

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA *AMMI VISNAGA L.* (DIŞ OTU) ÖZÜTÜNÜN AĞRI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN HOT PLATE VE TAIL FLICK TESTLERİYLE
ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Kadir YAZGAN

**FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. HÜSAMETTİN EKİCİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Ender YARSAN

KIRIKKALE 2020

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller	VII
Çizelgeler	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1.GİRİŞ	1
1.1. Ağrı Sınıflandırması	1
1.1.1. Fizyolojik ve Klinik Ağrı	2
1.1.2. Süresine Göre Ağrı	3
1.1.2.1. Akut Ağrı	3
1.1.2.2. Kronik Ağrı	3
1.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı	4
1.1.3.1. Somatik Ağrı	4
1.1.3.2. Visseral Ağrı	4
1.1.3.3. Sempatik Ağrı	5
1.1.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması	5
1.1.4.1. Nosiseptif Ağrı	5
1.1.4.2. Nöropatik Ağrı	6
1.1.4.3. Deafferantasyon Ağrı	6
1.1.4.4. Reaktif Ağrı	6
1.1.4.5. Psikosomatik Ağrı	7
1.2. Ağrı İletimi İle İlgili Nöronlar	7
1.2.1. Ağrı İletimindeki Arka Boynuz Nöronlarının Çeşitleri ve Mediyatörleri	7
1.2.1.1. Projeksiyon Nöronları	7
1.2.1.2. Eksitatuvar Nöronlar	8
1.2.1.3. İnhibitör Nöronlar	8
1.2.2. Ağrının Periferik ve Santral Mekanizmaları	8
1.2.2.1. Periferik Ağrı Mekanizmaları	8
1.2.2.1.1. Ağrı Reseptörleri	8
1.2.2.1.2. Periferik Ağrı Sinir Lifleri ve İletim	9
1.2.2.1.3. Periferik Duyarlılaştırma	10
1.2.2.2. Santral Ağrı Mekanizmaları	10
1.2.2.2.1. Santral Duyarlılaştırma	11
1.2.2.2.2. Santral Ağrı Mekanizmaları Asendan ve Desandan Yolları	12
1.2.2.2.2.1 Asendan Ağrı Yollar	12
1.2.2.2.2.2 Desandan Ağrı Yollar	14
1.3. Ağrı Kesiciler	16
1.4. Bitkisel Ağrı Kesiciler	16
1.5. Dişotu (<i>Ammi visnaga L.</i>)	17
1.5.1. Dişotu'nun (<i>Ammi visnaga L.</i>) Genel Özellikleri	17

1.5.2. Kumarinler	21
1.5.3. Kromonlar	23
1.5.4. Dişotu'nun Sağlık Üzerine Etkisi	23
1.6. Ratlarda Ağrı Ölçüm Yöntemleri	29
1.7. Tezin Amacı	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Araç ve Gereçler	31
2.1.1. Kullanılan Deney Hayvanları	31
2.1.2. Bitki Materyali	31
2.1.3. Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	31
2.2. Yöntem	32
2.2.1. Grupların Belirlenmesi ve Deneysel Uygulama	32
2.2.2. Ekstraksiyon İşlemleri	32
2.2.3. Ekstrelerin Hazırlanması	34
2.2.4. Kullanılan Ağrı Ölçüm Yöntemleri	35
2.3. İstatistiksel Hesaplamalar	38
3. BULGULAR	40
3.1. <i>Ammi visnaga L.</i> Bitkisinin Etanol, Metanol ve Saf Su İle Ekstraksiyonunun Tail Flick Testi Sonuçları	40
3.2. <i>Ammi visnaga L.</i> Bitkisinin Etanol, Metanol ve Saf Su İle Ekstraksiyonunun Hot Plate Testinde Sonuçları	42
4.TARTIŞMA VE SONUÇ	47
KAYNAKLAR	56
EKLER	63
ÖZGEÇMİŞ	65

ÖNSÖZ

Ağrı, bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan duygusal bir durumdur. Ağrı ve ağrının giderilmesi insanoğlunun var oluşundan beri önemli bir uğraşı alanı olmuştur. Bilimin ve bilimsel yöntemlerin gelişmesine paralel olarak insanlık tarihinin çok eski dönemlerinden bu yana hastalıkların tedavisinde ve hastalıklara karşı korunma da önemli bir rol oynayan tıbbi bitkiler içermiş oldukları çeşitli aktif maddelerden dolayı ülkemizde de birçok bilim adamının ilgisini çekmiştir. Bu amaçla *Umbelliferae* ailesine kayıtlı olan *Ammi visnaga L.* bitkisi içerdiği aktif maddeler ve uçucu yağlar nedeniyle tıp alanında oldukça önemli bir yere sahiptir.

Geleneksel olarak faydaları görülen *Ammi visnaga L.*'nin (diş otu) meyvesinin ve tohumlarının diüretik, antispazmodik ve taş düşürücü olarak kullanılmakta olup, ağrı tedavisi üzerine yararları incelenmek üzere çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, analjezik etken madde içeren *Ammi visnaga L.* bitkisinin ratlarda ağrı üzerindeki etkisi Tail Flick ve Hot Plate testleriyle incelenmiştir.

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tüm zorluklarımda yardımını esirgemeyen başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ'ye ve ikinci danışmanım Prof. Dr. Ender YARSAN'a, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ebru YILDIRIM'a, sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca ilgi ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarıma ve yüksek lisans arkadaşlarıma, beni her zaman ve her koşulda özveriyle destekleyip bugüne gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

AKİ	Analjezik Kullanım İlkeleri
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
CM	Santimetre
DM	Diyabetus Mellitus
EPS	Ekstraselüler
G	Gram
GABA	Gama Amino Butirik Asit
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HEP-2	Larinks Kanseri
HT-29	Kolorektal Kanser
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
K ⁺	Potasyum
KG	Kilogram
KUVA	Khellin Plus Ultraviyole A
LD50	Ölümcül Doz
MCF-7	Meme Kanseri
MG	Miligram
MKN-45	Mide Kanseri
MSG	Monosodyum Glutamat
NH ₄ Cl	Amonyum Klorür
NMDA	N-Metil D-Aspartik Asit
NP	Nöropeptid
NRF2	Nükleer faktör-2 eritroid ilişkili faktör-2
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PAG	Periaküaduktal Gri Cevher
PDE	Fosfodiesteraz
PKA	Professionally Known As
PPM	Parts Per Million
PUVA	Psoralen ve Ultraviyole A
SG	Substantia Gelatinosa
SN	Saniye
TAK	Taksonomi Alt Komitesi
UVA	Ultraviyole A
VPL	Ventral Posterolateral
WDR	Wide Dynamic Renge
YY	Yüz Yıl
β	Beta
Δ	Delta
8-MOP	8-Metoksi-Psoralen

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Kaynaklarına göre ağrı sınıflandırması	4
Şekil 1.2.	Ağrı iletimi	12
Şekil 1.3.	Ağrı yolları ile ilgili bölgeler	15
Şekil 1.4.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisi	18
Şekil 1.5.	<i>Umbellanın</i> kısımları	19
Şekil 2.1.	Soxhlet cihazı çalışma prensibi	33
Şekil 2.2.	Soxhlet cihazı	34
Şekil 2.3.	Rotary evaporatör	34
Şekil 2.4.	Ekstrat çözeltisi	35
Şekil 2.5.	Tail-Flick cihazı	35
Şekil 2.6.	Tail-Flick cihazı çalışma	37
Şekil 2.7.	Hot-Plate cihazı çalışma	39
Şekil 2.8.	Hot Plate cihazında rat	39

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Ağrının beş eksenli taksonomik sınıflandırılması	2
Çizelge 1.2.	Dünyada <i>Ammi visnaga</i> türünün geleneksel kullanımı	28
Çizelge 3.1.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin etanol ekstraktının tail flick testi sonuçları	40
Çizelge 3.2.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin metanol ekstraktının tail flick testi sonuçları	41
Çizelge 3.3.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin saf su ekstraktının tail flick testi sonuçları	42
Çizelge 3.4.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin etanol ekstraktının hot plate testi sonuçları	42
Çizelge 3.5.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin metanol ekstraktının hot plate testi sonuçları	43
Çizelge 3.6.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin saf su ekstraktının hot plate testi sonuçları	44
Çizelge 3.7.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin tail flick testi sonunda ratlardaki etkisi	44
Çizelge 3.8.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin hot plate testi sonunda ratlardaki etkisi	45
Çizelge 3.9.	<i>Ammi visnaga L.</i> bitkisinin ekstraksiyon sıvılarının uygulama öncesi ve sonrası arasındaki farklar	45

ÖZET

Gıda, kozmetik, ilaç vb. çeşitli alanlarda kullanılan bitkiler, doğal ürünlerin başında gelmektedir. İnsanlar yaşadıkları bölgelerde, buldukları çevrelerdeki bitkilerden ilaç amaçlı faydalanmışlardır. Bu amaçla ilaçlarda bitkinin tümü, çeşitli organları (kök, yaprak, çiçek, meyve, tohum vb.) veya sekonder olarak elde edilen bitkisel maddeleri (süt, terementi, sakız, balsam vb.) kullanmışlardır. *Ammi visnaga L.* (diş otu) da bunlardan biri olup, ülkemizde bol miktarda ve doğal olarak yetişmektedir. *Ammi visnaga L.* antispazmodik, idrar artırıcı ve mesane taşlarını düşürmede kullanılır. Aynı zamanda öksürük kesici ve kas gevşetici olarak ta kullanıldığı bilinmektedir. Halk arasında kürdan otu olarak ta bilinen *Ammi visnaga L.* bu isimlendirmeyi saplarının kürdan olarak kullanılmasından almaktadır. Ayrıca “diş otu”, “kılır” ya da “hıltan” gibi isimlerle de tanınmaktadır.

Yapılan çalışmalarda *Ammi visnaga*'nın diüretik, spazmodik ve kas gevşetici olarak kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, analjezik etken madde içeren *Ammi visnaga L.* (diş otu) bitkisinin, ratlarda deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla 4-12 haftalık 21 adet sağlıklı erkek Wistar albino rat kullanıldı. 7 adetten oluşan 3 gruba ayrılan ratlar, 2 haftalık adaptasyon süresince standart yem ve suyla beslendi ve çalışmanın öncesinde canlı ağırlıkları tartıldı. I. Gruba *Ammi visnaga* bitkisinin etanol ile ekstrasyonu sonucunda oluşan etken madde, II. Gruba *Ammi visnaga* bitkisinin metanol ile ekstrasyonu sonucunda oluşan etken madde, III. Gruba *Ammi visnaga* bitkisinin saf su ile ekstrasyonu sonucunda oluşan etken madde dermal olarak uygulandı ve Tail Flick ve Hot Plate cihazlarında ağrı eşik değerleri saniye olarak hesaplandı. Etanol, metanol ve saf su ile hazırlanan *Ammi visnaga L.* bitkisi ekstraktlarının uygulama sonrası Tail Flick Testi sonuçları sırasıyla 7,87±2,18; 9,72±2,06 ve 12,38±5,76 ve Hot Plate Testi sonuçları sırasıyla 22,02±5,90; 18,71±2,20; 21,65±8,56 olarak ölçüldü. Tail flick testinde etanol ekstraktı ile metanol ekstraktı arasında ve metanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında benzerlik görülürken ($p>0,05$), etanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında istatistiksel önemli ($p<0,05$) bir fark görüldü. Etanol, metanol ve saf su ekstraktlarının Hot plate testi sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli görülmedi ($p>0,05$). Saf su ile hazırlanan ekstraktın Tail flick testinde en iyi sonucu verdiği tespit edildi. Hem Tail Flick testi hem de Hot Plate testinden elde edilen sonuçlardan *Ammi visnaga L.* bitkisinden hazırlanan ekstraktların ratlarda ağrıyı algılama süresini uzattığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Ammi visnaga*, diş otu, kürdan otu, hıltan, khellin, Tail Flick, Hot Plate

SUMMARY

Plants which are used in the various fields food, cosmetics, medicines etc. are the main of natural products. People have used the plants, which are in their regions and environment in the purpose of medicine. For this purpose, they have used the whole of plant, various organs (root, leaf, flower, fruit, seed etc.) or vegetable substances which are obtained as secondary (milk, turpentine, gum, balm etc.) in the medicines. *Ammi visnaga L.* (tooth pick plant) is one of them and it is plenty of our country and grows up naturally. *Ammi visnaga L.* is used for an antispasmodic, diuretic and dropping the bladder stone. Furthermore, it is known that it is used as an antitussive and myorelaxant. *Ammi visnaga L.* which is known as tooth pick herb) among the public takes this denomination from the use of its stalks as a tooth pick. Moreover, it is also known with the names such as “tooth pick herb”, “a herbaceous plant” or “fructus ammiunisnagae”.

