

Foeniculum Vulgare* (Rezene) Meyvesi Eterik Yağ Ekstresinin Analjezik Etkisinin Araştırılması

Gürdal DAĞOĞLU¹Hanefi ÖZBEK²İsmail KATI³Murat TEKİN³¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD-HATAY.²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD - VAN.³Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD - VAN.

ÖZET

Rezene bitkisi eterik yağ ekstresinin analjezik etkisinin araştırıldığı bu çalışmada 50 adet fare kullanıldı. Fareler beş gruba ayrıldı: I. gruba (kontrol) periton içi yolla (i.p.) 0.2 ml serum fizyolojik (SF), II. gruba (referans) oral yolla (p.o.) 100 mg/kg aspirin, III. gruba (referans) derialtı yolla (s.c.) 10 mg/kg morfin HCl, IV. gruba i.p. yolla 0.25 ml/kg rezene eterik yağı (REY) ve V. gruba i.p. 0.50 ml/kg REY uygulandı. Uygulama öncesinde ve uygulamadan sonraki 30., 90. ve 150. dakikalarda çalışma grupları tail-flick cihazı ile test edildi. Veriler varyans analiziyle değerlendirildi. Aspirin grubunun çalışmanın 150. dakikasında SF grubuna göre anlamlı seviyede analjezik etki gösterdiği, morfin HCl grubunun ise çalışmanın 30. ve 90. dakikalarında diğer tüm çalışma gruplarına göre anlamlı derecede analjezik etki gösterdiği, fakat çalışmanın tüm evrelerinde REY'nin her iki dozunun da analjezik etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Rezene, *Foeniculum vulgare*, Eterik yağ ekstresi, Analjezik etki

A study on The Analgesic Effect of Foeniculum vulgare Extracts in Mice

SUMMARY

In this study, 50 mice were used to investigate the analgesic effect of *Foeniculum vulgare* Miller (Fennel) etheric oil extracts. The experimental protocol were approved by the Animal Research Committee of University of Yuzuncu Yil. The animals divided into five groups: The animals in Group I (Control group) were given 0.2 ml of 0.9 % NaCl solution i.p. , Group II (reference) were dosed with 100 mg/kg aspirin p.o. , Group III (reference) were treated with 10 mg/kg morphine HCl s.c., the mice in Group IV and Group V were administered etheric oil extract of *Foeniculum vulgare* at doses of 0.25 ml/kg and 0.50 ml/kg i.p. respectively. Animals were tested using tail-flick instrument before treatments and at 30th, 90th and 150th minutes after treatments. Obtained all data were analyzed with One-way analysis of variance (ANOVA). At 150th minute, it was found that aspirin has analgesic effect significantly compared with control group. morphine HCl showed higher analgesic effect at 30th and 90th minutes than other groups. *Foeniculum vulgare* etheric oil extract at both of doses did not showed analgesic effect significantly.

Key words : *Foeniculum vulgare*, Fennel, Etheric oil extracts, Analgesic effect

GİRİŞ

Foeniculum vulgare Miller, ülkemizde “rezene, razıyane, arapsacı, irziyan ve mayana” adları ile bilinmekte olup; tatlı rezene (var. *dulce*) ve acı rezene (var. *vulgare*) olmak üzere iki çeşidi bulunur (3, 1). Bunlardan yalnızca tatlı rezene kullanılmaktadır. Acı rezene ülkemizin Kuzey Anadolu bölgesinde (Ordu ve Trabzon) yabancı olarak bulunur (23). Tatlı rezene ise Güney ve Batı’da yetiştirilir, bazı bölgelerde rakı üretiminde anason yerine kullanılır (1). Meyveleri sabit yağ (% 10-20), uçucu yağ (% 3-7), protein (% 15-20), flavonoit, sterol, şeker ve apiol içermektedir. Uçucu yağında % 60-80 *trans*-anethol, % 5-10 fenchon, limonene, methyl chavicol, α -felandren, anisaldehyde, *cis*-anethol, anisik asit, anisketon, monoterenler ve çeşitli alkoller içerir (3, 1). Yaprağı yara iyileştirici, kökü idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Tohumlarından yapılan % 2’lik infüzyonu gaz söktürücü ve süt artırıcı olarak bilinir, antispazmodik ve sekretolitik etkilere de sahiptir (3, 6). Ayrıca rezene Sağlık Bakanlığı tarafından “Phyto-coff” ismi ile bitkisel ilaç olarak üretim ruhsatı verildiği bildirilmiştir (20). Rezenenin piyasaya sunulmuş bitkisel ilaç şekilleri, gastrointestinal sistemdeki

