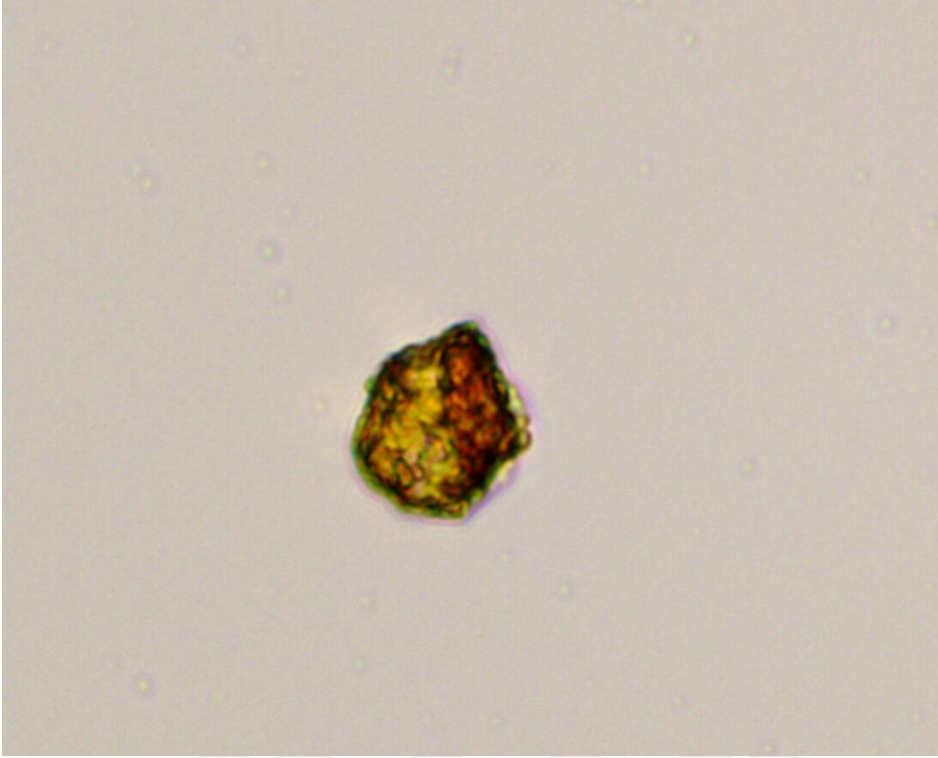
Şekil 4-9: A-2: Lamiaceae tipi salgı tüyü



Şekil 4-10: A-2: Örtü tüyü



Şekil 4-11: A-2: Polen



Şekil 4-12: A-3: Uçucu yağ



Şekil 4-13: A-3: Polen ve örtü tüyleri



Şekil 4-14: A-3: Lamiaceae tipi salgı tüyü



Şekil 4-15: A-4: Polen ve salgı tüyü



Şekil 4-16: A-4: Örtü tüyü



Şekil 4-17: A-4: Lamiaceae tipi salgı tüyü



Şekil 4-18: A-5: Lamiaceae tipi salgı tüyü



Şekil 4-19: A-5: Örtü tüyü ve uçucu yağ

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK):

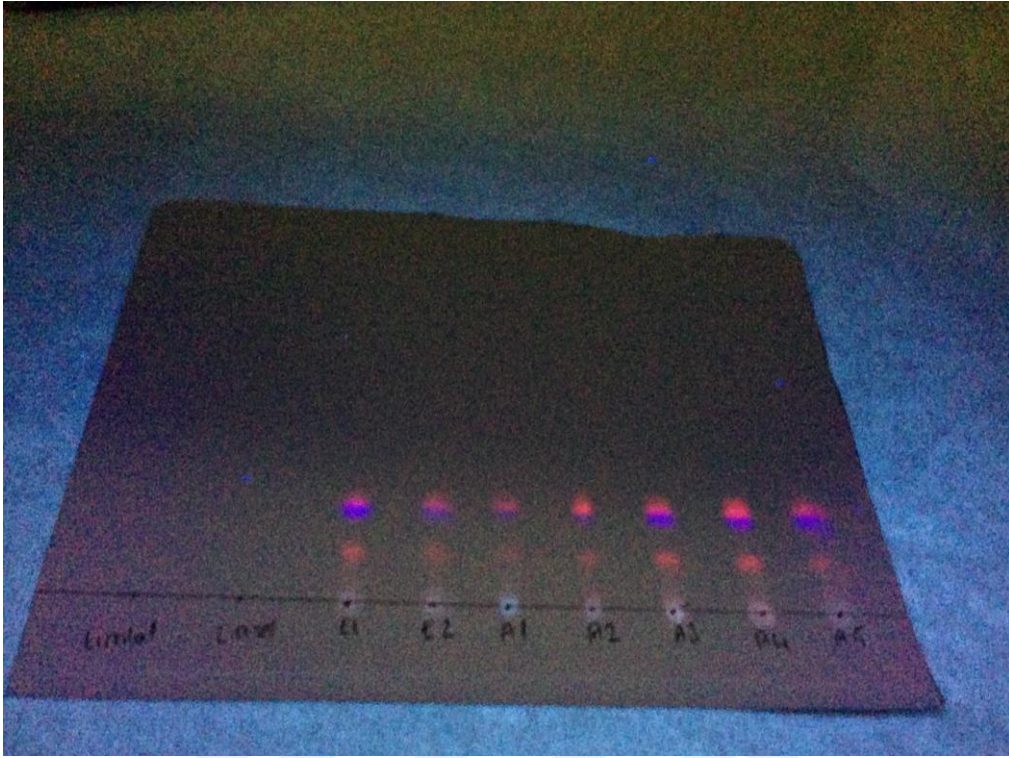
İnce tabaka kromatografisinde kullanılacak olan test çözeltileri her numune için 0,5 g toz drog üzerine 5 ml hekzan eklenmesi ve 5 dakika boyunca çalkalanıp ardından süzülmesi ile elde edildi. Referans çözelti ise 10 µl linalol ve 10 µl linalil asetatın 5 ml hekzanda çözündürülmesi ile hazırlandı. Mobil faz olarak kullanılacak çözelti ise hacimce 5/95 oranda etil asetat/toluen karışımı ile hazırlandı.

Kromatografide kullanılacak olan silikajel plaklara her numune için hazırlanan test çözeltilerinden 10 µl'lik miktarlarda cam kapillerler aracılığı ile 1'er cm aralıklarla uygulandı. Plaklara ayrıca yine aynı miktar ve yöntemle referans çözeltiler de uygulandı. Uygulamaların ardından plaklar 15 cm'lik ilerleme için doygun bir cam tankta bekletildi. İlerlemeyi takiben çıkarılarak havada kurutuldu ve gün ışığında incelendi. Basınçlı spreycihazı ve cam spreyatör kullanılarak anisaldehit solüsyonu plak üzerine spreycihazı şeklinde uygulandı ve 100 °C – 105 °C sıcaklıktaki etüvde 5-10 dakika kurutulup gün ışığında ve UV ışık altında incelendi.

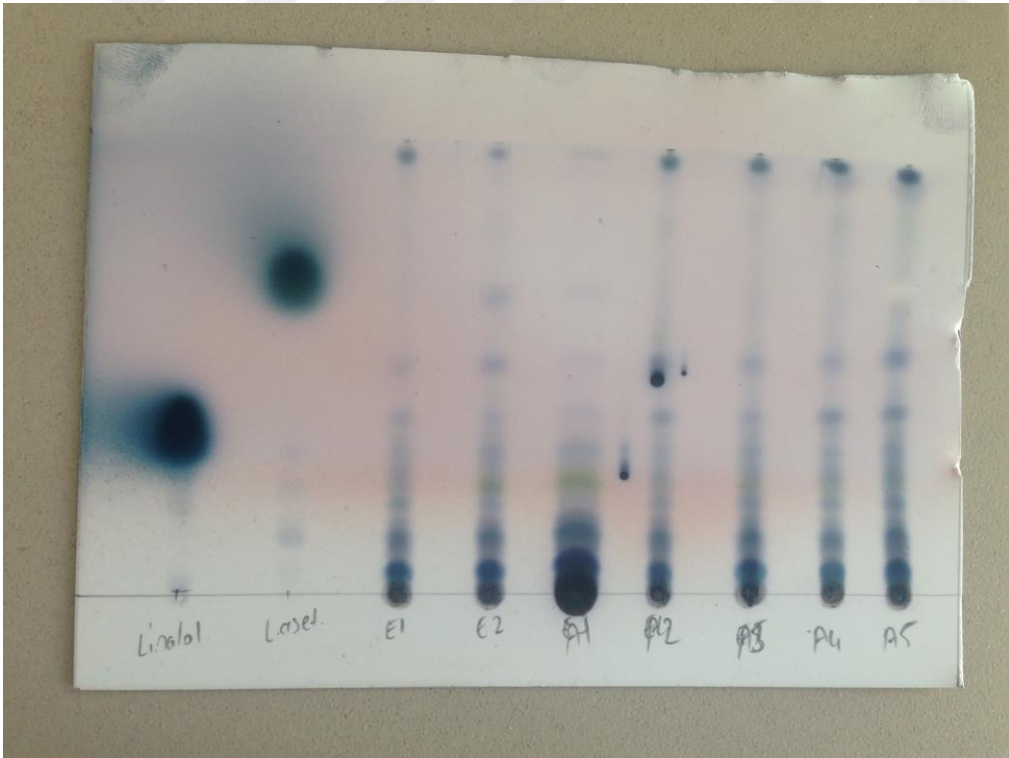
Referans çözelti, plakların alttan üçte birlik kısmında linalol kaynaklı grimsi-mavi alan; ortadaki üçte birlik kısmında linalil asetat kaynaklı yine grimsi-mavi alan ile ayırt edilerek izlendi. Test çözeltisi ise referans çözeltisinde oluşan bu iki alan arasında kalan bölümde epoksidihidrokarbonyol kaynaklı kırmızımsı-mor alan ile gözlenmiştir.