It is seen in the studies that *Ammi visnaga* is used as a diuretic, spasmodic and myorelaxant. The study aims to search the impact of *Ammi visnaga L.* (tooth pick plant) including an analgesic active ingredient on the pain which is experimentally made on the rats.

For this purpose, 4-12-month 21 healthy male Wistar albino rats were used. The rats were separated into three groups, with 7 rats each Rats were fed on the standard forage and water during the 2-week adaptation, and their live weight were weighed before the study. The 1st group received the active substance formed as a result of the extraction of *Ammi visnaga* plant with ethanol; the 2 nd group received active substance formed as a result of the extraction of *Ammi visnaga* plant with methanol and, the 3rd group received the active substance formed as a result of the extraction of *Ammi visnaga* plant with pure water dermally and pain threshold values were calculated in seconds in Tail Flick and Hot Plate devices. The Tail Flick Test results of *Ammi visnaga L.* plant, which was prepared with the ethanol, methanol and pure water, after the implementation of extracts were measured respectively as $7,87 \pm 2,18$; $9,72 \pm 2,06$ ve $12,38 \pm 5,76$, and its Hot Plate Test results were measured respectively as $22,02 \pm 5,90$; $18,71 \pm 2,20$; $21,65 \pm 8,56$. While there was a similarity between ethanol extract and methanol extract and between methanol extract and purified water in the tail flick test ($p > 0,05$), a statistical significant difference ($p < 0,05$) was seen between ethanol extract and purified water. The difference between Hot plate test results of ethanol, methanol and purified water extracts was not seen statistically significant ($p > 0,05$). It was determined that the best result was gotten on the tail flick test of extract which was prepared with purified water. It was concluded that all of the extracts prepared from *Ammi visnaga L.* plant extended the pain response time of the rats.

Key Words: *Ammi visnaga*, tooth pick plant, tooth pick herb, herbaceous plant, khellin, Tail Flick, Hot Plate

1.GİRİŞ

Latince de “poena” olarak ifade edilen ağrıyı tanımlamak oldukça güçtür. Ağrı öznel bir kavram olduğu için kişiden kişiye değişken tanımlamalar yapılabilir. Bu nedenle ağrıya çok farklı tanımlamalar yapmak mümkündür (Yegül 1993).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)'nce açıklanan ifadeye göre canlının vücudunda belirli bölgeden kaynaklandığı ifade edilen, kuvvetle muhtemel bir doku hasarından kaynaklı olan veya olmayan, canlının geçmişten günümüze kadar edindiği, öznel ilkel deneyim ve tecrübeleri ile bağlantılı, pek de hoş karşılanmayan duyguların davranış biçimi ağrı olarak adlandırılmaktadır (Sloman ve ark. 2005, Erdine 2000).

Ağrı, bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan duygusal bir durumdur. Bireyin sadece anatomik yapılarını değil psikolojik, sosyal ve kültürel yönden de yaşamını etkilemektedir (Kocaman 1994).

Ağrının bilimsel temeli ise 19. yy'da özellikle nörolojideki yeniliklere bağlı olarak sinir sistemi, sinir lifleri ve bunların reseptör bağlantılarıyla ilgili bilgi ve araştırmaların gelişmesiyle atılmıştır. Ancak ağrının tanımlanmasına ilişkin bilimsel araştırmalar ise II. Dünya Savaşı'nın sona ermesiyle fizyoloji ve anatomi alanlarındaki gelişmeler çerçevesinde değişik bilim dallarındaki araştırmacıların bilimsel yöntemlerle yaptıkları çalışmalar, ağrıya farklı tanımlamalar getirmiştir (Erdine 1995).

1.1 Ağrı Sınıflandırması

Ağrıyı farklı biçimlerde sınıflandırmak mümkündür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Taksonomi Alt Komitesi ağrıyı taksonomik olarak eksen bazında tanımlamaktadır (Erdine 2000). Birinci eksen ağrının bulunduğu vücuttaki bölge ile alakalıdır. İkinci eksen ağrının etkilemiş olduğu sistemleri, üçüncü eksen ağrının oluşum süresini, dördüncü eksen, hastanın anlatımına göre ağrının şiddetini ve

başlangıcından itibaren geçen süreyi belirlerken beşinci eksen de ağrının etiyojisini belirtir (Erdine 2007).

Çizelge 1.1. Ağrının beş eksenli taksonomik sınıflandırılması (Erdine 2007).

Eksenler	İlişkilendirilen işlev	Açılımı
1.Eksen:	Bölge	Ağrının olduğu vücut bölgesi ile ilgisi
2.Eksen:	Sistem	Ağrının tesir ettiği sistemlerin tanımı
3.Eksen:	Ağrının geçici özellikleri ve oluşum şekli	Oluşum süresini
4.Eksen:	Hastanın şiddet değerlendirmesi ve ağrı başlangıcından beri geçen zaman	Ağrının şiddeti ve başladığından bu yana geçen süreyi
5.Eksen:	Ağrının etiyojisini	Ağrının etiyojisini

Diğer bir sınıflandırma da ise ağrıyı dört kısma ayırmaktadır. Bunlar; fizyolojik-klinik ağrı, süresine göre ağrı, kaynaklandığı bölgeye göre ağrı ve mekanizmasına göre ağrıdır.

1.1.1 Fizyolojik ve klinik ağrı

Fizyolojik ağrı, ağrının yoğun olduğu bölge uyarısına karşı oluşturulan koruyucu yanıt olarak tanımlanır. Vücudun herhangi bir bölgesinde hasar oluşturacak uyarılardan uzaklaşmak için, organizmada yaralanmaya tepki gösteren reseptörler olan nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı kaçma kurtulma tepkimesi başlar. Bu sebepten dolayı fizyolojik ağrı, vücudun koruma ve uyarın sistemidir (Düzel 2008).

Klinik ağrıda ise birden fazla fizyopatolojik durum söz konusudur. Canlıda deri ve başka dokulardaki ağrı reseptörlerinin neredeyse tamamı serbest sinir uçlarıdır. Vücuda yapılan kaba temas (dokunma), basınç, ağrı ve ısı duygusu ilgili reseptörler vasıtasıyla direkt olarak omuriliğe nakledilir. Bu uyarılar omurilikten spinotalamik yolla beyne (parietal korteks) iletilir ve bu iletim sonucunda tamamen duygusal olarak ağrı hissedilir. Organizma geçmişten gelen deneyim ve tecrübelerine bağlı olarak ağrı kaynağının yerini tespit eder ve bununla ilişkili olarak davranış gelişir (Erdine 2003, Raj 2000).

1.1.2 Süresine Göre Ağrı

Akut ve kronik ağrı süresine göre ağrı olarak değerlendirilmektedir. Ağrı, tıp biliminde ayrı bir dal olarak gelişmiş olup bu dal “algoloji” olarak adlandırılmaktadır (Erdine 2003)

1.1.2.1 Akut ağrı

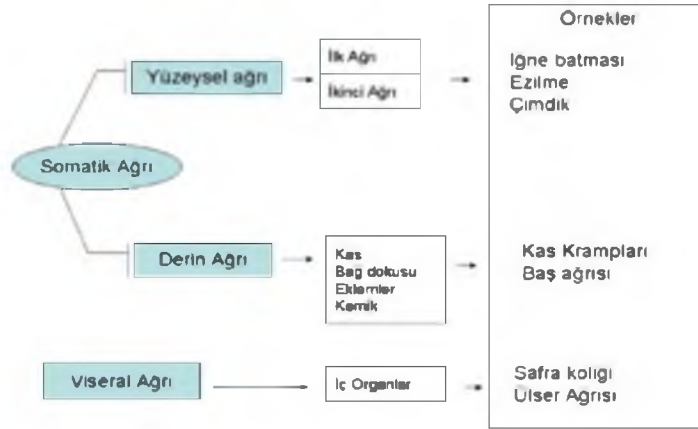
Bireyde bir saniyeden daha uzun süren ve altı aydan daha kısa süren bir rahatsızlık duygusu olarak tanımlanır. Diğer bir deyişle canlıda şiddetli rahatsızlığın göstergesidir. Ağrının başlangıcı oldukça hızlı ve şiddetlidir. Çoğunlukla bir doku hasarını takibinde başlar. Canlıda ağrıya sebep olan lezyon ile ağrının yeri, şiddeti ve zamanı birbiriyle yakın ilişkilidir (Varlı 2005, Shipton 1999).

1.1.2.2 Kronik ağrı

Süresi bakımından akut ağrıdan farklıdır. Bu ağrı biçimi ise 3-6 aydan daha uzun süreyi kapsamaktadır. Bireyde uzun süreli tedavi gerektirir. Buna ilaveten duygusal, davranışsal, duygusal ve bilişsel bileşenleri içeren öznel ve çok boyutlu ağrı tablosudur (Gonzales 2000).

1.1.3 Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı

Ağrı kaynaklandığı bölgeye göre; Şekil 1.1.'de belirtildiği üzere somatik ve viseral ağrı olarak sınıflandırılmıştır (Maveneh 2011). Ancak ağrı alanındaki araştırmaların gelişmesine bağlı olarak ağrıyı; somatik, visseral, sempatik ağrı olarak sınıflandırılmak mümkündür.



Şekil 1.1. Kaynaklarına göre ağrı sınıflandırması (Maveneh 2011).

1.1.3.1 Somatik ağrı

Bireyde aniden ve keskin biçimde başlayan, iyi lokalize olmuş ağrı biçimidir. Somatik sinirlerden kaynaklanan bu ağrı, özellikle sinirlerin yayıldığı bölgede hissedilir. Organizmada somatik afferent liflerle taşınan bu ağrı biçimi çoğunlukla batma, sızlama veya zonklama tarzında algılanır. Genelde kırık ve çıkık gibi durumlarda görülen ağrıdır (Kocaman 1994).

1.1.3.2 Visseral ağrı

Vücuttaki iç organlardan kaynaklanan bu ağrı şekli kaynaklandığı bölgede yavaş yavaş artarak vücudun diğer bölgelerine doğru yayılma özelliği taşır. Bireyde visseral ağrının sempatik liflerle taşındığı bilinmektedir. Miyokard kaynaklı ağrının sol kola doğru

yayılması, pankreas ağrısının sağ omuza yayılarak hissedilmesi ve apandisit ağrısının karın bölgesine doğru yayılması bu ağrı biçimine verilen örneklerdir (Yücel 1997).