dispepsi, şişkinlik, gaz ve spazm gibi şikayetlerde, üst solunum yollarının akıntılarında (nezle gibi) kullanılmaktadır (4,25). Yine rezene uçucu yağının spazmolitik etkisi nedeniyle pediatrik koliklerde ve bazı solunum sistemi hastalıklarında kullanıldığı rapor edilmiştir (22). Rezene tohumlarının kadınlarda menstruasyonu destekleyici, kadın klimakteryumunda semptomları giderici ve ayrıca libidoyu artırıcı olarak kullanıldığı bildirilmektedir (2). Periton içi yolla uygulanan rezene uçucu yağının CCl₄’ le oluşturulmuş akut ve kronik karaciğer toksisitesi üzerinde karaciğeri koruyucu etkiye sahip olduğu (14, 15), oral yolla verilen rezene uçucu yağının ise kronik karaciğer toksisitesi üzerinde koruyucu bir etkisinin tespit edilemediği (16), rezene uçucu yağının karboplatin’e bağlı akut karaciğer toksisitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu (17) ve ayrıca farelerde alloksanla oluşturulmuş diyabet üzerinde uygulamadan sonraki 4. saatte kan şekerini anlamlı derecede düşürdüğü (13) rapor edilmiştir. Özbek ve ark. (19), rezene uçucu yağının ve eterik yağının farelerdeki ortalama letal dozlarını (LD₅₀) sırasıyla 1.038 ml/kg ve 5.519 ml/kg olarak bildirmişlerdir. Rezene eterik yağının akut karaciğer toksisitesi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olmadığı ve farelerde alloksanla oluşturulmuş diyabet üzerinde anlamlı bir hipoglisemik etki göstermediği rapor edilmiştir (18).

*Bu araştırma “Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı” tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2002-TF-074).

Ülkemiz, çok zengin bir bitki örtüsüne sahip olmakla birlikte, bu zenginlik yeterince değerlendirilmemektedir. Bitki zenginliğimizin ekonomiye yansıtılması için, bu bitkilerle ilgili olarak birçok alanda ve çeşitli çalışmalara gereksinim vardır. Bu yönden ele alındığında, rezenenin farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin çalışılması ve elde edilecek sonuçlardan uygun olanlarının sağlık ve ekonomiye kazandırılması, gelişmekte olan ülkemizin doğal zenginliklerinin ülke yararına kullanılması gibi faydalı bir amaca hizmet edecektir. Bu nedenle rezene bitkisinin tüm farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin araştırılarak bu bitkiye ait farmakolojik ve toksikolojik etki profilinin ortaya konması için bir dizi çalışma planlandı. Yapılan taramada bu bitkinin analjezik etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmaması nedeniyle, bu çalışmada rezene eterik yağının fareler üzerinde analjezik etkisinin bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Bitki materyali : Rezene meyvesi Van'daki bir baharatçıdan temin edildi. Bitki örnekleri çalışma için öğütülünceye kadar oda sıcaklığında saklandı. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fevzi Özgökçe tarafından tanımlanan rezene meyveleri ve bitki örnekleri B-0002 referans numarası verilerek herbaryumlarında saklandı.

Test materyali : Kurutulmuş meyveler elektrikli değirmende öğütülüp, dietil eter içerisinde iki saat süreyle bekletildi. Filtre edildikten sonra rotary evaporatör cihazına konularak vakum altında, 40°C sıcaklıkta iki saat süreyle dietil eterden arındırıldı ve sabit yağ (eterik yağ) toplandı. Sabit yağ verimi % 10 olarak saptandı.