Sonuç olarak, Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen kriterlerde elde edilen ince tabaka kromatografisi (İTK) sonuçları ile tüm numunelerin farmakopede belirtilen etken maddeleri içeren örnekler olduğu tespit edilmiştir.

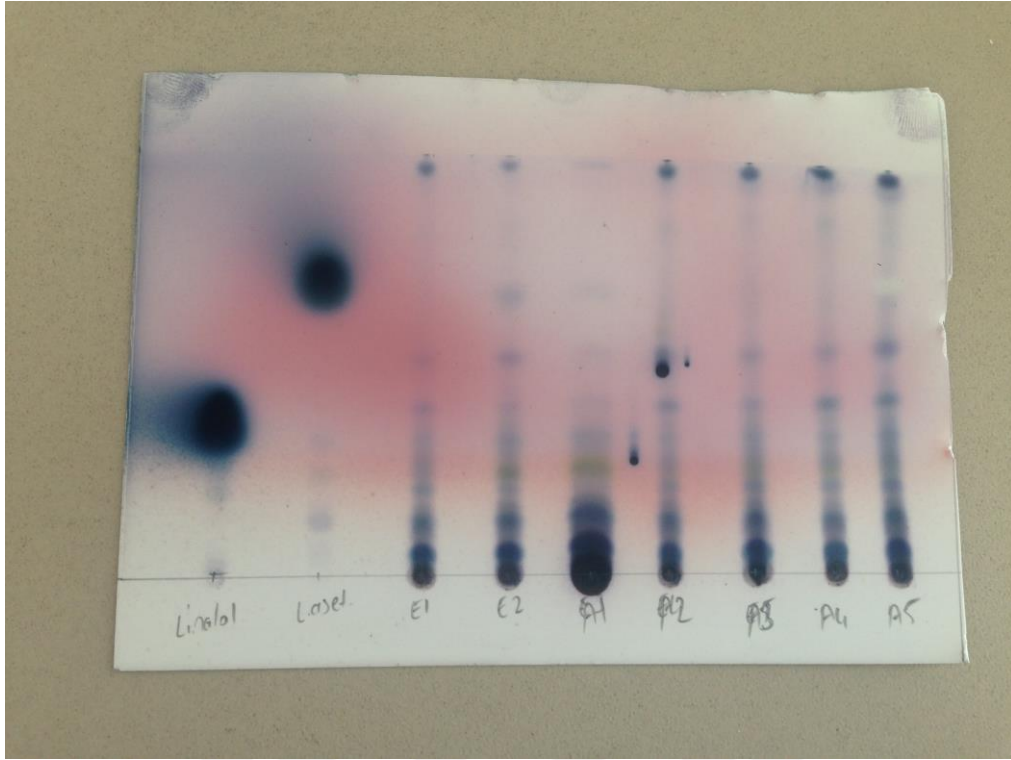
Çalışma sonuçlarından İTK sonucu elde edilen plak fotoğraflarından 4 adeti Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



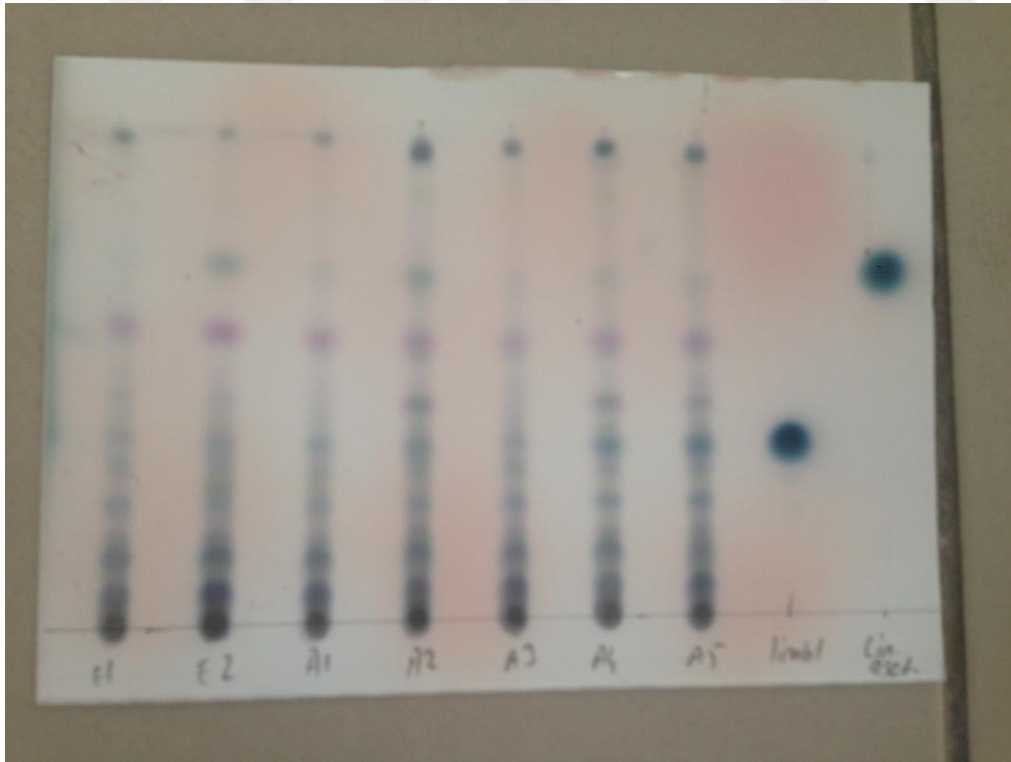
Şekil 4-20: UV ışık altında İTK plağı



Şekil 4-21: Gün ışığında 1. denemede elde edilen İTK plağı



Şekil 4-22: Gün ışığında 2. denemede elde edilen İTK plağı



Şekil 4-23: Günışığında 3. denemede elde edilen İTK plağı

4.3. Yabancı Madde Aranması:

Genişçe yayılan drog çıplak gözle ve daha detaylı bir şekilde 6X lens ile incelendi. Yabancı madde açısından incelenen numunelerde belirgin lavanta çiçeği yapıları ve sap kısımları gözlenmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen özelliklere uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Eczanelerden temin edilen numuneler ile aktarlardan temin edilen numuneler kıyaslandığında; aktar numunelerinde bazı beklenmeyen parçacıklar gözlenmesi nedeniyle eczane numunelerinin farmakopedeki gözle inceleme kriterlerine daha uygun olduğu saptanmıştır. Detaylı inceleme için mikroskopik analizler yapılmıştır.

4.4. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt 1'e göre (1986))

Droglardaki su miktarının tayini için gravimetrik yöntem kullanılmıştır. Tayin süresince kullanılacak cam krozelere karışmayı önlemek amacıyla cam kalemiyle numune kodları yazıldı. 105 °C sıcaklıktaki etüvde nemi uçurulup sabit ağırlığa gelmesi beklandı. Ardından desikatöre alınarak soğutuldu ve soğuyan boş krozeler tartıldı. Ardından 3 g olarak tartılan numuneler cam krozelere aktarıldı. Tekrar etüve konulan içi dolu cam krozeler 105 °C sıcaklıkta 2 saat bekletildi. Ardından desikatörde soğumaya bırakılıp soğumayı takiben tekrar tartıldı. Çıkan sonuçlarda şu hesaplama yapılarak kayıp nem miktarı tespit edildi.

$$\text{Kayıp Nem Miktarı} = 3 \text{ g} - (\text{Son Kroze Ağırlığı} - \text{Boş Kroze Ağırlığı})$$

Sonuçlar Tablo 4-1'de gösterilmiştir. A3 kodlu aktar numunesi için nem miktarı farmakopede verilen miktara uygun bulunmuştur. Bunun dışındaki tüm eczane (E1 ve E2) numuneleri ile tüm aktar numunelerinde (A1, A2, A4 ve A5) nem miktarı farmakopede belirtilen miktarın biraz üzerinde tespit edilmiştir.