1.1.3.3 Sempatik ağrı

Bireyde sempatik sinir sisteminin aktive olmasının sonucu olarak gelişen ve damarsal kökenli ağrı olarak tanımlanan sempatik ağrı, bazı özellikleri bakımından diğer ağrılardan farklıdır. Bu farklılıklardan birisi sempatik ağrıların daha çok yanma tarzında hissedilmesidir. Ağrı hissedilen bölgede deri hassas ve soğuk olup, özellikle soğuk ortamda yanma hissi daha da artmaktadır. Ağrıdan muztarip birey, kar üzerinde uzun süre çıplak kalmaya benzer tarzda hisseder ve ağrıyı yanma - üşüme arasında bir his olarak ifade etmektedir. Diğer bir farklılık ise sempatik ağrılar bir hastalık geçirilmeyi takiben başlar ve şiddeti zamanla artar. Damarlardan köken alarak kaynaklanan bu ağrıya, kozalji olarak bilinen yanma tarzındaki ağrılar örnek olarak verilebilir (Aydın 2002). Primer hastalık atlatıldıktan kısa süre sonra ya da daha uzun süre sonra başlayıp şiddeti giderek artar. Ağrıyla beraber ekstremitelerde beslenme kaynaklı bozukluklarla da karşılaşılabilir. Damarlardan kaynaklanan ağrılar ve kompleks bölgesel ağrı sendromu sempatik ağrılara örnek olarak verilebilir (Türkoğlu 1993).

1.1.4 Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması

Mekanizmalarına göre ağrı; nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı, psikosomatik ağrı olarak sınıflandırılır (Erdine 2003).

1.1.4.1 Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, mekanik, termal veya kimyasal uyarılar sonucu nosiseptörlerin aktivasyonu ile olan ağrıdır. Nosiseptörlerce algılanan bu ağrıyı somatik ve visseral

ağrı diye ayırmak mümkündür. Afferent liflerle taşınan somatik ağrı iyi lokalize olmuş keskin ağrılardır. Bu ağrı formuna diş ağrılarını, artrit ve postoperatif ağrılar örnek verilebilir (Erdine 2003).

Sempatik liflerle taşınan visseral ağrılar çoğunlukla içi boş organların gerilmesi sonucunda şekillenir. Bireyi sıkıştırıcı nitelikte olup daha çok kramp tarzındadır. Ağrının yeri nispeten zor tanımlanır. Özellikle pankreas kanseri ve bağırsak tıkanıklığında hissedilen ağrılar örnek verilebilir (Erdine 2003).

1.1.4.2 Nöropatik Ağrı

Eskiden psikojenik ağrı diye tarif edilen nöropatik ağrı, metabolik bir hastalık sonucunda ortaya çıkan ağrıyı tanımlamak için kullanılır. Alışık olunan bir ağrı biçimi olmadığından hastanın ağrıyı tanımlaması güçtür. Vücudun bazı bölgelerinde uyuşukluk, karıncalanma gibi hisler algılanır. Trigeminal nevralsi, postherpetik nevralsi ve ağrılı periferik nöropati bu tip ağrıya örnek olarak verilebilir (Erdine 2003).

1.1.4.3 Deafferentasyon Ağrı

Bireyde merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde şekillenen hasarlar sonucunda somatosensoryal uyarıların merkezi sinir sistemine iletimi aksar. Bu tabloya bağlı oluşan deafferentasyon ağrılarında fantom ağrısı, travmatik paraplejiler, postherpetik nevralsi, brakial pleksus avülsiyonu örnek verilebilir. Önce omuriliğe daha sonra MSS'ne iletilen ileti sinir travmasına bağlı olarak kesilmiştir. Başka bir deyişle sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler oluşmakta ve bu kısa devreler başlı başına odak noktası oluşturarak ağrıya sebep olmaktadır. Yanıcı bir özelliği olup, duyuşsal kaybın olduğu bölgede oluşan bu ağrı, ilk birkaç ay içinde tedavi edilmezse inatçı geçmeyen ağrılara dönüşmektedir (Erdine 2003).

1.1.4.4 Reaktif Ağrı

Bu ağrı biçimi sempatik veya motor afferentlerin refleks aktivasyonu sonucunda nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan bu ağrıya örnek miyofasyal ağrılardır. Kulunç olarak ta bilinen miyofasyal ağrılar sızlayıcı ve sürekli. Vücut kaslarında tetik noktası adını verdiğimiz noktaların uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan bu ağrıda daha çok o noktaya basıldığında sıçrama olayı gelişebilmektedir (Erdine 2003).

1.1.4.5 Psikosomatik Ağrı

Kronik ağrıların devamında hastalarda ağrılara bağlı olarak birkaç psikolojik semptomların ortaya çıkması normaldir. Depresyon, anksiyete bozukluklarında ve kronik ağrının devamlılığında hastanın psikolojik sorunlarını ağrı olarak tanımlamasıdır. Bu ağrıda hasta bir şekilde ağrıyı kullanarak kişisel, ekonomik sorunlarını ağrı olarak anlatıp ilgi çekmeye çalışabilmektedir (Varlı 2005, Soykan ve ark. 1999).

1.2 Ağrı İletimi İle İlgili Nöronlar

Ağrı iletimi ile ilgili üç farklı nöron tipi bulunmaktadır. Bunlardan ilki arka kök ganglionlarında yer alan nöronlardır. Buradan orjin alan lifler omuriliğe girer ve ikinci tip nöronlar *Substantia gelatinosa*'da (SG) yer alan arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Ağrı iletiminde omurilik ikinci durak olarak dikkat çekmektedir. *Substantia gelatinosa*'da ensefalinerjik ara nöronlar yer alır. Ağrı yolunun sonuncu tip nöronu talamusta bulunmaktadır (Aydın 2002).

1.2.1 Ağrı İletimindeki Arka Boynuz Nöronlarının Çeşitleri ve Mediyatörleri

1.2.1.1 Projeksiyon nöronları (Santral geçiş hücreleri)

Ağrı esnasında meydana gelen impulsları projeksiyon nöronları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletir ve iki grupta incelenir. Birinci grupta yer alan

projeksiyon nöronları Lamina I'de yoğun olarak bulunur, sadece A-delta ve C-lifleri ile uyarılır. İkinci grup projeksiyon nöronları ise Lamina I ve V' de bulunurlar. Bu nöronlar düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alırlar. Bu uyarımları alan nöronlara da "geniş dinamik alan (wide dynamic range: WDR)" nöronları adı verilmektedir (Mavaneh 2011).

1.2.1.2 Eksitatuvar nöronlar

Glutamat, beyinde bulunan en önemli eksitatuvar nörotransmitterdir ve eksitotoksiste, perinatal bir aracı mekanizma olarak anılmaktadır. Hipoksi, iskemi, inme, hipoglisemi, kern ikterus ve travma gibi çeşitli perinatal etkenler beyinde sinaptik fonksiyonun zedelenmesine ve hücre dışında aşırı glutamat birikimine neden olur ve dolayısıyla bu hücrelerin aşırı uyarımına neden olabilir. Ağrı yolağında rol oynayan eksitatuvar nörotransmitter olan glutamat eklem resöptörlerine etki eder ve inflamatuvar döngüyü daha da ilerletir. Ağrılı uyarımları projeksiyon nöronlarına ulaştırarak uyarıcı olmalarını sağlarlar (Mavaneh 2011).

1.2.1.3 İnhibitör nöronlar

Geniş çaplı liflerle uyarı olduktan sonra projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle A ve C delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan inhibitör nöronları ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronuna iletirler. Ağrılı uyarımları üst merkezlere geçirme aşamasında, dorsal boynuzda glutamat ve nöropeptid adı verilen iki tip nörotransmitter rol almaktadır (Mavaneh 2011).

1.2.2 Ağrının Periferik ve Santral Mekanizmaları

1.2.2.1 Periferik Ağrı Mekanizmaları

1.2.2.1.1 Ağrı Reseptörleri

Ağrı algısı, nosiseptör olarak adlandırılan ağrı reseptörlerinin stimölasyonu ile başlar. Nosiseptörler, serbest sinir uçlarıdır ve ağrılı fizyolojik uyarılara yanıt verirler. Nosiseptörler birçok dokuda bulunurlar. Beyin ve alveoller, nosiseptör içermezken deri, periosteum, eklem yüzeyleri ve arteriyel duvarlarda yaygın olarak bulunurlar. Nosiseptörler direkt ve indirekt olarak uyarılabilirler. Doğrudan uyarılmaları mekanik, termal ve kimyasal ağrı uyarıları sonucu oluşur. Dolaylı uyarılmada ise, mekanik, termal ya da kimyasal ağrı uyarıları sonucu ekstraselüler sıvıya geçen kimyasallar indirekt olarak nosiseptörleri stimüle eder (Önal 2006).

1.2.2.1.2 Periferik Ağrı Sinir Lifleri ve İletim

Nosiseptörler miyelinli A delta (δ) ve miyelinsiz C sinir liflerinin serbest uçlarında bulunur. Miyelinli A δ lifleri, hızlı, keskin akut özellikteki impulsları ileten ince liflerdir. Hızları 6-30 m/sn'dir. Miyelinsiz C lifleri ise, yavaş liflerdir. Yanıcı zonklayıcı ve kronik özellikteki duyumları iletirler. Hızları 0,5-2 m/sn'dir (Aydın 2002).

Miyelinli A δ lifleri mekanik ve termal uyarılarla uyarılırken, miyelinsiz C lifleri her türlü uyarana karşı duyarlıdırlar (Aydın, 2002). Periferdeki ağrıya duyarlı nosiseptörler, hasar görmüş dokudan salıverilen mediyatörlerce omuriliğe afferent ileti yoluyla dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir (Erdine 2006).

Ağrılı uyarandan dolayı periferik dokularda meydana gelen değişiklikler üst merkezlere 4 aşamayla iletilir (Aydın 2002). Bu aşamalar;

a. Transdüksiyon (Dönüşüm)

Sinirlerin sensoryal uçlarında, bir enerjinin başka bir enerjiye dönüştürüldüğü aşamadır. İmpulslar sensoryal sinir sistemi üzerinde yayılırlar. Nosiseptörler normal ısıda tepkisizken, ısının artışına bağlı olarak duyarlı duruma geçerler (Aydın 2002).

b. Transmisyon (İletim)

İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldıkları evredir. Nosiseptörlerce algılanan ağrı üst merkezlere iletilir. Bu iletimde, miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz

C lifleri görev alır. Miyelinli Aδ lifleri termal ve mekanik uyarılarla uyarılan hızlı liflerken; miyelinsiz C lifleri ise, çeşitli uyarılara karşı hassaslığı olup, yavaş liflerdir (Aydın 2002).

c. Modülasyon (Dönüşümde değişim)

Omurilik düzeyinde oluşan bir olaydır. Ağrılı uyarı omurilik seviyesinde bir değişime uğramakta ve bu değişimin sonucunda üst merkezlere iletilmektedir (Aydın 2002).

d. Persepsiyon (Algılama)

Omurilikten geçen uyarı daha da üst merkezlere iletilerek ağrının algılanmış olduğu son aşamadır (Aydın 2002).

1.2.2.1.3 Periferik Duyarlılaştırma (Sensitizasyon)

İnfeksiyon, doku travması gibi olaylar sonucu nosiseptör uçları aşırı duyarlı hale gelerek önceden zararlı olmayan güçsüz uyarılar tarafından aktive olurlar ve sonuçta ağrı oluşur (Mavaneh 2011).