Deney hayvanları : Bu çalışmada Swiss albino ırkı 20-26 gram ağırlığında erkek ve dişi fareler kullanıldı. Deney hayvanları Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Fareler 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22±2 °C' deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem (Van Yem Fabrikası) ile beslendi; yem ve su alımı serbest bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde (Değişim Ltd., İstanbul) barındırıldı. Çalışma, Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayından sonra gerçekleştirildi.

Analjezik aktivite : Analjezik etki tail-flick cihazı (LSI Letic LE 7106, Spain) kullanılarak D'Amour ve Smith'in (5) tanımladığı yöntemle ölçüldü :

Hayvanlar, sakin bir ortamda eldiven kullanılarak nazik bir şekilde immobilize edildi. Cihazdan çıkan radyan ışık kuyruk hareketini algılayan bölgeye odaklandı. Farelerin kuyruk dibinden 1-2 cm uzağı keçeli kalemle işaretlenerek radyan ışının buraya düşmesi sağlandı. Radyan ışın yoğunluğu ilaç öncesi latans (ısıya dayanma süresi) 5-8 saniye olacak şekilde ayarlandı. Çalışma sırasında kuyruk dokusuna zarar vermemek için radyan ışın uygulamasının 15 saniyeyi aşmamasına özen gösterildi. İlaç uygulamasından 30 dakika önce, ilaç uygulamasından 30, 90 ve 150 dakika sonra olmak üzere

toplam dört ayrı ölçüm ikişer kez yapıldı ve her iki ölçümün aritmetik ortalaması alındı. Referans grup olarak aspirin (100 mg/kg, p.o.) ve morfin HCl (10 mg/kg, s.c.) kullanıldı (9,11). Kontrol grubuna yalnızca serum fizyolojik verildi (0.2 ml, i.p.). Rezene gruplarına 0.25 ml/kg (REY-1) ve 0.50 ml/kg (REY-2) rezene eterik yağı i.p. yolla uygulandı. Çalışma gruplarından elde edilen veriler aşağıdaki formül kullanılarak 100 üzerinden standardize edildi (24).

$$\% \text{ analjezik aktivite} = 100 \times (\text{Ölçüm}_n - \text{Ölçüm}_0) / \text{Ölçüm}_0$$

Ölçüm_n: n. yani 30., 90., ve 150. dakikalardaki tail-flick ölçüm sonucu.

Ölçüm₀: yani 0. dakikadaki (ilaç uygulaması öncesi) tail-flick ölçüm sonucu.

İstatistik analiz : Tüm veriler "ortalama ± standart hata ortalaması" şeklinde yüzde olarak ifade edildi. İstatistik analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı; anlamlı bulunan gruplarda post-hoc "Tukey HSD (honestly significant difference) test" uygulandı. İstatistik anlamlılık için p<0.05 kabul edildi (21).

BULGULAR

Analjezik aktivite için yapılan tail-flick testi sonuçları Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir. Çalışmanın 30. ve 90. dakikalarında morfin grubunun SF, REY-1 ve REY-2 gruplarına göre anlamlı derecede analjezik etkisi gözlenmiş; yine çalışmanın 90. dakikasında morfin grubunun aspirin grubuna göre daha güçlü analjezi sağladığı tespit edilmiştir. Çalışmanın 150. dakikasında ise morfin grubundaki analjezik etki SF grubu ile farksız olurken yani analjezik aktivite çalışmanın 150. dakikasında görülmezken, aspirin grubunda SF grubuna göre anlamlı derecede bir analjezik aktivite gözlenmiştir. REY-1 ve REY-2 gruplarında çalışmanın tüm evrelerinde analjezik aktivite gözlenmemiştir.

Tablo 1. *F. vulgare*, aspirin ve kontrol gruplarına ait tail-flick testi sonuçları.

	Standardize edilmiş veriler (%)		
	30. dk	90. dk	150. dk
Serum fizyolojik (SF)	2.03 ± 1.45	3.26 ± 4.26	1.21 ± 4.98
Aspirin	22.74 ± 7.24	23.55 ± 8.87	^a 37.29 ± 6.91
Morphine HCl	^b 46.31 ± 10.99	^{cd} 69.38 ± 12.28	^d 0.16 ± 6.61
REY-1	^e 8.17 ± 7.16	^f 12.64 ± 8.32	2.29 ± 7.27
REY-2	^f 2.81 ± 5.10	^f 10.96 ± 9.27	31.32 ± 14.26
<i>F-values</i>	6.308	9.064	4.813
<i>p-values</i>	0.001	0.000	0.004

REY-1: 0.25 ml/kg i.p. *Foeniculum vulgare* eterik yağı.