Tablo 4-1: Su Miktar Tayini Sonuçları

Numune Kodu	Kayıp Nem Miktarı
E1	0,3753
E2	0,3935

A1	0,3611
A2	0,3616
A3	0,2408
A4	0,3989
A5	0,3616

4.5. Toplam Kül Miktar Tayini:

Çalışmada kullanılan porselen krozeler kurşun kalem ile numune kodları kroze tabanlarına işaretlendikten sonra etüvde 105 °C’de 30 dakika bekletilerek neminin uçup sabit ağırlığa gelmesi sağlandı. Ardından desikatöre alınarak soğuması beklendi. Soğumayı takiben boş olarak tartımları yapıldı. 1’er gram toz drog numuneleri krozelere konularak 100-105 °C’deki kül fırınında tutuldu. Ardından kül fırınının sıcaklığı kademeli olarak sırasıyla 200, 300, 400, 500 ve en son 600 °C’ye çıkarıldı. Toz drogların külleri beyaz bir şekilde tamamen yakıldıktan sonra tekrar desikatöre konularak soğuması ve sabit ağırlığa ulaşması için beklendi. Krozelerin tekrar tartımları yapıldı ve hesaplama yapılarak her bir drog için kül miktarı belirlendi. Sonuçlar aşağıdaki tabloda (Tablo 4.2) gösterildiği gibi elde edildi. Çalışma krozeler değiştirilerek ve örneklerin farklı kısımlarından numune alınarak 2 defa tekrarlandı. Bu denemelerin sonuç ortalaması Tablo 4-2’de verilmiştir. Çalışılan E1 eczane numunesi ile A1, A2, A4 ve A5 aktar numuneleri için toplam kül miktarı farmakopede belirtilen sınırlar (maksimum %9) içinde olmuştur. Ancak E2 ve A3 kodlu numunelerde kül miktarı farmakopedeki değerin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 4-2: Kül Miktar Tayini Sonuçları

Numune Kodu	Toplam Kül Miktarı
E1	0,0857

E2	0,1055
A1	0,0895
A2	0,0711
A3	0,0957
A4	0,0794
A5	0,0869

4.6. Esansiyel Yağların Tanımlanması:

Esansiyel yağ miktar tayini için Clavenger cihazı ile distilasyon yöntemi kullanılmıştır. Drog örneklerinin her birinden 20'şer gram tartıldı ve balona eklendi. Bir miktar su eklenerek çözündürülüp karışması sağlandı. Daha sonra balon çeperlerinde toz drog kalmayacak şekilde su ile iç çeperler yıkandı ve balon yarısına kadar su ile tamamlandı. Köpürmeyi önlemek için 10 damla likit parafin eklendi. Dereceli bölüme 0,5 ml ksilen konuldu. Kaynar hale gelinceye kadar ısıtıldı ve kaynama görüldükten sonra cihazın ısıtma gücü düşürülerek ısıtmaya 2 saat kadar daha devam edildi. Bu süre boyunca yoğunlaşma sağlanması için boru çevresinden soğuk su geçirme işlemi yapıldı. Bu amaçla otomatik su soğutma ve çevirme cihazı kullanılarak su tasarrufu sağlandı.

2'inci saatin sonunda ısı kaynağı kapatıldı ve dereceli kısımda biriken yağ miktarı ölçüldü. Ardından tüplere aktarılıp yan yana konularak göreceli olarak da karşılaştırılarak teyit edildi. Sonuçlar Tablo 4-3'deki gibi olmuştur.

Tablo 4-3: Esansiyel Yağ Miktar Tayini Sonuçları

Numune Kodu	Ölçüm Sonucu (ml)
E1	1,3

E2	1,1
A1	0,6
A2	1,1
A3	0,4
A4	1,2
A5	1,1



5. TARTIŞMA

Lavanta çiçeği ve lavanta uçucu yağının kullanımına gerek eski zamanlarda gerekse günümüzde dini ritüellerde sıkça rastlanılmaktadır. Geçmişte aromaterapide daha çok kronik ağrı, depresyon, kognitif bozukluklar ile endişe ve uykusuzluk gibi stres kaynaklı durumlarda kullanım bulurken artık santral sinir sistemi üzerine sedatif, anti-depresan ve anksiyolitik gibi etkinlikleri nedeniyle ilgi çekmektedir.

Lamiaceae familyasına ait olan *Lavandula* cinsinin 39 türü bulunmakta olup büyük bölümü Akdeniz havzasında yetişmektedir. Bu türler arasında 3 tür özellikle ticari olarak önemli olup bunlar *Lavandula angustifolia* Mill. (*Lavandula officinalis* Chaix), *Lavandula intermedia* Emereic ex Loisel (*Lavandula hybrida* L.) ve *Lavandula spica* (*Lavandula latifolia* Medik.) olarak ön plana çıkmaktadır (Guenther ve ark. 1948; Kara ve Baydar 2013; Kara 2011; Baydar 2007, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284; Boelens 1995, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284, Beetham ve Entwistle 1982, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284).

Farmakolojik olarak ve sanayide kullanımı ile oldukça önemli yer tutan lavanta esansiyel yağında bulunan en önemli bileşikler linalol, sineol ve linalil asetatıdır. Hatta linalil asetat bileşiğinden lavanta yağının kalitesini belirlemede faydalanılmaktadır. Buhar distilasyonu ile ekstraksiyonda linalol ve linalil asetat en çok elde edilen bileşikler olurken etanoldeki ekstraksiyon ile ayrıca fenolik bileşikler de elde edilmektedir. Bu bileşikler sayesinde lavantanın anti-oksidan ve anti-bakteriyel etki gösterdiği söylenmektedir (Hui ve ark. 2010; Venskutonis ve ark. 1997, Kaynak: Turgut ve ark. 2017 p. 284; Tanker ve ark. 2007; Rabiei ve ark. 2014).

Lavanta güçlü aromatik bir bitki olup migren, epilepsi, romatizma, sinirsel rahatsızlıklar gibi durumlarda, halk arasında ve medikal kullanımlara sahiptir (Duke 1989; Evans 1989, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Leung and Foster 1996, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003). Bunun dışında özellikle esansiyel yağının çalışmalarla kanıtlanmış diğer bazı aktiviteleri de bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak anti-konvülsan, sedatif, spazmolitik, lokal anestezi ve mast hücre degranülasyon inhibitörü gibi gösterdiği etkiler sayılabilir (Kim ve Cho 1999; Ghelardini ve ark. 1999; Leung and Foster 1996, Kaynak: Hajhashemi ve ark. 2003; Hohmann et al., 1999; Lis-Balchin and Hart,1999).

Lavandula angustifolia Mill. (*Lavandula officinalis* Chaix) nöroprotektif aktivitesi, hafıza ve öğrenme üzerine pozitif etkisi, çeşitli anksiyete türlerinde anti-anksiyolitik aktivitesi, premenstrüel sendrom ve dismenore semptomlarını azaltıcı etkisi, demans hastalığının seyrine olan olumlu etkisi, serum lipid profili üzerine olan olumlu etkisi, anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar ve anti-karsinojenik aktiviteleri sebebiyle yaygın kullanım alanı bulmakta ve çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.

Tezin konusu olan *Lavandula angustifolia* Mill (*Lavandula officinalis* Chaix) Türkiye’de piyasada çiçek droğu olarak ayrıca esansiyel yağ olarak bulunabilmektedir. Esansiyel yağı temizlik ve parfümeri sanayinde kullanım bulan bitki, medikal kullanımı ile de öne çıkmaktadır. Halk arasında genellikle tıbbi olarak da kanıtlanan etkileri nedeniyle çiçek droğunun çay olarak; esansiyel yağının da inhalasyon yolu ile tüketimi oldukça yaygındır.

Lavandulae aetheroleum droğunun farmakolojik etkilerinden sorumlu başlıca bileşikler %3,7 - 31,78 oranında bulunan linalil asetat ve %25,56 - 34,1 oranında bulunan linaloldür.

Lavanta esansiyel yağında bileşik türüne göre yapılan bir kimyasal içerik çalışmasına göre ise %88,6 oranında oksijen içerikli monoterpenoitler içerirken %2,7 oranında seskiterpen hidrokarbonlar, %3,5 oranında ise oksijen içerikli seskiterpenoitler içermektedir (Afsharypuor ve Azarbajany 2006).

Kurutulmuş lavanta çiçekleri ile yapılan HPLC analizinde birçok fenolik bileşik gösterilirken en çok tespit edilenler sırası ile kafeik asit, rozmarinik asit ve 4-hidroksibenzoik asit olmuştur (Turgut ve ark. 2017).