Aşırı uyarılabilir hale gelen duyuşal nöronlar, yolları üzerindeki anormal bölgelerde ektoşik deşarjlar oluşturarak fizyopatolojik ağrılar oluşturabilirler (Mavaneh 2011).

Omurilikte ve beyindeki devrelerde amplifikasyon artışı ağrıda artışa neden olur. Bu durum, merkezi duyarlılaştırma (santral sensitizasyon) olarak adlandırılır. Merkezi duyarlılaştırma, NMDA (N-metil D-aspartik asit) reseptörlerinin aktivasyonuna sahiptir ve NMDA reseptörlerin antagonistleriyle engellenebilir. Merkezi duyarlılaşmada, sadece dokunmaya duyarlı olan Aβ afferentleri aktive eden zayıf uyarılar ağrı oluşturabilirler. Aβ afferentleri dokunma ve titreşim duyusunu iletirler (Devor 2000).

1.2.2.2 Santral Ağrı Mekanizmaları

Primer afferent sinirlerin sonlandığı merkez, omuriliğin arka boynuzudur. Burada bölgesel spinal nöronlar, afferent lifler ve beyinden inen liflerin kesiştiği karışık yapı

vardır. Primer afferent sinirler, genelde Lamina 1, 2 ve 5'te sonlanırlar. Bu noktada ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı yaparlar. İkinci sıra arka boynuz nöronu (internöron) iki tanedir. Bunlar Tip I ve Tip II'dir (Erdine 2007).

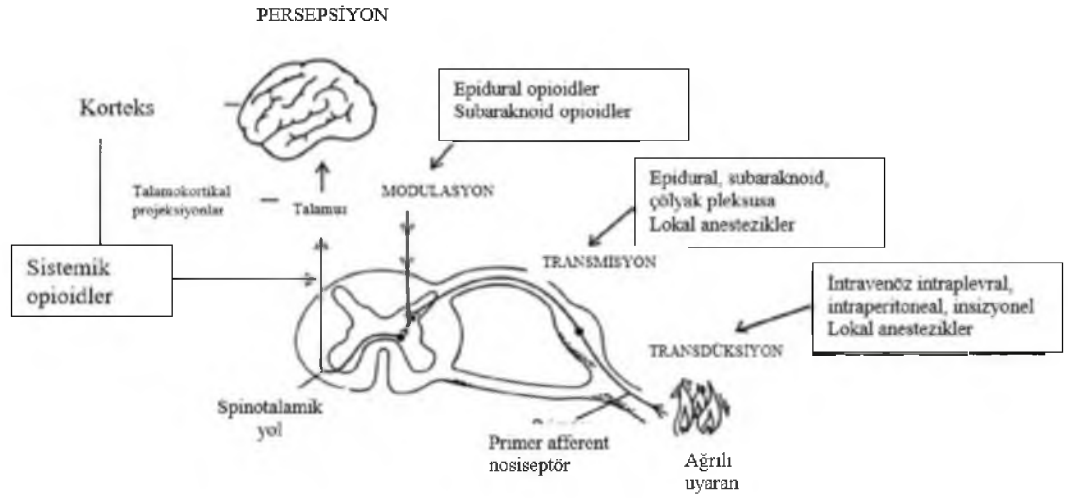
Tip 1 internöronlar; nosiseptif spesifik ve yüksek eşik değerdedirler. Yüzeysel laminalarda bulunur ve ağırlı uyaranlara cevap verirler (Erdine 2007).

Tip 2 internöronlar; geniş dinamik alan nöronlardır. Daha derin laminalarda yerini alan bu nöronlar ağırlı ya da ağrısız uyaranlara cevap verirler. Primer nosiseptif afferentlerden gelen uyarılar gibi, düşük eşikli mekano-reseptörlerden gelen uyarıları da kabul ederler. Bu nöronlar aşırı hassaslaşabilirler ve bu durumda da dokunma uyarısına karşı da ağırlı yanıt oluşturulabilirler (Yılmaz 2006).

Klasik bilgilere göre, miyelensiz lifler, omurilikte arka kökün yanından giderek lamina 1 ve lamina 2 de sonlanırlar. Miyelinli kalın lifler ise, lamina 3 ve daha derinlere ulaşır. Bazı A δ ve C aksonlarının lamina 1, 2 ve 3 de beraberce sonlandığı yöre "*substantia gelatinoza*" denilir. Omurilikte ağırlı uyarının algılanmasında genelde lamina 1, 2, 3 ve 5 etkindir (Tan 2006).

1.2.2.2.1 Santral Duyarlılaştırma (Sensitizasyon)

Kronik ağrının karakteristiği olan santral duyarlılaşmada uzun ve devamlı uyarı olunca fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Yaralanma ya da travma sonrasında ağrısız olan uyarılara karşı hassasiyet gelişebilir. Bu gelişmeler omuriliğin arka boynuzundaki olaylara bağlı olarak gelişir. Bu bir dizi olaylar bütünü santral sensitizasyon olarak tanımlanır. Omuriliğin dorsal boynuzunda meydana gelen değişikliklerde algılamada ortaya çıkan spinal nöron kendi alanı dışında diğer bölgelerde de etkilidir. Bu mekanizma, yara ya da travma alanının ilerisindeki ağrı algılanmasının yayılımını içerebilir. Ağrının miktarını artıran ve azaltan birçok supraspinal ağrı düzenleyici nokta vardır (Tan 2006, Varlı 2005).



Şekil 1.2. Ağrı iletimi (Erdine 1987)

1.2.2.2.2 Santral Ağrı Mekanizmaları Asendan ve Desendan Ağrı Yolları

1.2.2.2.2.1 Çıkan (asendan) Ağrı Yollar

a. Spino-talamik yol

Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerleyen nosiseptif uyarı Lamina I, V, VII nöronlarından köken alır. Bu sistemde orta hattı geçerek ilerler. Bunun devamında omiriliğin karşısında bulunan talamusun ventral posterolateral (VPL) çekirdeğinde (3. nöron) son bulur. Burada ki vücudun özel bölgeleri için ayrılan nükleus vardır. Bölgeler kendi içinde primer duyuşal korteksinin bölümüne projekte olurken, talamusdan çıkan uzantılar kortekse giderek postsentral gyrusda son bulur. Spino-talamik yol olarak adlandırılan bu yolak, ağrının yeri, zamanı ve şiddeti ile bilgileri canlıda bilinç seviyesine ulaştırır (Erdine 1987).

b. Spino-retiküler yol

Acı yolağı olarak da isimlendirilen bu yol anterolateral çıkıcı sistem üzerinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından meydana gelir. Bulbus ve ponstaki retiküler çekirdek gruplarına kadar ilerler veya kollateraller verir. Omuriliğin iki tarafında bulunan sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Sonrasında nöronal bilgi *singulat gyrus*un ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine kadar ulaşır. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) uyanık halde tutmak ve zararlı uyarılara karşı genel bir uyarı halinde bulunmada sorumludur (Erdine 1987).

c. Spino-mezensefalik yol

Anterolateral sistem içinde yer alan dorsal boynuz lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları, spinoretiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere kadar ulaşır. Bu yol, beyin kökündeki parabrakial nükleusa kadar ilerleyen yolakla aynı yahut ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Antinosisseptif mekanizmaların tetiklediği bölgelerden biri olan periaquaduktal gri cevherle bağlantı yapması nosisepsiyonda oldukça önemlidir. (Erdine 1987).

d. Dorsal kolon yolu

Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duyusunu talamusa taşıdığı öngörülmektedir (Erdine 1987). Bulbusta nükleus retikularis paragigantoselularis ve rafe magnusda bulunan nöronların uyarılmasıyla, bu nöronların aksonları uyarıyı medulla spinalisin dorsal kolonlarıyla dorsal boynuzuna taşır. Bu nöronlar serotoninerjik nöronlar olarak da tanımlanır. Serotoninerjik nöronların omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan nöronlarla yaptığı sinapslarda ileti serotonin ile sağlanmaktadır (Guyton ve Hall 2007).

e. Spino-hipotalamik yol

Yeni isimlendirilen bu yol retiküler formasyonda sinaps yapmaz. Dudak, genital organlar, deri, gastrointestinal traktus, dil, intrakranial kan damarı ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi doğruca hipotalamusa taşır (Erdine 1987).

1.2.2.2.2 İnen (desendan) Ağrı Yolları

Özellikle, endojen opioid peptidlerin keşfi ile birlikte ağırlı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde ensefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyonun varlığı söz konusudur. Bu mediyatörlerin işlev ve görevlerinin ayrıntıyla tanımlanmasından sonra inen ağrı yollarının ve nöronlarının özellikleri daha iyi anlaşılmıştır. Bu yol 3 grup nörondan oluşur (Yegül 2008).

a. Ensefalinerjik nöronlar

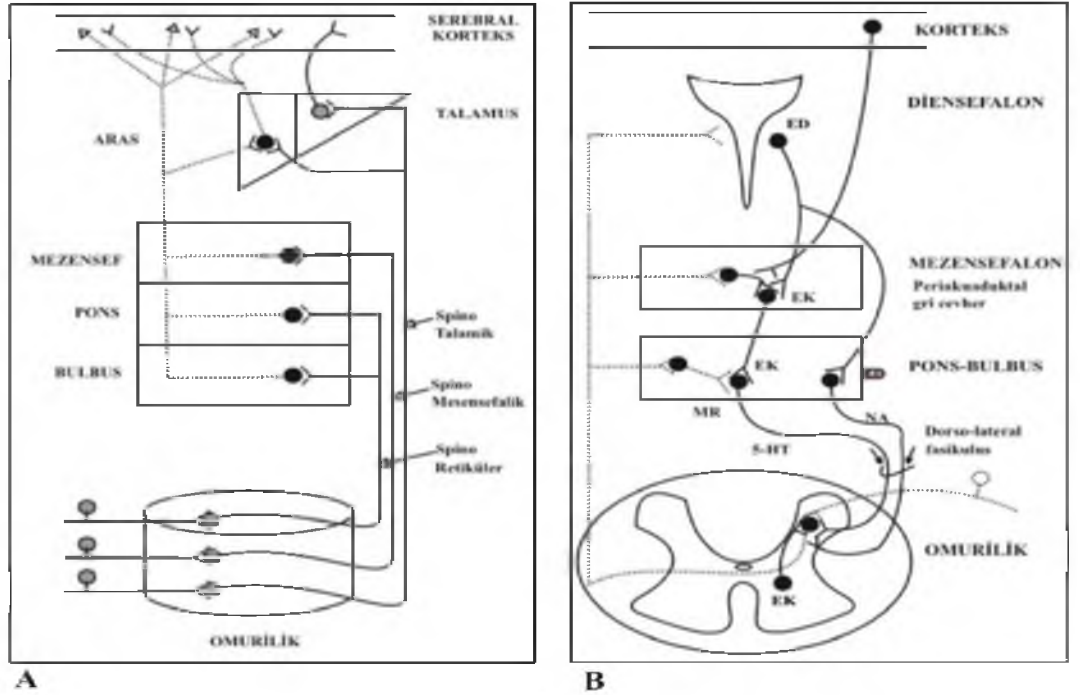
Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alır. Serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içinde olan hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Periaquaduktal gri cevherden başlayan bu yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosellularisteki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Devamında diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Böylelikle buradan kalkan uyarılar da, omurilik arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine ilerleyerek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar (Yegül 2008).

b. Noradrenerjik sinir lifleri

Omuriliğin arka boynuzunda sonlanan ve retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayan noradrenerjik nitelikteki liflerdir. Bu liflerin temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir (Yegül 2008).

c. Antinosiseptif opiyaterjik nöronlar

Spinal yerleşimli ensefalinerjik nöronların rol aldığı antinosiseptif spinal segmental mekanizmada dinorfin taşıyan bu nöronlar yoğunluktadır. Tüm bu monoaminerjik ve ensefalinerjik antinosiseptif etkiler; K^+ iyonu aracılığıyla hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde, membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'nın de antinosiseptif mekanizmalara katıldığı bilinmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA omurilikteki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri üstlenirler. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi nöropeptidler de engelleyici etki yapar (Yegül 2008).