REY-2: 0.50 ml/kg i.p. *Foeniculum vulgare* eterik yağı.

Post-hoc Tukey HSD testi sonuçları:

ap <0.05 SF kontrol grubu ile karşılaştırma.

bp <0.01 SF kontrol grubu ile karşılaştırma.

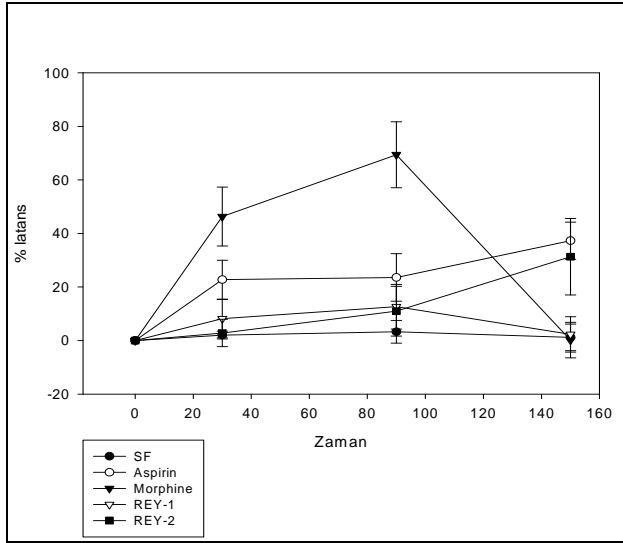
cp <0.001 SF kontrol grubu ile karşılaştırma.

dp <0.05 Aspirin referans grubu ile karşılaştırma.

ep <0.05 Morphine referans grubu ile karşılaştırma.

fp <0.01 Morphine referans grubu ile karşılaştırma.

Şekil 1. Çalışma gruplarının standardize edilmiş değerleri.



REY-1: 0.25 ml/kg i.p. *Foeniculum vulgare* eterik yağı.

REY-2: 0.50 ml/kg i.p. *Foeniculum vulgare* eterik yağı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Halk arasında birçok rahatsızlığı gidermek amacıyla kullanıldığı bildirilen rezene (3,4,6,14), bu çalışmada analjezik aktivite yönünden araştırılmıştır. Elde edilen bulgular rezene eterik yağ uygulamasından 30, 90 ve 150 dakika sonra REY'in hem 0.25 ml/kg ve hem de 0.50 ml/kg dozlarının analjezik aktiviteye sahip olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Özbek ve ark. (13) daha önce yaptıkları bir çalışmada rezene uçucu yağını farelere 0.25 ml/kg ve 0.50 ml/kg dozlarında uygulamışlar ve çalışmanın 150. dakikasında her iki dozda da rezene uçucu yağının analjezik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine Özbek ve ark. yaptıkları bazı çalışmalarda rezene uçucu yağının karaciğeri koruyucu (14, 15, 17) ve hipoglisemik (13) aktivitelere sahip olduğunu, rezene eterik yağının ise karaciğeri koruyucu aktiviteye ve hipoglisemik aktiviteye sahip olmadığını göstermişlerdir (18).

Bu bilgilerin ışığında rezene uçucu yağının oluşturan bileşiklerden birinin veya daha fazlasının farmakolojik aktiviteye sahip olduğu, rezene eterik yağının ise farmakolojik aktiviteden sorumlu bileşik veya bileşikleri ya hiç ya da yeterli düzeyde içermediği düşünülmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada rezene eterik yağının, 0.25 ml/kg ve 0.50 ml/kg dozlarında farelerde herhangi bir analjezik aktivitesinin gözlenmediği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Akgül A, (1993): Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara.

2. Albert-Puleo M, (1980): Fennel and anise as estrogenic agent. J Ethnopharmacol 2, 337-344.

3. Baytop T, (1999): Therapy with Medicinal Plants in Turkey. 2nd Edition, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

4. Czygane FC, (1989): Fenchel: Teedrogen, 2nd Edition, Wichtl, M.: Ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, pp 171-173.