Lavandula angustifolia türünün esansiyel yağı üzerinde yapılan bir çalışmada ise anti-bakteriyel etkili bileşik olan α -santalene ve Japonya’da anestezik ve sinek kovucu olarak kullanılan borneol tespit edilmiştir (Adaszynska-Skwirzynska ve ark. 2014).

Lavanta esansiyel yağı ile yapılan içerik analizi çalışmalarındaki oranların farklı olması lavantanın yetiştirildiği yerin toprak ve sıcaklık, yağış ve gündüz süresi uzunluğu gibi iklim farklılıklarından kaynaklanmaktadır (Afsharypuor ve Azarbajany 2006).

Bitkisel ürünlerin etki ve güvenlik dengesi için dozlaması oldukça önemlidir. Uygun dozlama ile yan etkisiz istenen etki ortaya çıkarılabilmektedir. Lavantanın toksik etki göstermeden kullanımı amacıyla yapılan çeşitli bilimsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar; çay olarak 1 - 2 çay kaşığı kurutulmuş çiçek yaklaşık 150 ml sıcak su ile 10 dakika bekletilerek günde 3 kez (WHO 2007; EMA 2011; Wichtl ve Bisset 1994), banyoda kuru çiçeklerden 20 - 100 g miktarda 20 litre suya eklenerek (WHO 2007), Lavandulae aetheroleum esansiyel yağı inhalasyon ile günde 3 kez 0,06 - 0,2 ml kullanılabilir (WHO 2007). 12 yaş altı bireylerde, gebelerde ve emzirme dönemi annelerde kullanılmamalı; banyo suyunda açık ve/veya büyük deri yaraları, akut deri hastalıkları, yüksek ateş, enfeksiyonlar, dolaşım bozuklukları ve kardiyak yetersizlik durumunda dikkatli kullanılmalıdır (WHO 2007; EMA 2011).

Lavantanın nöroprotektif etkisinden sorumlu bileşiğin bir monoterpen olan linalol olduğu düşünülmektedir. Bitkinin sudaki ekstresinin doza bağlı olarak glutamat kaynaklı nörotoksik hasarı engellediği tespit edilmiş ve anti-oksidan, kalsiyum kanal blokörü ve anti-glutamerjik etkileri ile nöroprotektif etkinliği gözlenmiştir (Büyükokuroğlu ve ark. 2003). Başka bir çalışmada da lavanta esansiyel yağı uygulaması doza bağımlı olarak serebral ödemi ve inme miktarını azaltarak, MDA değerini düşürerek ve anti-oksidan enzimlerin miktarını da artırarak nöroprotektif özellik göstermiş; beyin dokusunun korunmasında önemli bir rol oynamıştır (Kim ve Cho 1999; Büyükokuroğlu ve ark. 2003).

Aromatik bitki türlerinin esansiyel yağlarının santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır ve bu amaçla yapılan bir çalışmada %3'lük linalol inhalasyonunun farelerde anksiyolitik etki gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca diğer testlerde elde edilen sedatif etki ile de lavanta yağının aromaterapide bu amaçlarla güvenilir bir kaynak olarak kullanımı olabileceği belirlenmiştir (Linck ve ark. 2010).

Lavanta ekstresi koku reseptörlerini etkileyerek limbik sisteme ulaşmakta ve strese karşı encefalin, endorfin ve serotonin salınımını sağlayarak sakinlik ile birlikte endişenin giderilmesini sağlamaktadır (Sakamoto ve ark. 2005).

Lavanta esansiyel yağının içeriğindeki linoleik asitin peroksidasyon üzerinde oluşturduğu inhibisyon etkisi ile anti-oksidan kapasite hesaplaması yapılmıştır. Esansiyel yağ konsantrasyonu 4 mg/ml olduğunda %87,9 peroksidasyon inhibisyon

yüzdesi elde edilirken kontrol grubunda maksimum etki 1,5 mg/ml konsantrasyon ile % 82,4 yüzdesi ile elde edilmiştir. Bu sisteme göre yüksek konsantrasyonda elde edilen yüksek etki ile esansiyel yağ kullanılarak elde edilecek peroksidasyon inhibisyonu ile daha güçlü anti-oksidan etki elde edilebileceği görülmektedir (Hui ve ark. 2010).

Bir başka çalışmada lavanta esansiyel yağının bileşiminde bulunan karvakrol, limonen ve sineol gibi doğal antioksidanlarla oluşturacağı anti-oksidan etki araştırılmıştır. DPPH analizi ile yapılan anti-oksidan aktivite incelemesinde $4,3 \pm 0,12$ 'lik IC_{50} değeri ile oldukça iyi bir serbest radikal savaşıcısı olduğu belirlenmiştir (Bakhsha ve ark. 2014).

Lavantadaki yüksek fenolik madde içeriği *Candida albicans*'ın büyümesini inhibe etmiştir. Bu yüksek anti-mikrobiyal etki içeriğindeki linalol ve α -terpineol ile sağlanmakta ve bu özelliği ile periodontopatik ve karyojenik bakterilere karşı kullanılmaktadır. Lavanta esansiyel yağı çalışmada kullanılan diğer mantar *Aspergillus brasiliensis* ve *Staphylococcus aureus* ile *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı da oldukça etkili olmuş ve 14. gün sonunda tamamen elimine etmiştir. Sonuç olarak başka herhangi bir koruyucuya gerek kalmaksızın kozmetiklerde koruyucu etkisi gösterebileceği kaydedilmiştir (Turgut ve ark. 2017).

Linalol'un lokal anestezik etkisini farelerin nöromüsküler bağlantı noktasında asetilkolin salımını inhibe ederek kanalın açık kalma süresini azaltarak ortaya çıkardığı ve *Lavandula angustifolia* bitkisinin etken bileşiklerinin de etkisini sodyum ve/veya kalsiyum kanallarının blokajı ile ortaya koyduğu düşünülmektedir (Ghelardini ve ark. 1999).

Lavantanın düz kas gevşemesi üzerindeki etki mekanizması linalil asetat'ın devamlı ve etkili bir şekilde gevşeme oluşturduğu ve bunu hem nitrik oksit siklik guanozin monofosfat yolağını aktive ederek endotelial bağımlı olarak hem de direk kas üzerinde ve miyozin hafif zincir kinaz ve fosfataz üzerine etki ederek endotelial bağımlı olmayan şekilde yaptığı tespit edilmiştir (Koto ve ark. 2006).

Lavantanın Alzheimer üzerinde belirgin inflamatuvar medyatör artışını anti-inflamatuvar etkinliği ile ortaya çıkardığı ve böylece Alzheimer hastalığında etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca Alzheimerli hastalarda gözlenen kolinerjik sistemdeki hasarlar asetilkolin seviyesinin artırılması ile giderilebilir. Bunun için de asetilkolinin inhibisyonu bu amaçla tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. Lavantanın

da asetilkolin inhibisyonu ile etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Ve lavantanın sudaki ekstrelerinin glutamat indüksiyonlu nörotoksositeyi azaltması ve böylece ekstraselüler glutamat nörotransmitterinin artışı önleyerek hücre ölümünü önlemesi ile etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Kashani ve ark. 2011). Ayrıca lavantanın demanslı hastalarda görülen ajitasyon durumlarında etkili bir ek tedavi olup diğer farmakolojik tedavilerdeki gibi yan etkileri olmayıp güvenli olması, tercih edilebilirliğini arttırmaktadır (Lin ve ark. 2007).

Fitoterapideki etkileri ile bilinen birçok drog gibi lavanta çiçeği droğunun da başka bitkilerle karıştırılması ve/veya katıştırma yapılma olasılığı oldukça kuvvetlidir. Ayrıca saklama koşullarından kaynaklanan bozulma ve aktivite azalması ya da yanlış aktivite gözlenme olasılığı olması nedeniyle bu tez çalışması kapsamında eczane ve aktarlardan temin edilen lavanta çiçeği drog örneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında yer alan makroskobik ve mikroskobik tanımlama, ince tabaka kromatografisi, su miktar tayini, kül miktar tayini ve esansiyel yağların tespiti analizleri gerçekleştirilmiştir (European Pharmacopoeia 7.0, 2011). Bu analizlerin yapılması ile elde edilen bulgular Avrupa Farmakopesi verileriyle karşılaştırılarak örneklerin belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı belirlenmiştir. Eczane ve aktarlarda satışa sunulan lavanta örneklerinden alınan sonuçlar karşılaştırılmış ve sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

Makroskobik inceleme olarak bakıldığında gerek eczane gerekse aktardan temin edilen numunelerin Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen özelliklere uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak aktardan temin edilen örneklerin bazı yabancı parçacıklar içerdiği gözlenmiştir.