Şekil 1.3. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları (Aydın 2002).

1.3 Ağrı Kesiciler (Analjezikler)

Analjezikler, ağrının sağaltımı noktasında kullanılan ilaç gurubudur. Analjezik ilacın seçiminde ağrının tipinin belirlenmesi ve hastanın özelliklerinin bilinmesi gerekir. Yıllardır yaygın kullanım alanı bulmuş olan analjezikler zamanla yanlış kullanılmıştır. Ağrı kesicilerin etkinliğinin artırılması ve yan etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla 1986 yılında kanser tedavi programı doğrultusunda “Analjezik Kullanım İlkeleri” yayımlanmıştır. Ağrı tedavisinde, ağrı kesiciler etkisinin azlığından çokluğuna doğru opioid olmayanlar, zayıf opioidler ve güçlü opioidler olarak sıralayabiliriz (Kayaalp 2000).

Opioid olmayan analjeziklere non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) da denilir. NSAID’ler baş ağrısı, diş ağrısı gibi yüzeysel ağrıların yanı sıra antipiretik olarak ta kullanılmaktadır. Opioid ilaçlara nazaran sedasyon, ilaç bağımlılığı, narkoz hali gibi etkilerinin olmayışı ve teratojenik etkisinin az oluşu NSAID’lerin ağrı tedavisinde kullanımını oldukça yaygındır (Yazıcı 1999).

Morfin benzeri etki gösteren opioidler bağımlılık göstermeleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Şiddetli ağrı durumlarında tercih edilirken, ateş düşürücü ve yangı giderici özellikleri bulunmamaktadır (Yazıcı 1999).

Bir diğer analjezikler adjuvan diye tanımlanan ko-analjeziklerdir. Sekonder analjezik diye de ifade edilen bu grup ağrı kesiciler antidepresan, nöroleptikler, kortikosteroidler ve lokal anestezipler olarak düşünülebilir (Kayaalp 2009).

1.4 Bitkisel Ağrı Kesiciler

İlaç kaynaklarının başında bitkiler gelmektedir. İnsanlar yaşadıkları bölgelerde, buldukları çevrelerdeki bitkilerden ilaç amaçlı faydalanmışlardır. İlaç olarak bitkinin tamamı veya çeşitli organları (çiçek, meyve, tohum, yaprak, kök vb.) ikincil

olarak elde edilen bitkisel ürünler (süt, terementi, balsam, sakız, vb.) kullanılmıştır. Bitkilerle tedavinin esasını doğal olarak yapılarında bulunan kimyasal etken maddeler oluşturmaktadır. Bu maddeler diğer sentetik ilaçlar gibi vücutta fizyolojik değişikliklere yol açarak hastalıkların iyileştirilmesini sağlamaktadır. Bitkilerden ilaç olarak doğrudan kendisi tüketilerek veya çeşitli şekillerde (hap, toz, infüzyon, dekoksasyon, merhem, yakı) kullanılarak yararlanılır. Yurdumuzda en çok bilinen ve en sık kullanılan geleneksel ilaç şekilleri infüzyon (demleme) ve dekoksasyon (kaynatma) usulüyle tüketimdir. Bunlarda genel olarak 100 ml su için 2 g bitkisel drog kullanılır. Ancak halkın kullandığı ölçülerde az-çok farklılıklar olabilmektedir ve doza dikkat edilmezse tedavi dozuna ulaşılmayabilir veya fazla doz da alınmış olabilir.(Baytop 1999).

1.5 *Ammi visnaga L.*

1.5.1 *Ammi visnaga L.* Genel Özellikleri

Latince İsmi: *Ammi Visnaga L.*

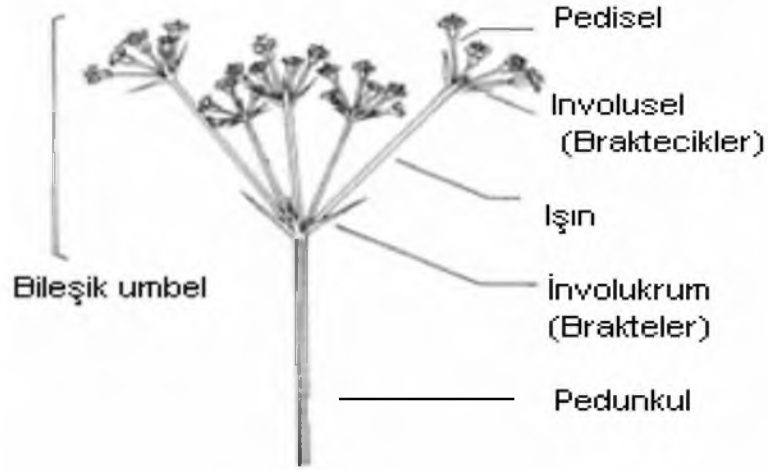
İngilizce İsmi: Khells, Tooth-pick

Türkçe İsmi: Diş otu, Daraklıotu, Dişhilali, Hırhır, Hıltan, Hilal otu, Kılır, Koşni, Kürdan otu, Mısır anasonu

Familya: Maydanozgiller, *Apiaceae/Umbelliferae*

Tanım: Beyaz çiçekli, 50-100 cm boyda, yıllık otsu bir bitkidir.

Kullanılan Kısımları: Olgun meyveleri (Demirezer 2011).



Şekil 1.5. Umbellanın kısımları (Teillier 2006)

Ammi visnaga L. tek yıllık veya iki yıllık, 40-75 cm boylarında boylanabilen bir bitkidir. Temmuz-Eylül ayları arasında çiçeklenen *Ammi visnaga*'nın çiçekleri beyaz renkli olup, keskin kokusu vardır. Hafif gölgelik, orman altı gölgeler ile çayırliklarda yetişen *Ammi visnaga*'nın meyveleri ise 1,5-2,2 mm uzunluğunda az sivri ve oval görünümündedir. Kokusundan dolayı hayvanlar tarafından tercih edilmez ve de yem değeri düşüktür (Tan ve ark. 2008).

A. visnaga bir yıllık veya iki yıllık Akdeniz bitkisidir ve özellikle Mısır'da yetişmekle beraber Yakındoğu ve Afrika'nın kuzeyinde de görülmektedir. Türkiye'de ise Tekirdağ, İstanbul, Zonguldak, Amasya, Samsun, Trabzon, İzmir, Aydın, Muğla, Antalya, Adana, Gaziantep, Urfa ve Diyarbakır'da yetişmektedir. Türkiye Florası'nda belirtilmese de Hatay (Reyhanlı civarı) da geniş miktarda yabancı olarak yetişmektedir (Erkan 2008).

Ammi visnaga çiçekli iken açık bir şemsiye şeklinde olduğu halde, bitkinin meyveleri olgunlaşmasını tamamlarken çiçek sapları birbirine yaklaşarak sertleşir ve şemsiye kapanır. Sonrasında çiçek durumu 3-6 cm boyunda, elipsoit bir şekil alır. Halk arasında sertleşen saplar kürdan olarak değerlendirildiğinden *Ammi visnaga* bitkisi Anadolu'da 'kürdan otu', 'dişotu', 'kılır' ya da 'hıltan' gibi adlarla da tanınır (Erkan 2008).

Ammi visnaga Mısırda ‘Khillah’, ‘Chellah’ ya da ‘Khella’, Avrupa’da ise ‘Toothpick herb’ ya da ‘Bishop’s weed’ gibi isimlerle bilinmektedir (Erkan 2008).

Ammi visnaga’nın tohumları dekoksasyonu diüretik, antispazmodik ve taş düşürücü olarak kullanılır. Aynı zamanda astım ve anjinde kas gevşetici olarak da kullanıldığı bilinmektedir (Al-Douri 2000). Meyveleri ise şeker hastalığında kullanılmaktadır (Eddouks 2002).

Ammi visnaga meyvelerinin özünde khellin, visnagin ve visnadin bulunmaktadır. Bunlardan khellin ve visnagin furanokromon türevidir, visnadin ise piranokumarin türevidir (Zgorka ve ark. 1998).

Bitkiler arasında en çok *Ammi visnaga*’da bulunan khellin, ilacın kullanılmasında etken madde olduğu kabul edilmekte olup drogda %1-2 oranında bulunmaktadır. Eter’de kısmen, suda güç çözünen khellin beyaz kristalize bir maddedir ve derişik H₂SO₄ ile turuncu renk verir (Tanker ve Tanker 1998).

Nükleer faktör-2 eritroid ilişkili faktör-2 (Nrf2), eş zamanlı antiinflamatuvar aktivite ile endojen antioksidan sistemler aracılığıyla hücrel redoks durumunu düzenleyen bir transkripsiyon faktördür. Nrf2, oksidatif hasar ve iltihap tarafından tetiklenen, oksidatif hasara karşı koruma sağlayan antioksidan proteinlerin yapısını artırır. Ağrı kesicilerin etki mekanizmalarında, kullanılan ağrı kesicinin Nrf2 düzeylerine etkisi önemlidir (Larissa ve ark. 2018).

Kumarinler, antikanser, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan etkilere sahip doğal ürünlerdir. Kumarinler, birçok bitki, mantar ve bakteride bulunurlar ve alternatif olarak kullanılırlar. Kumarinlerden bazıları Nrf2 sinyalini aktive etme yeteneği gösterirler. Visnagin, Nrf2’nin antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitelerine aracılık etmedeki rolünü farelerde akut pankreatit de Nrf2’nin etkili bir şekilde yukarı regülasyonu ile antioksidan savunmasını güçlendirdiği kayıt edilmiştir.(Pasari ve ark. 2019).

Ammi visnaga bitkisinin kimyasal bileşimini oluşturan maddeler kumarin ve kromon yapısında bulunurlar.

1.5.2 Kumarinler

Kumarinin bileşik halkaları bazla muamele olduktan sonra açılarak cis-o-hidroksisinamik aside dönüşür ve zamanla kendiliğinden asidifikasyona uğrar. Kumarinler, asidifikasyonla kapanan laktonlardır.

Kumarinler, *Fabaceae* ailesinden olan *Dipteryx odorata* bitkisinden ilk defa 1820' de elde edilmiştir (Bruneton 1999). Benzen halkasına piron katılmasıyla oluşan benzo- α - piron grubuna dahil olan kumarinler serbest ya da glikoz ile beraber halde bulunurlar. (Keating ve O'Kennedy 1997).

Kumarinler, *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Moraceae*, *Rosaceae*, *Rubiaceae*, *Rutaceae* ve *Solanaceae* familyalarında da bulunur (Matern ve ark. 1999, Weinmann 1997).

Doğal kumarinler birçok grupta sınıflandırılabilir.

- a. Basit Kumarinler (Benzen halkasında bir ya da birden fazla sayıda substite hidroksi ve/veya metoksi grubu bulunan kumarinler)
- b. Isoproneid Grupları ile Substite Olmuş Kumarinler
- c. Furokumarinler
- d. Substitue Kumarinler
- e. Piranokumarinler

Kumarinler, kokulu bileşikler olduğundan eczacılıkta, sabunda, deterjanda, parfümeride ve plastik endüstrisinde olmak üzere özellikle koku verici olarak kullanılır. Ancak kumarinlerin bazı toksik özellikleri dikkate alınacak olursa bir takım hayvan testlerinde karaciğer bozukluklarına yol açtığı anlaşıldığından koku verici olarak kullanımı azaltılmış olup, bazı ülkelerde de yasaklanmıştı (Tanker ve Tanker 1998).