5. D'Amour FE, Smith DL, (1941): A method for determining loss of pain sensation. J Pharmacol Exp Ther., 72, 74-79.

6. Ernst E, (2001): The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine. Mosby, Toronto.

7. Forster HB, Niklaus H, Lutz S, (1980): Antispasmodic effects of some medicinal plants. Planta Med 40, 309-319.

8. Forster HB, (1983): Spasmolytische Wirkung pflanzlicher carminativa. Z AI Med 59, 1327-1333.

9. Hunskar S, Fasmer OB, Hole K, (1985): Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. J Neurosci Methods 14(1): 69-76.

10. Madaus G, (1976): Foeniculum. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Vol. 2; G. Olms, Ed.: Hilesheim: New York, pp 1354-1361.

11. Matsumoto K, Horie S, Ishikawa H, Takayama H, Aimi N, Ponglux D, Watanabe K, (2004): Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. Life Sci, 74: 2143-2155.

12. Merkes K, (1980): Drogen mit ätherischem Öl (XVI) *Foeniculum vulgare* Miller-Fenchel. PTA-Repetitorium, 12, 45-48.

13. Özbek H, (2002): *Foeniculum vulgare* Mill. (rezene) meyvesi uçucu yağının lethal doz 50 (LD₅₀) düzeyi ve sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin araştırılması. Van Tıp Derg., 9(4): 98-103.

14. Özbek H, Uğraş S, Dülger H, Bayram İ, Tuncer İ, Öztürk G, Öztürk A, (2003): Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. Fitoterapia, 74(3): 317-319.

15. Özbek H, Öztürk M, Öztürk A, Ceylan E, Yener Z, (2004): Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. Eastern J Med (kabul edildi).

16. Özbek H, Uğraş S, Ahcı S, (2003): Rezene uçucu yağının carboplatin'e bağlı hepatotoksiste üzerine koruyucu etkisi. Van Tıp Derg, 10(4): 91-97.

17. Özbek H, Uğraş S, Bayram İ, Tuncer İ, Kisli E, Tunçtürk M, (2003): *Foeniculum vulgare* Miller (rezene) uçucu yağının karaciğer fibrozu üzerine koruyucu etkisinin sıçanlar üzerinde araştırılması. Van Tıp Derg, 10(3): 56-61.

18. Özbek H, Uğraş S, Öztürk M, Çitoğlu GS, (2003): Hypoglycemic and Hepatoprotective Effects of *Foeniculum vulgare* Miller Seed Fixed Oil Extract in Mice and Rats. Eastern J Med, 8(2): 35-40.

19. Özbek H, Uğraş S, Bayram İ, Uygan İ, Erdoğan E, Öztürk A, Huyut Z, (2004): Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential

oil: A carbon-tetrachloride induced liver fibrosis model in rats. Scand J Lab Anim Sci, 31(1): 9-17.

20. Özçelikay G, Şar S, Asil E, (1997): 1989-1995 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından bitkisel ilaçlar için verilen ithal ve üretim ruhsatları üzerine bir çalışma. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 482-490.

21. Özdamar K, (2001): Biostatistic by SPSS, 4th edition, p. 313-330. Kaan Kitabevi, Eskişehir.

22. Reynolds JEF, (1982): Essential Oils and Aromatic Carminatives, Martindale-The Extra

Pharmacopeia, 28th Edition, Royal Pharmaceutical Society: London, pp 670-676.

23. Zeybek N, (1960): Medical Plants of Turkey (I. The North-Eastern "Pontus" of Anatolia). First Ed., Ege Üniv Matbaası, Ege Üniv Tıp Fak Neşriyatı No: 8, İzmir.

24. Tanker M, Çitoğlu G, Gümüsel B, Şener B, (1996): Alkaloids of Sternbergia clusiana and their analgesic effects. Int J Pharmacognosy, 34(3), 194-197.

25. Weib RF, (1991): Lehrbuch der Phytoterapie. 7th Edition, Hippokrates: Stuttgart, pp 107-108.