Mikroskobik analizlerde en sık rastlanan yapılar örtü tüyleri, epiderma parçaları, kalsiyum oksalat kristalleri içeren epiderma parçaları, polenler, polen ekzinleri, şerit şekilli polen bağlantı yapıları ve Lamiaceae familyasında bulunan spesifik 8 hücreli yapıdaki salgı tüyleri olmuştur. Tüm numunelerde Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen yapılar gözlenmiştir.

Toz edilmiş lavanta droglarından hekzan ile hazırlanan ekstreler, ince tabaka kromatografisinde etil asetat:toluen (5:95) çözücü sisteminde yürütülmüştür. Referans çözeltiler, plakların alttan üçte birlik kısmında linalol kaynaklı grimsi-mavi alan; ortadaki üçte birlik kısmında linalil asetat kaynaklı yine grimsi-mavi alan ile ayırt

edilerek izlenmiş ve test çözeltisi de plakların alttan üçte birlik kısmında linalol kaynaklı grimsi-mavi alan, ortadaki üçte birlik kısmında linalil asetat kaynaklı grimsi-mavi alan ve bu iki alan arasında kalan bölümde epoksidihidrokarbyofillen kaynaklı kırmızımsı-mor alan lekeleri ile gözlenmiştir. İnce tabaka kromatografisi sonucunda, eczane ve aktar lavanta drog örneklerinin hekzan ekstraktlerinde farmakopede belirtilen grimsi-mavi renkli linalol ve linalil asetat lekeleri ile kırmızımsı-mor renkli epoksidihidrokarbyofillen lekelerinin varlığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen kriterlerde elde edilen ince tabaka kromatografisi (İTK) sonuçları ile tüm numunelerin farmakopede belirtilen etken maddeleri içeren örnekler olduğu tespit edilmiştir.

Droglardaki su miktarının tayini için gravimetrik yöntem kullanılmıştır. A3 kodlu aktar numunesi için nem miktarı farmakopede verilen miktara uygun bulunmuştur. Bunun dışındaki tüm eczane (E1 ve E2) numuneleri ile tüm aktar numunelerinde (A1, A2, A4 ve A5) nem miktarı farmakopede belirtilen miktarın biraz üzerinde tespit edilmiştir.

Farmakope standartlarına uyması için lavanta örneklerinin en fazla % 9 kül taşıması gerekmektedir. Çalışılan E1 eczane numunesi ile A1, A2, A4 ve A5 aktar numuneleri için toplam kül miktarı farmakopede belirtilen sınırlar (maksimum %9) içinde olmuştur. Ancak E2 ve A3 kodlu numunelerde kül miktarı farmakopedeki değerin üzerinde saptanmıştır.

Esansiyel yağ miktar tayini için Clavenger cihazı ile distilasyon yöntemi kullanılmıştır. E1 droğunda 1,3 ml, E2 droğunda 1,1 ml, A1 droğunda 0,6 ml, A2 droğunda 1,1 ml, A3 droğunda 0,4 ml, A4 droğunda 1,2 ml, A5 droğunda 1,1 ml uçucu yağ saptanmıştır. Sonuçlar analiz edildiğinde genel olarak eczane droglarının esansiyel yağ miktarı açısından daha verimli oldukları tespit edilmiştir. Bitkilerin yetiştikleri bölgenin koşulları ve yetiştirilme şartlarına bağlı olarak uçucu yağ miktarı ve içeriği değişmektedir. Bununla birlikte drogların toplanma zamanı, laboratuvar analizleri öncesi saklanma koşulları ve satış öncesi depolama şartları da uçucu yağ verimini etkileyen faktörler olmaktadır.

Bu tez çalışması ile ülkemizde eczane ve aktarlarda satılan lavanta çiçeği drogu Avrupa Farmakopesi 7.0'daki monografına uygunluğu bakımından değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışma kapsamında incelenen tüm numuneler Avrupa Farmakopesi 7.0'daki gereksinimleri karşılamamıştır. Ancak genel olarak bakıldığında her ne kadar tüm gereksinimleri karşılamasa da üretim, paketlenme ve saklama koşulları göz önünde bulundurulduğunda, bitkisel ürünlerin eczacı kontrolünde kullanımının hasta sağlığı açısından daha uygun ve daha güvenilir olacağı sonucuna varılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında, birçok alanda kullanımı bulunan lavanta çiçeği hakkındaki literatürde bulunan çalışmalar derlenerek; kanıtlanmış etkileri, uygun dozaj miktarı, kullanım şekilleri, toksisite ve ilaç etkileşimleri gibi bilgiler toplanmıştır. Tarih boyunca geleneksel kullanımda da geniş yer bulan droğun bilimsel araştırmalar ile kanıtlanan aktiviteleri incelenerek özetlenmiştir. Böylece bu tez çalışmasının bundan sonraki çalışmalara kaynak olması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Adaszynska-Skwirzynska, M., Swarczewicz1, M. ve Dobrowolska, A. (2014). The potential of use Lavender from vegetable waste as effective antibacterial and sedative agents. *Medicinal Chemistry*, 4(11), 734-737. Erişim 24.07.2017, <https://www.omicsonline.org/open-access/the-potential-of-use-lavender-from-vegetable-waste-as-effective-antibacterial-and-sedative-agents-2161-0444.1000734.pdf>
- Afsharypuor, S., Azarbajany, N. (2006). Chemical constituents of the flower essential oil of *Lavandula officinalis* Chaix. from Isfahan (Iran). *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(3), 169-172. Erişim 28.07.2017, http://www.ijps.ir/article_1939_53aae9bf6362f75136cf39521e775341.pdf
- Allen, C.L. ve Bayraktutan, U. (2009). Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *International Journal of Stroke*, 4(6). 461-470. Erişim 11.09.2017, <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
- Alnamer, R., Alaoui, K., Boudida, E.H., Benjouad, A. ve Cherrah, Y. (2012). Sedative and hypnotic activities of the methanolic and aqueous extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco. *Advances in Pharmacological Sciences*, 270824, 1-5. Erişim 15.08.2017, https://www.researchgate.net/publication/51872187_Sedative_and_Hypnotic_Activities_of_the_Methanolic_and_Aqueous_Extracts_of_Lavandula_officinalis_from_Morocco
- Alon, T., Hemo, I., Itin, A., Pe'er, J., Stone, J. ve Keshet, E. (1995). Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature Medicine*, 1, 1024–1028. Erişim 06.09.2017, <https://www.nature.com/articles/nm1095-1024>
- Andrikopoulos, N.K., Kaliora, A.C., Assimopoulou, A.N. ve Papageorgiou, V.P. (2002). Inhibitory activity of minor polyphenolic and nonpolyphenolic constituents of olive oil against in-vitro low-density lipoprotein oxidation. *Journal of Medicinal Food*, 5, 1-7.

- Azadmehr, A., Ziaee, A., Ghanei, L., Huseini, H.F., Hajiaghade, R., Tavakoli-far, B. ve ark. (2014). A randomized clinical trial study: anti-oxidant, anti-hyperglycemic and anti hyperlipidemic effects of Olibanum Gum in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Phamaceutical Research*, 13, 1003-1009. Erişim 07.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177622/pdf/ijpr-13-1003.pdf>
- Azzawi, M., Bradley, B., Jeffery, P.K., Frew, A.J., Wardlaw, A.J., Knowles, G. ve ark. (1990). Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *The American Review of Respiratory Disease*, 142(6), 1407-1413. Erişim 02.08.2017, https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1407
- Bakhsha, F., Mazandarani, M., Aryaei, M., Jafari, S.Y., ve Bayate, H. (2014). Phytochemical and anti-oxidant activity of *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil on preoperative anxiety in patients undergoing diagnostic curettage. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 2(4), 268-271. Erişim 02.08.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/9a97/256a556827ed565d49e33f07f4b1033a54e6.pdf>
- Baranzadeh, M.M. (2002). Essential oil composition of *Lavandula latifolia* Medik. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 14(2), 103-104. Erişim 01.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/254247430_Review_of_the_Essential_Oil_Composition_of_Iranian_Lamiaceae
- Basch, E., Foppa, I., Liebowitz, R., Nelson, J., Smith, M., Sollars, D. ve ark. (2004). Monograph from natural standard Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller) *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 63-78. Erişim 29.07.2017, https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/J157v04n02_07?journalCode=iher20
- Baytop, T. (1986). *Farmakognozi, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitapları, No:51*, İstanbul, Taş Matbaası.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İlaveli 2. Baskı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.