Kumarinlerin canlı üzerinde sağlık açısından olabildiğince faydalı olanları da vardır. Kimi kumarinlerin antiseptik, damar genişletici, solunum analeptiği, antispazmodik olarak tesirleri görünürken kimininki de P vitamini etkinliğini, safra ifrazını yükseltici tesirleri vardır (Tanker ve Tanker 1998). Bitki dokularındaki ikincil

metabolitlerin çok mühim bir sınıfını oluşturan kumarinlerden bazıları pıhtılaşmanın önüne geçmekte, Parkinson sendromu sağaltımında tercih edilmektedir. Ayrıca antibakteriyal, antitümör ve antifungal etkinliklere de sahiptirler (Mabry ve Ulubelen 1980). Furokumarinler de derinin ışığa karşı duyarlılığını arttırdığı için bazı deri hastalıklarında tedavi amaçlı olarak değerlendirilir. Ancak toksik etkileri hasebiyle kullanım dozları ve biçimleri önem arz etmektedir (Tanker ve Tanker 1998).

Kumarinlerin Fiziksel Özellikleri

Kumarinler kokularıyla oldukça ünlü bileşiklerdir. Kumarinlerin kuru ota benzer, biraz baharatımsı kokuları vardır. Benzen halkasına metil grubu gelmesiyle bazı değişiklikler olur. Örneğin 6-metilkumarin ve onun dihidro türevi Hindistan cevizini kuvvetle andıran 4-metil, 7-etoksi kumarin ise ceviz ve fındığa benzer kokulara sahiptir.

Kumarinlerin Kimyasal Özellikleri

Alkali çözeltilerde hidrolize olan kumarinler kumarinik asit oluştururlar. Oluşan kumarinik asit kokusuz bir maddedir. Deneysel koşul ve şartlara bağlı olarak hidrojenlendirme yöntemiyle çok fazla çeşitte ürünler elde etmek mümkündür. Nikel katalizörü kullanarak dihidrokumarinle başlayıp hidrojenerasyon devamında oktahidrokarumarin, heksahidrokarumarin ya da polimerik ürünler elde edilir.

Kumarinler, sodyum bilsüfitle muamele sonucunda sıcak ortamda sodyum bilsüfit türevi olarak bulunurken; soğuk ortamda ise monosülfonat türevi olan kristal oluşturur.

Kumarinler ışık altında mavi-yeşil floresans özellik gösterir ve dolayısıyla bu özelliğinden faydalanarak kromatografide teşhis etmek, buna bağlı olarak da miktar tayini yapmak olasıdır. Ayrıca fenolik hidroksil gruplarının reaksiyonlarına dayanarak geliştirilen miktar tayini metotları da vardır (Tanker ve Tanker 1998).

Kumarinler grubuna ilişkin olan furanokumarinlerden özellikle psoralen, bergapten ve ksantotoksin fotosensibilizasyon özelliği gösterir. Son yıllarda 8-metoksi-psoralen (ksantotoksin) psoriasis sağaltımında kullanılmaktadır.

Piranokumarinler ise, visnadin, samidin, dihidrosamidin ve dihidroseselin türevi bileşiklerdir (Sakar ve Tanker 1991).

1.5.3 Kromonlar

Kromonlar, benzo- γ -piron ya da benzo-4-piron adlarıyla bilinen halka sistemi içeren bileşiklerdir. Bugüne kadar doğal kaynaklardan elde edilmemiş olmasına rağmen birkaç hidroksi türevi belirli bazı bitkilerde bulunmaktadır (Beyazıt 2001).

Kromonlar, kumarinlerden daha baziktir. Kumarinle bir kromon karışımının eterli çözeltisi, kuru Hidroklorik asit ile muamele edildiğinde ikisi birbirinden ayrılırlar. 4-hidroksikromilyum klorür çöker ve kumarin organik çözeltide kalır. Kromonun pKa'sı 2,0 iken Kumarinin pKa'sı 1,3'tür (Joule ve Smith 1980).

1.5.4 Dişotu'nun Sağlık Üzerine Etkisi

A. visnaga L. bitkisinden furanokromon yapısında khellin ve visnagin; piranokumarin yapısında visnadin aktif maddelerdir. Bitkiden elde edilen visnadin ve visnagin damar düz kasları üzerinde gevşetici özelliği vardır (Duarte ve ark. 1995).

Furanokromon yapısında bulunan khellin Amerika'da yapılan bir çalışmada damar sertleştirme tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Khellin'in en önemli etkisi düz kas hücrelerinde gevşeme etkisini göstermesidir. Ayrıca sindirim sistemindeki düz kaslara kadar uzanan gevşetici özelliği, peristaltik hareketleri önleyerek ishal giderici olarak da etkisini göstermektedir (Anonymous 1983).

A. visnaga'da bulunan visnagin, khellin ve khellol-glukozid kalp, akciğer ve üriner damarlar üzerine antispazmodik tesire sahiptir. Piranokumarin ise kalp damarlarını genişletme özelliği bakımından, khellin'e göre 5-10 kez daha çok etkilidir. Piranokumarin, angina pectoris'in tedavisinde ve hastalıktan korunmada, kalp kası düzensizliğinin sağaltımında terih edilir (Greinwald ve Stoberneck 1990).

Sebebi tam olarak bilinmeyen psoriasis hastalığı, hastalığın bulunduğu deri

bölgesinin kızark bir durum olması ve üzerinde kalın, gümüş rengi kabuklar oluşması ile kendini göstermektedir (Disepio ve ark. 1999).

Khellin'in damar genişletici aktivitesi olduğu ve furanokromon yapısındaki visnagin de aynı biyolojik etkiye sahip olduğu bildirmişler. Khellin'in en önemli aktivitesi düz kas hücrelerinde gevşeme olayını başlatmasıdır. Özellikle koroner kan damarları üzerindeki genişletici etkisi kuvvetlidir (Anrep ve ark. 1949).

Vitiligo, bulaşıcı olmayan ve sonradan kazanılmış, melanositlerin tahribatı sonrasında meydana gelen, zamana bağlı olarak sayısında ve büyüklüğünde artış görünen kendine has beyaz lekelere sahip, pigmentasyon bozukluğudur (Ogg ve ark. 1998, Nordlund ve Ortonne 1998). Bu hastalık M.Ö 1500'lü yıllardan beri bilinmektedir (Zhang ve ark. 2004). Vitiligo, ırk ve sosyoekonomik gelişim fark etmeksizin dünya nüfusunun %1-2'sinde karşımıza çıkmaktadır. (Lerner 1959). Genetik çalışmalar, vitiligonun tek gen geçişe uymayan multifaktöryel, poligenik bir hastalık olduğunu desteklemektedir (Majumdar ve ark. 1988). Kromozom 1p31'de bulunan AIS 1 lokusu ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Kromozom 2p16'da Katalaz gen VIT1 üzerinde ve 1, 7, 8, 11, 19 ve 22. kromozomlarda da tarif edilmiştir (Fain ve ark. 2003).

Vitiligo sağaltımında, en yaygın biçimde ağızdan yahut bölgesel olarak psoralen fotokemoterapisi (PUVA) tercih edilmektedir. Psoralen, furokumarin yapısında bir maddedir ve 5-metoksi psoralen veya 8-metoksi psoralen şeklinde oral yoldan drog olarak alınıp ya da çeşitli şekillerde pomat olarak cilde uygulanmakta ve daha sonra vitiligolu bölgeler UVA ışığına maruz bırakılmaktadır. Ancak, psoralen çok toksik bir maddedir, karaciğerde tahribata neden olabilmekte, deride irritasyona, erken deri yaşlanmasına, hiperpigmentasyona, fotohassaslığa ve deri kanserine sebep olabilmektedir (Günaydın ve Ünal 1996). Son çalışmalar, khellin ve UVA ile yapılan tedavinin, psoralen sonuçlarıyla mukayese edilebilir (KUVA %44, PUVA %53) bir tesire sahip olduğunu göstermiştir (Valkova ve ark. 2004).

Antioksidan Etki

A.visnaga'nın ana etken maddesi olan khellinin yüksek peroksit ve süperoksit

süpürücü bir etkisi olduğu gözlenmiştir(Constanza ve ark. 1998).

Vazodilatör, Antispazmodik ve Ca⁺⁺ Antagonist Aktivite

Anjina pectoris hastalığının tedavisinde periferal ve koroner vazodilatör etkilerinden dolayı kullanılan *A.visnaga*'dan elde edilen visnadin ve visnagin izole sıçan aortik halkalarında da ve portal ven segmentlerinde kontraktıl cevapta baskılama yapmaları ve kalsiyum antagonist etkileri araştırılmıştır.

Alman Farmakopesinde de kayıtlı olan *A.visnaga* meyvelerinin lipofilik ekstrelerinin Ca⁺⁺ antagonist ve K-depolarizasyon etkilerini incelemek üzere kobay aortunda yapılan çalışmalar sonucunda dihidrofuranokumarin yapısındaki visnadin en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Daha ileri çalışmalarda norepinefrinle oluşturulan kontraksiyona karşı seçici testlerde visnadin K spazmına karşı muhtemelen kalsiyum kanal blokajından dolayı oldukça yüksek aktivite gösterirken, furanokumarinler kellin ve visnagin birbirleriyle eşit aktivite göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda visnagin vazorölaksan aktivitesinin mekanizması incelendiğinde ve yüksek dozlarda kullanıldığında aktivitenin fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı olduğu bulunmuştur (Duarte ve ark. 1995, 1997, 1999, Rauwald ve ark. 1994).

Antibakteriyal ve Antifungal Aktivite

A.visnaga, *Candida* türlerine karşı anti-gram pozitif bakteriyal aktivite sergilemiştir (Jawad ve ark. 1988). Ayrıca *Aspergillus flavus*'un büyümesini durdurarak aflatoksin sentezini inhibe etmiştir. Besinlerde ve yemlerde aflatoksinin oluşumunu önlemede kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (Mahmoud 1999). *Ammi visnaga* L. uçucuyağı *Escherichacoli*'yi 1/500h/h konsantrasyonunda inhibe ederken *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aeurus*'u1/250h/h konsantrasyonunda ve daha yüksek dozlarda inhibe etmemiştir. 1/100 h/h konsantrasyonun üzerinde çalışılan tüm mantarlara karşı aktivite göstermiştir. Bu aktivitenin yağın içerdiği linalolden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Santrani ve ark. 2004).

Böbrektaşı (Nefrolitiaz) Oluşumunu Önleyici Etki

A. visnaga tohumlarının böbrektaşı oluşumunu önleyici etkileri Wistar albino sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. Diyetlerine 4 hafta süresince %3 glikolik asit katılarak okzalit taşı oluşumu sağlanmıştır. Günlük 500 mg/kg dozda gastrik gavaj yoluyla *A. visnaga* tohum ekstresi verildiğinde oldukça yüksek derecede diüretik aktivite ve böbrek taşı oluşumunda azalma gözlenmiştir. Karaciğer, akciğer ve kalp üzerinde değişiklik meydana gelmemiştir (Khan ve ark. 2002).