- Benito, M., Jorro, G., Morales, C., Peláez, A. ve Fernández, A. (1996). Labiatae allergy: systemic reactions due to ingestion of oregano and thyme. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 76(5), 416-418. Erişim 28.08.2017, [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)63456-4/pdf](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)63456-4/pdf)
- Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *The Scientific World Journal*, 16, 1460-1465. Erişim 20.08.2017, <http://neurologiauruguay.org/home/images/publicacion/benzodiazepines%20and%20memory.pdf>
- Braun, M.S. ve Seymour, M.T. (2011). Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 3(1), 43-52. Erişim 06.09.2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126034/pdf/10.1177_1758834010388342.pdf
- Brody, H. (2015). Colorectal cancer. *Nature*, 521, 1. Erişim 12.08.2017, <https://www.nature.com/articles/521S1a>
- Buchbauer G, Jirovetz L, Jager W, Dietrich H, Plank C. Ve Karamat, E. (1991). Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Zeitschrift für Natur-forschung Teil C*, 30, 395-396. Erişim 13.08.2017, <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/znc.1991.46.issue-11-12/znc-1991-11-1223/znc-1991-11-1223.pdf>
- Büyükokuroğlu, M.E., Gepdiremen, A., Hacimuftüoğlu, A. ve Oktay, M. (2003). The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(1), 91-94. Erişim 14.09.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874102002866?via%3Dihub>
- Cardaci, S., Filomeni, G., Rotilio, G. ve Ciriolo, M.R. (2008). Reactive oxygen species mediate p53 activation and apoptosis induced by sodium nitroprusside in SH-SY5Y cells. *Molecular Pharmacology*, 74, 1234-1245. Erişim 17.08.2017, https://www.researchgate.net/publication/23145987_Reactive_Oxygen_Species_Me

diate_p53_Activation_and_Apoptosis_Induced_by_Sodium_Nitroprusside_in_SH-SY5Y_Cells

- Chang, M.Y. ve Shen, Y.L. (2014). Linalool exhibits cytotoxic effects by activating antitumor immunity. *Molecules*, 19, 6694-6706. Erişim 19.08.2017, <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/5/6694>
- Cherng, J.M., Shieh, D.E., Chiang, W., Chang, M.Y. ve Chiang, L.C. (2007). Chemopreventive effects of minor dietary constituents in common foods on human cancer cells. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 71, 1500-1504. Erişim 20.08.2017, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1271/bbb.70008?needAccess=true>
- Das, J., Chen, C.H., Yang, L., Cohn, L., Ray, P. ve Ray, A. (2001). A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nature Immunology*, 2(1), 45-50. Erişim 20.09.2017, <https://www.semanticscholar.org/paper/A-critical-role-for-NF-%CE%BAB-in-Gata3-expression-and-Das-Chen/e7a65f4909fa464c36331d1cb74d47c1c2b04c74>
- Dehkordi, Z.R., Baharanchi, F.S.H. ve Bekhradi, R. (2014). Effect of *Lavender* inhalation on the symptoms of primary dysmenorrhea and the amount of menstrual bleeding: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 22, 212—219. Erişim 29.09.2017, <https://core.ac.uk/download/pdf/143841299.pdf>
- Demirezer L.Ö. (2011). *FFD Monografıları - Tedavide Kullanılan Bitkiler*, Ankara: Akademisyen Yayınevi.
- Duke, J.A. (1989). *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, Amerika: CRC Press. 273. Erişim 30.06.2017, https://archive.org/stream/HandbookOfMedicinalHerbsByJamesA.Duke/HandbookOfMedicinalHerbs_djvu.txt
- Elektronik Kaynak – 1. Erişim 30.07.2017, <https://www.cabi.org/isc/datasheet/29948>
- Elektronik Kaynak – 2. Erişim 30.07.2017, <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=LAVAN>
- Elektronik Kaynak – 3. Erişim 05.10.2017, https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=32251#null

- Elektronik Kaynak – 4. Erişim 30.09.2017, <https://www.britannica.com/plant/Lamiales>
- Elektronik Kaynak – 5. Erişim 02.10.2017, <https://ipfs.io/ipfs/QmT5NvUtoM5nWFfrQdVrFtvGfKFmG7AHE8P34isapyhCxX/wiki/Lamiales.html>
- Elektronik Kaynak – 6. Erişim 24.06.2018, <http://tolweb.org/Lamiales>
- Elektronik Kaynak – 7. Erişim 07.08.2017, <https://www.britannica.com/plant/Lamiaceae>
- Elektronik Kaynak – 8. Erişim 17.09.2017, <https://chestnutherbs.com/lavenders-medicinal-and-aromatherapy-uses-and-lavender-truffles/>
- Elektronik Kaynak – 9. Erişim 30.09.2017, <https://www.herbworld.com/learningherbs/lavender.pdf>
- Elektronik Kaynak – 10. Erişim 04.10.2017, <https://newcropsorganics.ces.ncsu.edu/herb/lavender-history-taxonomy-and-production/>
- Elektronik Kaynak – 11. Erişim 03.10.2017, <https://www.herbrally.com/monographs/lavender/>
- Elektronik Kaynak – 12. Erişim 01.10.2017, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Elektronik Kaynak – 13. Erişim 01.10.2017, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-838/lavende>
- Elektronik Kaynak – 14. Erişim 29.09.2017, <http://www.trsgo.org/menu/153/dismenore-sancili-adet-gorme>
- Elektronik Kaynak – 15. Yeşilada, E. Premenstrual sendrom şikâyetlerinde *lavanta yağı* güvenilir ve etkin bir çözüm sağlıyor. Erişim 28.06.2017, <http://www.pharmetic.org/fitoterapi/premenstrual-sendrom-sikayetlerinde-lavanta-yagi.html>
- EMA (2011). *Community herbal monograph on Lavandula angustifolia P. Mill. Flos.* European Medicines Agency. Erişim 22.07.2017, https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-Lavandula-angustifolia-p-mill-flos_en.pdf

- Evans, C.M., Kim, K., Tuvim, M.J. ve Dickey, B.F. (2009). Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 15(1), 4-11. Erişim 13.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709596/pdf/nihms-111101.pdf>
- Foster, P.S., Hogan, S.P., Ramsay, A.J., Matthaei, K.I., ve Young, I.G. (1996). Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *The Journal of Experimental Medicine*, 183, 195-201. Erişim 14.07.2017, <http://jem.rupress.org/content/jem/183/1/195.full.pdf>
- Ghelardini, C., Galeotti, N., Salvatore, G. ve Mazzanti G. (1999). Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta Medica*, 65, 700-703. Erişim 13.09.2017, <https://flore.unifi.it/retrieve/handle/2158/15805/651/42.Planta%20Med1999.pdf>
- Gottesmann, C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111(2), 231–239. Erişim 29.06.2017, https://ac.els-cdn.com/S0306452202000349/1-s2.0-S0306452202000349-main.pdf?_tid=6333af35-e6ec-4f1a-875d-26c538aba066&acdnat=1538681133_c16dec8ae52a1ad41c3e7ac27a11d2de
- Grinde, B., (2005). An approach to the prevention of anxiety-related disorders based on evolutionary medicine. *Preventive Medicine*, Erişim 24.08.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/736c/3860ab3aefc51069ba897d5c03b1ba465355.pdf>
- Gruenwald, J., Brendler, T. ve Jaenicke, C. (2007). *PDR for Herbal Medicines*. (4th ed.). Florence: Thompson Healthcare Library Products.
- Guenther, E., Haagen-Smit, A.J., Langenau, E.E. ve Urdang, G. (1948). *The Essential Oils*, Toronto, D . Van Nostrand Company INC. Erişim 01.07.2017, https://archive.org/stream/essentialoilsvol030201mbp/essentialoilsvol030201mbp_djvu.txt
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A. ve Sharif, B. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill.. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 67-71. Erişim 03.08.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874103002344?via%3Dihub>

- Hancianu, M., Cioanca, O., Mihasan, M. ve Hritcu, L. (2012). Neuroprotective effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induced dementia via anti-oxidative activities in rats. *Phytomedicine*, 20, 446–452. Erişim 07.07.2017, https://ac.els-cdn.com/S0944711312005120/1-s2.0-S0944711312005120-main.pdf?_tid=690c17cd-22c4-49a7-bc9d-74abefeffa6a&acdnat=1538681236_3c7e54b4d86c4338d7a236fbba28e6d9
- Hassan, S.B., Gali-Muhtasib, H., Goransson, H. ve Larsson, R. (2010). Alpha terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF-kappaB signalling. *Anticancer Research*, 30(6), 1911–1919. Erişim 21.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/45282400_Alpha_terpineol_A_potential_antitumor_agent_which_actsthrough_suppressing_NF-kB_signalling
- Hohmann, J., Zupko, I., Redei, D., Csanyi, M., Falkay, G. ve Mathe, I. (1999). Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Medica*, 65, 576–578. Erişim 19.08.2017, <http://real.mtak.hu/13356/1/1247180.pdf>
- Huo, M., Cui, X., Xue, J., Chi, G., Gao, R., Deng, X. ve ark. (2013). Anti-inflammatory effects of linalool in RAW 264.7 macrophages and lipopolysaccharide-induced lung injury model. *Journal of surgical research*, 180, 47-54. Erişim 18.09.2017, https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0022480412009699.pdf?locale=en_US
- Huang, F., Xiong, Y., Xu, L., Ma, S. ve Dou, C. (2007). Sedative and hypnotic activities of the ethanol fraction from Fructus Schisandrae in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3), 471-475. Erişim 19.09.2017, https://ac.els-cdn.com/S037887410600523X/1-s2.0-S037887410600523X-main.pdf?_tid=b6ccbbf0-52b6-465f-afe7-27ec611055a8&acdnat=1538680616_d2ba9319646b368c0dc1be06117175ab
- Hui, L., He, L., Huan, L., XiaoLan, L. ve AiGuo, Z. (2010). Chemical composition of lavender essential oil and its antioxidant activity and inhibition against rhinitis related bacteria *African Journal of Microbiology Research*, 4(4), 309-313. Erişim 24.09.2017, https://academicjournals.org/article/article1380119091_Hui%2520et%2520al.pdf

- Iwasaki, K., Zheng, Y.W., Murata, S., Ito, H., Nakayama, K., Kurokawa, T. ve ark. (2016). Anticancer effect of linalool via cancer-specific hydroxyl radical generation in human colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22(44), 9765-9774. Erişim 27.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124981/pdf/WJG-22-9765.pdf>
- Jirovetz, L., Buchbauer, G., Jäger, W., Raverdino, V. ve Nikiforov, A. (1990). Determination of lavender oil fragrance compounds in blood samples. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 338(8), 922-923. Erişim 28.08.2017, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBBF00322039.pdf>
- Kadir, R.A. ve Aledort, L.M. (2000). Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. *Clinical & Laboratory Haematology*, 22(1), 12-16. Erişim 15.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2257.2000.00007.x>
- Kamatou, G.P.P. ve Viljoen, A.M. (2010). A review of the application and pharmacological properties of α -bisabolol and α -bisabolol-rich oils. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 87, 1-7. Erişim 07.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/225389970_A_Review_of_the_Application_and_Pharmacological_Properties_of_a-Bisabolol_and_a-Bisabolol-Rich_Oils/download
- Kara N. (2011). Uçucu yağ üretimine uygun lavanta (*Lavandula sp.*) çeşitlerinin belirlenmesi ve mikroçoğaltım olanaklarının araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Erişim 08.08.2017, <http://www.ispartatb.org.tr/dosyalar/TEZ%20%20Tam%20%28Nimet%20KARA%29-2011.pdf>
- Kara, N. ve Baydar, H. (2013). Determination of lavender and lavandin cultivars (*Lavandula sp.*) containing high quality essential oil in Isparta, Turkey. *Turkish Journal of Field Crops*, 18(1), 58-65. Erişim 11.08.2017, <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/158660>
- Kashani, M.S., Tavirani, M.R., Talaei, S.A. ve Salami, Mahmoud. (2011). Aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia*) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 27(2),

99-106. Erişim 12.09.2017,
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560344/pdf/12264_2011_Article_1149.pdf

- Katsuse, O., Iseki, E. ve Kosaka, K. (2003). Immunohistochemical study of the expression of cytokines and nitric oxide synthases in brains of patients with dementia with Lewy bodies. *Neuropathology*, 23,9-15. Erişim 14.08.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1440-1789.2003.00483.x>

- Kim, H.M. ve Cho, S.H. (1999). Lavender oil inhibits immediate-type allergic reaction in mice and rats. *Journal of Pharmacy abd Pharmacology*, 51, 221–226. Erişim 22.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1211/0022357991772178>

- Kim, K.Y., Lee, H.S., Min, S.S. ve Seol1, G.H. (2015). Neuroprotective effect of (-) linalool against sodium nitroprusside-induced cytotoxicity. *Medicinal Chemistry*, 5(4), 178-182. Erişim 17.09.2017, <https://www.omicsonline.org/open-access/neuroprotective-effect-of-linalool-against-sodium-nitroprussideinduced-cytotoxicity-2161-0444-1000261.php?aid=51048>

- Kırimer, N.H., Mokhtarzadeh, S., Demirci, B., Goger, F., Khawar, K.M. ve Demirci, F. (2017). Phytochemical profiling of volatile components of *Lavandula angustifolia* Miller propagated under in vitro conditions. *Industrial Crops and Products*, 96, 120-125. Erişim 29.06.2017, https://www.researchgate.net/publication/311483425_Phytochemical_profiling_of_volatile_components_of_Lavandula_angustifolia_Miller_propagated_under_in_vitro_conditions

- Koto, R., Imamura, M., Watanabe, C., Obayashi, S., Shiraishi, M., Sasaki, Y. ve ark. (2006). Linalyl acetate as a major ingredient of *Lavender* essential oil relaxes the rabbit vascular smooth muscle through dephosphorylation of myosin light chain. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 48(1), 850-856. Erişim 01.07.2017, <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=16891914>

- Kozics, K., Srancikova, A., Sedlackova, E., Horvathova, E., Melusova, M., Melus, V. ve ark. (2017). Antioxidant potential of essential oil from *Lavandula angustifolia* in in vitro and ex vivo cultured liver cells. *Neoplasma*, 64(4), 485-493. Erişim 09.07.2017,

http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=5193&category_id=133&option=com_virtuemart&vmcchk=1&Itemid=1

- Ku, D.D., Zaleski, J.K., Liu, S. ve Brock, T.A. (1993). Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *American Journal of Physiology* 265, H586–H592. Erişim, 22.08.2017, <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.1993.265.2.H586>
- Lee, J.I. ve Burckart, G.J. (1998). Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 981-993. Erişim 29.06.2017, <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/009127009803801101>
- Lin, P.W., Chan, W., Ng, B.F. ve Lam, L.C. (2007). Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(5), 405-10. Erişim 30.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/gps.1688>
- Linck, V.M., da Silva, A.L., Figueiro, M., Caramao, E.B., Moreno, P.R.H. ve Elisabetsky, E. (2010). Effects of inhaled linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, 17, 679–683. Erişim 14.08.2017, https://ac.els-cdn.com/S0944711309002578/1-s2.0-S0944711309002578-main.pdf?_tid=1b95f592-4222-45ea-a953-6e708fb5855a&acdnat=1538597359_f7c7e9599574e53962c31ae791b1e30d
- Lis-Balchin, M., Hart, S., 1999. Studies on the mode of action of the essential oil lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller). *Phytotherapy Research* 13, 540–542. Erişim 09.08.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291099-1573%28199909%2913%3A6%3C540%3A%3AAID-PTR523%3E3.0.CO%3B2-I>
- Mantovani, A.L.L., Vieira, G.P.G, Cunha, W.R., Groppo, M., Santos, R.A., Rodrigues, V. ve ark. (2013). Chemical composition, antischistosomal and cytotoxic effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia* grown in Southeastern Brazil. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 23, 877-884. Erişim 12.08.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X13701182>
- Mohadjerani, M. (2012). Antioxidant activity and total phenolic content of Nerium oleander L. grown in North of Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical*

Research, 11(4), 1121-1126. Erişim 17.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813149/pdf/ijpr-11-1121.pdf>

- Murad, F. (2006). Nitric oxide and cyclic gmp in cell signaling and drug development. *The New England Journal of Medicine*, 355(19), 2003-2011. Erişim 19.08.2017, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa063904>

- Murphy, M.P. (1999). Nitric oxide and cell death. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1411, 401-414. Erişim 25.08.2017, https://ac.els-cdn.com/S0005272899000298/1-s2.0-S0005272899000298-main.pdf?_tid=540d2242-687a-4c30-a4f5-733d8c80fac2&acdnat=1545897979_bf1632f7f5b7a68b7d840da2ab8f5105

- Ogino, K. ve Wang, D.H. (2007). Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Medica Okayama*, 61(4), 181-189. Erişim 14.07.2017, http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/61_4_181.pdf

- Omidbaigi R. (2000). *Production and processing of medicinal plants vol-3*. Mashhad, İran: Astan Quds Publication. 106-122. Erişim 27.08.2017, https://www.researchgate.net/publication/292715275_Production_and_processing_of_medical_plants

- Pantano, C., Ather, J.L., Alcorn, J.F., Poynter, M.E., Brown, A.L., Guala, A.S. ve ark. (2008). Nuclear Factor-kB Activation in Airway Epithelium Induces Inflammation and Hyperresponsiveness. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 177, 959-969. Erişim 25.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361423/pdf/AJRCCM1779959.pdf>

- Peana, A.T., D'Aquila, P.S., Panin, F., Serra, G., Pippia, P. ve Moretti, M.D. (2002). Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine*, 9, 721-726. Erişim 20.08.2017, <https://eurekamag.com/pdf/003/003646194.pdf>

- Peana, A.T., Marzocco, S., Popolo, A. ve Pinto, A. (2006). (–)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sciences*, 78, 719-723. Erişim 13.08.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320505007216?via%3Dihub>