Hipoglisemik etki

İsrailde diyabette kullanıldığı kayıtlı olan *A. visnaga* meyvelerinin sulu ekstresi normal diyetteki ve *streptozotosinle* oluşturulan diyabetli sıçanlarda tek ve tekrarlanan oral alımlarda kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür. 20mg/kg dozda tek kullanımdan 6 saat sonra ve tekrarlayan alımlardan 9 gün sonra kan glukoz düzeylerinde azalma olmuştur. Sulu ekstrenin farelerde akut toksisitesi intraperitoneal alımda LD50 3,6 g/kg ve oral alımda 10,1 g/kg olarak bulunmuştur. Bulgular sonucunda ekstrenin hem normal hem de diyabetik sıçanlarda önemli hipoglisemik etkiye sahip olduğu gözlenmiş, klinikte kullanımı desteklemiş ve önerilmiştir (Jouad ve ark. 2002, Yaniv ve ark. 1987).

İnsektisidal Etki

Başlıca linalool ve 3-pentilmetilbutanoat içeren *A. visnaga* uçucu yağı, buğdayda gelişen *Hessian fly*, *Mayetiola destructor* adlı insektin yumurtaları etki göstermiş ve kimyasal insektisitlere alternatif olarak önerilmiştir (Lamiri 2001).

İrritan etki

Albino farelerin kulaklarında *A. visnaga*'nın irritan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada meyvelerden elde edilen dört bileşikten kelin en az visnagin ve kelinol orta derecede ve kello en şiddetli irritan etki göstermiştir (Saeed ve ark. 1993).

Larvisidal etki

Culex quinquefasciatus adlı sivrisineğin larvaları üzerine larvasidal etkinin araştırıldığı bir çalışmada *A.visnaga* tohumları yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Pavela 2008).

Sitotoksik Aktivite

A.visnaga'dan elde edilen kellin 4 çeşit insan tümör hücresinde (HT-29-kolorektal, MCF-7-meme, Hep-2-larinks, MKN-45-mide kanseri kökenli) denenmiş ve belirgin sitotoksik aktivite göstermediği bulunmuştur (Cordero ve ark. 2004).

Yara İyileştirici Aktivite

A.visnaga'yı da içeren jel formunda yara ve yara izi iyi edici bir preparat vazokinetik aktivitesinden dolayı kullanılmaktadır (Bombardelli ve ark. 2004).

Mutajenite ve Teratojenite

A.visnaga meyveleri ve kellin *Salmonella typhimurium* da oluşturulan mutajeniteyi inhibe etmiştir. *Visnagin*'in toksisitesi yüksek olmakla birlikte antimutajenik aktivite göstermiştir. Kellol ve glukoziti aktif bulunmamıştır. Ayrıca meyveler farelerde cilt dokusunda tümör oluşumunu başlatıcı bir rol oynamamıştır (Escop Monographs 2003, Schimmer ve Rauch 1998).

Teratojenite bir takım kimyasal ve çevresel etkenlerle fetusta meydana gelen anormal durumları ve kusurları ifade eder (Öztürk 2014). Gebeliğe bağlı olarak annenin kullanımı sonrasında fetusa zararlı olabileceği ve anatomik bir kusura (teratojenite) sebep olabileceği ile ilgili herhangi bir kayıt yoktur (Commission E Monographs 1998).

Klinik Güvenlik Sınırları

Topikal olarak uzun süreli kullanımda bazı yan etkiler meydana gelirken oral kullanımda (40 ay) ise herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (Valkova ve ark. 2004, Leeuw ve ark. 2003, Hofer ve ark. 2001).

Eczanelerde Satılan Preparatlar

Avrupa: Carduben, Khellangan, Colomba N, Steno-loges N Tropfen, Kombine Preparat: Aesrutal S, Asthmakell N, Keldrin, Stenocrat ve Seda-Stenocrat Tropfen, Steno-Loges N Tropfen

Türkiye: Eczanelerde satılan preparatı bulunmamaktadır.

Çizelge 1.2. Dünyada *Ammi visnaga* türünün geleneksel kullanımı

Bölge	Kullanılan Kısım	Kullanım Amacı	Kaynak
İtalya, Tunus, Libya, Peru, Pakistan, Sudan Filistin, Mısır	Meyve Tohum	Üriner Sistem Enfeksiyonları	(Jaradat 2017)
Mısır	Meyve Tohum	Böbrek Taşlarını Düşürme	(Nirumand 2018)
İsrail	Meyve Tohum	Diyabet	(Sabry 2014)
Fas	Meyve Tohum	Diyabet Deri Hatalıkları Astım	(Daoudi 2012)
Eski Mısır	Meyve Tohum	Renal Kolik	(Pavela 2016)

Orta Doğu	Meyve Tohum	Üriner Sistem Ağrıları ve Böbrek Taşını Düşürme	(Pavela, 2016)
Pakistan	Meyve Tohum	Kolit, Tifo, Ağrı kesici, Gaz Giderici, Hazımsızlık	(Shah, 2016)
İran	Toprak Üstü Kısımları	Amnezi	(Abolhasanzade, 2018)

1.6 Ratlarda Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ratlarda yeterli uyanları oluşturabilmek için şiddeti belirlenebilen, non-invaziv özellikte ve tekrar üretilebilen bir uyarı uygulanmalıdır. Kullanılan bu uyanlar; elektriksel uyarı, mekanik uyarı, kimyasal uyarı ve termal uyarı'dır.

Termal uyarıda ağrı eşiği oluşuncaya kadar deri üzerinde ısı artırımını yapılmalıdır. Deri üzerindeki etkileşim bir takım parametrelere bağlıdır. Bunlar;

- a. Derinin radyasyon özelliği; bunlar geçirme, absorpsiyon ve yansıtımadır.
- b. Derinin iletme özelliği
- c. Derinin başlangıç ısısı

d. Derinin belirlenen bir bölgesine verilen enerji miktarı; bu enerji miktarı hem enerji kaynağının gücüne ve de enerjinin verilme süresine bağlıdır.

Ratlarda kullanılan akut ağrı ölçüm yöntemleri aşağıdaki şekilde sınıflandırmak mümkündür;

A. Termal uyarı kullanılan testler

- a. Tail – Flick Testi
- b. Hot Plate Testi

c. Pençe Çekme Testi

d. Soğuk Uyarı Testi

B. Mekanik Uyarı Kullanılan Testler

C. Elektriksel Uyarı Kullanılan Testler

a. Kuyruğun Elektriksel Uyarılması

b. Diş Pulpasının Elektriksel Uyarılması

c. Ekstremitenin Elektriksel Uyarılması

şeklinde sınıflandırabiliriz.

Ratlarda kullanılan kronik ağrı ölçüm yöntemleri ise;

a. Intradermal Enjeksiyonlar; Formalin testi

b. İrritan ajanların intraperitoneal enjeksiyonu; Writhing testi

c. İçi boş organların uyarılması

1.7 Tezin Amacı

Ammi visnaga L. (diş otu) bitkisinin veteriner hekimlikte ve beşeri hekimlikte destekleyici olarak kullanımını yaygınlaştırarak bilinçli ve akılcı kullanılmaları halinde toplumsal sağlığın yararına olacağı ve ülke ekonomimize değer katacağı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; analjezik etken madde içeren *Ammi visnaga L.* (diş otu) bitkisinin, ratlarda deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Araç ve Gereçler

2.1.1 Kullanılan Deney Hayvanları

Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 01.11.2019 tarih ve 52 numaralı kararı ile onaylanan çalışmada 4-12 haftalık, ağırlıkları 150 ± 15 g arasında değişen 21 adet sağlıklı ergin erkek Wistar albino rat kullanıldı.

2.1.2 Bitki Materyali

Bu çalışmada Ankara İli'nde Tarım ve Orman Bakanlığına kayıtlı serbest piyasa şartlarında satılan *Ammi visnaga L.* bitkisi içeren hazır preparat kullanılmıştır.

2.1.3 Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü ve Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan Hassas Teraziler (Sartorius CPA26P,Almanya), Sıcak plak test cihazı, Tail-flick cihazı (UGO BASILE S.R.L. 37360, İtalya), Soxhlet cihazı (BÜCHI B-811, İsviçre), Rotary evaporatör (BÜCHI R-210, İsviçre), Etil alkol (BİOTEKNO, Türkiye), Metil alkol (BİOTEKNO, Türkiye), Distile su, Balon joje, Spatula, Kronometre, Steril enjektör (1, 2, 5, 10 ve 20 mL), Plastik eldiven, Doku takip cihazı (Shandon)'ndan yararlanıldı.

2.2 Yöntem

2.2.1. Grupların Belirlenmesi ve Deneysel Uygulama

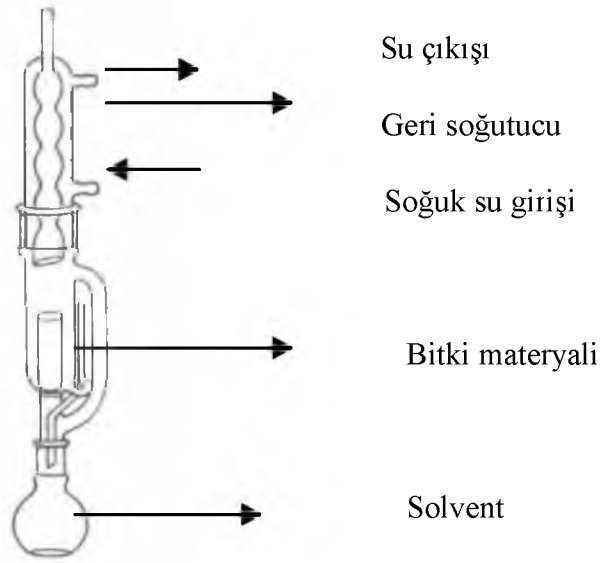
Ratlar adaptasyon süresince standart yiyecekleri kadar yem, içecekleri kadar su verildi. Adaptasyon süresi olarak 2 hafta belirlendikten sonra çalışmaya başlandı. Ratlar araştırma merkezinin sahip olduğu deney hayvanı barınma şartlarında (21 ± 2 °C, 50 ± 5 nem) 12 saatlik aydınlık, 12 saatlik karanlık döngüye sahip ortamda barındırıldı. Hayvanların yaşamsal faaliyetleri açısından refahı ve bakım koşulları uygun düzeyde sağlandı.

Ratlar; *Ammi visnaga*'nın etanol ile ekstraksiyonu (Grup I), *Ammi visnaga*'nın metanol ile ekstraksiyonu (Grup II) ve *Ammi visnaga*'nın saf su ile ekstraksiyonu (Grup III) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı ve her bir grup 7 (yedi) hayvandan oluşturuldu. Ekstratların 1000 ppm konsantrasyonunda hazırlanan çözeltileri deney hayvanlarına uygulanmadan önce, ekstraksiyonda kullanılan çözeltiler (etanol, metanol ve saf su) deney hayvanlarına steril enjektörlerle 1 ml olacak şekilde dermal olarak uygulandı. Uygulama sonrasında deney hayvanlarını 30 dk dinlendirdikten sonra hazırlanan ekstratlar (etanol, metanol ve saf su) yine aynı şekilde steril enjektörlerle 1 ml olacak şekilde dermal olarak deney hayvanlarına uygulandı, Tail flick ve Hot plate testlerindeki süreleri (saniye) kayıt edildi.