- Pérez-Ortega, G., Guevara-Fefer, P., Chávez, M., Herrera, J., Martínez, A., Martínez, A.L. ve ark. (2008). Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(3), 461-468. Erişim 14.09.2017, https://ac.els-cdn.com/S0378874107006885/1-s2.0-S0378874107006885-main.pdf?_tid=ebc3c66d-8ef8-4c1f-b92a-a56c280814bc&acdnat=1538680550_167d219df45bcfd499cea0216e88ab32
- Perkins, C., Wills-Karp, M. ve Finkelman, F.D. (2006). IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 418-419. Erişim 11.08.2017, [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)01317-0/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)01317-0/pdf)
- Perrucci, S., Macchioni, G., Cioni, P.C., Flamini, G., Morelli, I. ve Taccini, F. (1996). The activity of volatile compounds from *Lavandula angustifolia* against *Psoroptes cuniculi*. *Phytotherapy Research*, 10, 5-8. Erişim 16.09.2017, <https://eurekamag.com/pdf/002/002978899.pdf>
- Poureslami, M. ve Osati-Ashtiani, F. (2002). Assessing knowledge, attitudes, and behavior of adolescent girls in suburban districts of Tehran about dysmenorrhea and menstrual hygiene. *Journal of Inter-national Women's Studies*, 3(2) 10-11. Erişim 12.08.2017, <https://vc.bridgew.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1602&context=jiws>
- Rabiei, Z. ve Rafieian-Kopaei, M. (2014). Neuroprotective effect of pretreatment with *Lavandula officinalis* ethanolic extract on blood-brain barrier permeability in a rat stroke model. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(1), 421-426. Erişim 13.09.2017, <https://core.ac.uk/download/pdf/82395738.pdf>
- Rabiei, Z., Rafieian-Kopaei, M., Mokhtari, S., Alibabaei, Z. ve Shahrani, M. (2014). The effect of pretreatment with different doses of *Lavandula officinalis* ethanolic extract on memory, learning and nociception. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4, 71-76. Erişim 04.08.2017, https://ac.els-cdn.com/S2210522013000531/1-s2.0-S2210522013000531-main.pdf?_tid=4f4b9f41-df9e-451e-8fdf-0bd9765b8c11&acdnat=1538597213_83bd9ff61c155802663cab6841f3c84
- Rabiei, Z., Rafieian-Kopaei, M., Mokhtari, S. ve Shahrani, M. (2014). Effect of dietary ethanolic extract of *Lavandula officinalis* on serum lipids profile in

rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13(4), 1295-1301. Erişim 06.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25587318>

- Rafieian-Kopaei, M., Baradaran, A. ve Rafieian, M. (2013). Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *Journal of Nephropathology*, 2(2), 152-153. Erişim 18.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891140/pdf/jnp-2-152.pdf>

- Rahmati, B., Khalili, M., Roghani, M. ve Ahghari P. (2013). Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylenetetrazol-induced kindling in male mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 148, 152–157. Erişim 05.09.2017, https://ac.els-cdn.com/S0378874113002523/1-s2.0-S0378874113002523-main.pdf?_tid=599c6efb-efce-41d9-96ea-4fb5d0e60226&acdnat=1538679910_f552120bc22966384e00165b53ada4b7

- Ray, A. ve Cohn, L. (1999). Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 104(8), 985–993. Erişim 06.08.2017, <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC408864&blobtype=pdf>

- Sakamoto, R., Minoura, K., Usui, A., Ishizuka, Y. ve Kanba, S. (2005). Effectiveness of aroma on work efficiency: lavender aroma during recesses prevents deterioration of work performance. *Chemical Senses*, 30, 683. Erişim 21.08.2017, <https://academic.oup.com/chemse/article/30/8/683/398781>

- Sanderson, C.J. (1992). Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*, 79, 3101–3109. Erişim 16.08.2017, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/79/12/3101.full.pdf>

- Shin, Bo-K., Lee, E-H. Ve Kim, H-M. (1997). Suppression of L-Histidine decarboxylase mRNA expression by methyleugenol. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 232, 188-191. Erişim 19.09.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X97962604>

- Silva Brum, L.F., Emanuelli, T., Souza, D.O. ve Elisabetsky, E. (2001). Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochemical Research*, 26(3), 191-194. Erişim 04.08.2017,

https://www.researchgate.net/publication/11848353_Effects_of_Linalool_on_Glutamate_Release_and_Uptake_in_Mouse_Cortical_Synaptosomes

- Steinbach J.H. ve Akk, G. (2001). Modulation of GABA(A) receptor channel gating by pentobarbital. *Journal of Physiology*, 537(3), 715-733. Erişim 04.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278986/pdf/tjp0537-0715.pdf>
- Tanker, N., Koyuncu, M. ve Cořkun, M. (2007). **Farmasötik Botanik**, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitapları, No:93, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi. Erişim 31.06.2017, <http://kitaplar.ankara.edu.tr/dosyalar/pdf/268.pdf>
- Turgut, A.C., Emen, F.M., Canbay, H.S., Demirdoğen, R.E., Cam, N., Kılıc, D. ve ark. (2017). Chemical characterization of *Lavandula angustifolia* Mill. as a phytocosmetic species and investigation of its antimicrobial effect in cosmetic products. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 4(1), 283-298. Erişim 01.08.2017, https://www.researchgate.net/publication/313354471_CHEMICAL_CHARACTERIZATION_OF_Lavandula_angustifolia_Mill_WHICH_IS_A_PHYTOCOSMETIC_SPECIES_AND_INVESTIGATION_OF_ITS_ANTIMICROBIAL_EFFECT_IN_COSMETIC_PRODUCTS
- Ueno-Iioa, T., Shibakura, M., Yokota, K., Aoe, M., Hyoda, T., Shinohata, R. ve ark. (2014). Lavender essential oil inhalation suppresses allergic airway inflammation and mucous cell hyperplasia in a murine model of asthma. *Life Sciences*, 108(2), 109-115. Erişim 02.08.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320514005177?via%3Dihub>
- Vakili, A., Sharifat, S., Akhavan, M.M. ve Bandegi, A.R. (2014). Effect of *Lavender* oil (*Lavandula angustifolia*) on serebral edema and its possible mechanisms in an experimental model of stroke. *Brain Research*, 1548, 56-62. Erişim 17.08.2017, <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0006899313015904?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0006899313015904%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

- Venault, P. ve Chapouthier, G. (2007). From the behavioral pharmacology of Beta- carbolines to seizures, anxiety, and memory. *The Scientific World Journal*, 7, 204–223. Erişim 14.09.2017, <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2007/783659/abs/>
- Wang, D., Yuan, X., Liu, T., Liu, L., Hu, Y., Wang, Z. ve ark. (2012). Neuroprotective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. *Molecules*, 17(8), 9803-9817. Erişim 19.08.2017, <https://www.mdpi.com/1420-3049/17/8/9803>
- WHO (2007). *Monographs on selected medicinal plants – Volume 3* World Health Organization. 229. Erişim 22.08.2017, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=237>
- WHO (2007). *Monographs on selected medicinal plants – Volume 3* World Health Organization. 233. Erişim 22.08.2017, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=241>
- Wichtl, M. ve Bisset, N.G. (1994). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis*. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers.
- Zapata-Sudo, G., Mendes, T.C., Kartnaller, M.A., Fortes, T.O., Freitas, N.F., Kaplan, M.A., ve ark. (2010). Sedative and anticonvulsant activities of methanol extract of *Dorstenia arifolia* in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 130(1), 9-12. Erişim 28.08.2017, <https://dokumen.tips/documents/sedative-and-anticonvulsant-activities-of-methanol-extract-of-dorstenia-arifolia.html>
- Zhang, Y. ve Zhao, B. (2003). Green tea polyphenols enhance sodium nitroprusside-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Journal of Neurochemistry*, 86, 1189-1200. Erişim 20.09.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/f413/b4f9935afda2b3c3fdc6bfb7f69b68577442.pdf>
- Zheng W. ve Flavell, R.A. (1997). The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*, 89, 587–596. Erişim 17.07.2017, http://kendallasmith.com/pdf/Zheng_Flavell_1997.pdf



HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ECZANE AKTARLARDA SATILAN LAVANTA ÇİÇEĞİ ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE FARMAKOPE ÇALIŞMALARI

ORIJİNALLIK RAPORU

%5	%5	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.pharmetic.org İnternet Kaynağı	%1
2	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.ciftcizade.com İnternet Kaynağı	<%1
5	biotek.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	pt.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Banu Çiçek	Soyadı	Demir
Doğ.Yeri	Karacabey	Doğ.Tar.	17.04.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	10834924854
Email	banucicekdemir@gmail.com	Tel	0537 3257913

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Karacabey Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Sosyal Güvenlik Kurumu	2009-halen
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81,20988	82,23876	71,32814
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Fotoğrafçılık, seyahat, yüzme, tiyatro