2.2.2 Ekstraksiyon İşlemleri

20 g *Ammi visnaga L.* tohumu hassas terazi de tartıldı ve Soxhlet cihazında ekstrakte edildi. Tartılan tohum süzgeç kağıdı ile hazırlanan kartuşun üzerine konularak Soxhlet cihazına yerleştirildi. 250 ml'lik bir balona 100 ml etanol ilave edilerek ısıtıcı üzerinde 20 kademe ayarında 5 döngülü olacak şekilde ekstrakte edildi. Rotary evaporatör de etanol ekstretesi 60 C' sıcaklıkta derişiklendirildi ve 58 mg ekstrat elde edildi, kullanılıncaya kadar buzdolabında saklandı. Yine aynı Soxhlet cihazında 250 ml'lik bir balona 100 m metanol ilave edilerek ısıtıcı üzerinde 20 kademe ayarında 5 döngülü olacak şekilde ekstrakte edildikten sonra rotary evaporatör cihazında metanol

ekstretesi 60 °C' sıcaklıkta derişiklendirildi ve 47 mg ekstrat elde edildi, kullanılıncaya kadar buzdolabında saklandı. Son olarak Soxhlet cihazına 250 ml'lik bir balona 100 ml distile su ilave edilerek ısıtıcı üzerinde 20 kademe ayarında 5 dögülu olacak şekilde ekstrakte edildikten sonra rotary evaporatör cihazında distile su ekstretesi 60 °C' sıcaklıkta derişiklendirildi ve 80 mg ekstrat elde edildi, kullanılıncaya kadar buzdolabında muhafaza edildi (Erkan 2008).



şekil 2.1. Soxhlet cihazı çalışma prensibi (Erkan 2008)

Radyan ısı kullanılan Tali-Flick testi: Bu testi Hardy ve ark, ilk defa 1940 yılında insanlar üzerinde denemişlerdir. Daha sonra bu testi D'Amour ve Smith 1941 yılında hayvanın kuyruğuna termal radyasyon uygulaması ve buna bağlı olarak hayvanın şiddetli şekilde kuyruğunu çekmesi olarak ifade etmişlerdir.

Tail-Flick süresi, hayvanın ısıya bağlı olarak hissedeceği ağrı neticesinde hayvanın kuyruğunu çekmesi olayına kadar geçen reaksiyon süresi olarak tarif edilir. Kuyruğun çekilmesine bağlı olarak ışık kaynağı ve süre durur. Reaksiyon süresinin uzaması analjezik etki olarak tanımlanmaktadır. Kuyruğun 20 sn den fazla ışık kaynağına maruz kalması, ciltte oluşabilecek yanık sebebiyle tavsiye edilmemektedir. Tail-Flick testi, spinobulbo-spinal nöral yapıların katıldığı kompleks bir reflekstir (Balkaya 2007).

Bu çalışmada, hayvanın kuyruğunun belirli bir noktasına radyan ısı uygulanmıştır. Uyguladığımız bu ısı kuyruğun yaklaşık 2 cm proksimal bölümüne uygulanmış olup, hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çektiği izlenmiştir. Uygulamanın başladığı andan itibaren hayvanın kuyruğunu radyan ısı uygulanan noktadan çektiği süre sn cinsinden tespit edilmiştir.

farklı şekilde gözlemleneceğinden hangi davranışı ağrı olarak kabul edileceği konusunda değerlendirilmesi bakımından zor bir yöntemdir. Hayvanın genelde yüzeye konulduktan sonra vermiş olduğu reaksiyon süresi 5 ile 20 sn arasında değişkenlik göstermektedir. Bu testin 30 sn'den fazla uygulanması doku hasarına yol açacağından tavsiye edilmemektedir (Ocak 2014).

Bu çalışmada, Hot-Plate cihazının yüzeyi 50°C sabit sıcaklıkta tutulduktan sonra hayvanın hareketlerine engel olunmayacak şekilde yüzeye bırakılarak, hayvanda oluşan ayaklarını yalama, çekme ve sıçrama şeklindeki tepkileri gözlemlenmiştir. Uygulamanın başladığı andan itibaren hayvanın vermiş olduğu tepkilere kadar ki olan süre sn cinsinden tespit edilmiştir.

2.3. İstatistiksel Hesaplamalar

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistic 20 paket programından yararlanıldı. Veriler, aritmetik ortalama±standart sapma, en üst-en alt değerler şeklinde ifade edildi. Grupların normal dağılıp dağılmadığına bakılıp gruplar kendi içinde ekstraktların uygulanmasından önce ve sonrasındaki elde edilen veriler arasındaki farklar “Paired sample t test” uygulandı. Gruplar arasında gözlenen farklılığın önemi için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulandı ve gruplar arasındaki farklılıkların önemliliği Duncan testi ile tespit edildi. $P<0.05$ önemli kabul edildi.

3.BULGULAR

Yapılan bu çalışmada, *Ammi visnaga L.* bitkisinin farklı çözücüler (etanol, metanol, saf su) kullanılarak hazırlanan 3 farklı ekstresinin, oluşturulan gruplardaki deney hayvanlarına ayrı ayrı uygulanarak etkileri gözlemlenmiştir.

Bitkinin etanol, metanol ve saf su ile oluşturulan ekstraktının deney hayvanı gruplarındaki etkileri tail flick testi ve hot plate testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu incelemelerde deney hayvanlarına bitki ekstraktı uygulamasının sonrasında ağrıyı hissetme sürelerine bakılmıştır.

3.1 *Ammi visnaga L.* Bitkisinin Etanol, Metanol ve Saf Su İle Ekstraksiyonunun Tail Flick Testi Sonuçları

Ammi visnaga L. bitkisinin etanol ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.1’ de verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.1. *Ammi visnaga L.* bitkisinin etanol ekstraktının tail flick testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Tail Flick (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Tail Flick (Saniye)
1	150,8	6,9	7,9
2	153,1	6,5	9,5
3	156,5	6,7	7,1
4	152,8	2,4	3,9
5	154,8	6,1	7,4
6	145,9	6,1	8,4
7	164,4	9,7	10,9

Ammi visnaga L. bitkisinin metanol ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.2’ de verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.2. *Ammi visnaga L.* bitkisinin metanol ekstraktının tail flick testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Tail Flick (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Tail Flick (Saniye)
1	164,5	5,9	9,8
2	159,2	5,3	8,8
3	158,9	6,9	8,6
4	149,7	5,9	7,9
5	145,8	9,6	13,9
6	148,4	8,9	10,7
7	142,7	6,8	8,4

Ammi visnaga L. bitkisinin saf su ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.3’ de verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.3. *Ammi visnaga L.* bitkisinin saf su ekstraktının tail flick testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Tail Flick (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Tail Flick (Saniye)
1	151,5	6,9	10,1
2	154,2	7,3	17,4
3	150,1	15,5	17,6
4	158,5	9,5	12,9
5	162,5	3,6	4,5
6	161,7	4,3	5,8
7	156,2	11,2	18,4

3.2 *Ammi visnaga L.* Bitkisinin Etanol, Metanol ve Saf Su İle Ekstraksiyonunun Hot Plate Testinde Sonuçları

Ammi visnaga L. bitkisinin etanol ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.4’ de verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.4. *Ammi visnaga L.* bitkisinin etanol ekstraktının hot plate testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Hot Plate (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Hot Plate (Saniye)
1	150,8	14,2	16,4
2	153,1	17,6	22,6
3	156,5	21,4	27,5
4	152,8	15,3	21,8
5	154,8	9,8	14,6
6	145,9	13,5	19,9
7	164,4	18,2	31,4

Ammi visnaga L. bitkisinin metanol ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.5’ de verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.5. *Ammi visnaga L.* bitkisinin metanol ekstraktının hot plate testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Hot Plate (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Hot Plate (Saniye)
1	164,5	12,3	16,8
2	159,2	15,3	19,8
3	158,9	15,2	22,8
4	149,7	12,5	16,7
5	145,8	12,6	16,9
6	148,4	14,7	18,7
7	142,7	15,5	19,3

Ammi visnaga L. bitkisinin saf su ile ekstraksiyonundan hazırlanan ekstraktın deney hayvanlarındaki uygulama sonrası sonuçları Çizelge 3.6’ da verilmiştir. Deney hayvanlarındaki bireysel duyarlılık göz önüne alınarak, bitki uygulama sonrası hayvanların ağrıyı hissetme sürelerinin arttığı ve bireysel olarak değişken olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.6. *Ammi visnaga L.* bitkisinin saf su ekstraktının hot plate testi sonuçları

GRUP (Rat/Erkek)	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Hot Plate (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Hot Plate (Saniye)
1	151,5	33,9	38,6
2	154,2	8,1	17,6
3	150,1	15,7	20,7
4	158,5	7,8	15,4
5	162,5	9,2	12,8
6	161,7	12,8	20,7
7	156,2	12,1	25,8

Ammi visnaga L. bitkisinin tail flick testi sonunda ratlardaki etkisi Çizelge 3.7’ de verilmiştir. Buna göre; etanol, metanol ve saf su ile hazırlanan *Ammi visnaga L.* bitkisinin ekstraktlarının uygulama sonrasındaki sürelerinde uygulama öncesi sürelerine göre önemli ($p<0,05$) bir artış görüldü.

Çizelge 3.7. *Ammi visnaga L.* bitkisinin tail flick testi sonunda ratlardaki etkisi (Ortalama±standart sapma, en alt-en üst)

Gruplar	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Tail Flick (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Tail Flick (Saniye)
Etanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	154,04 ± 5,67 (145,9-164,4)	6,34 ± 2,13 (2,4- 9,7)	7,87 ± 2,18* (3,9- 10,9)
Metanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	152,74 ± 8,11 (142,7- 164,5)	7,04 ± 1,61 (5,3- 9,6)	9,72 ± 2,06* (7,9- 13,9)
Saf Su Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	156,38 ± 4,80 (150,1- 162,5)	8,32 ± 4,13 (3,6- 15,5)	12,38 ± 5,76* (4,5- 18,4)

Not: Aynı satırda yıldız işareti (*) ile gösterilen gruplar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p<0,05$).

Ammi visnaga L. bitkisinin hot plate testi sonunda ratlardaki etkisi Çizelge 3.8’ de verilmiştir. Buna göre; etanol, metanol ve saf su ile hazırlanan *Ammi visnaga L.*

bitkisinin ekstraktlarının uygulama sonrasındaki sürelerinde uygulama öncesi sürelerine göre önemli ($p<0,05$) bir artış görüldü.

Çizelge 3.8. *Ammi visnaga L.* bitkisinin hot plate testi sonunda ratlardaki etkisi (Ortalama±standart sapma, en alt-en üst)

Gruplar	Canlı Ağırlık (Gram)	Ekstrakt Uygulama Öncesi Hot Plate (Saniye)	Ekstrakt Uygulama Sonrası Hot Plate (Saniye)
Etanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	154,04 ± 5,67 (145,9-164,4)	15,71 ± 3,75 (9,8-21,4)	22,02 ± 5,90* (14,6-31,4)
Metanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	152,74 ± 8,11 (142,7-164,5)	14,01 ± 1,47 (12,3-15,5)	18,71 ± 2,20* (16,7-22,8)
Saf Su Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	156,38 ± 4,8 (150,1-162,5)	14,22 ± 9,12 (7,8-33,9)	21,65 ± 8,56* (12,8-38,6)

Not: Aynı satırda yıldız işareti (*) ile gösterilen gruplar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.9. *Ammi visnaga L.* bitkisinin Ekstraksiyon sıvılarının uygulama öncesi ve sonrası arasındaki farklar (Ortalama±standart sapma, en alt-en üst)

Gruplar	Tail flick testi Fark (Saniye)	Hot plate testi Fark (Saniye)
Etanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	1,52 ± 0,86 ^a (0,40- 3,00)	6,31 ± 3,37 (2,20- 13,20)
Metanol Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	2,68 ± 1,16 ^{ab} (1,60- 4,30)	4,70 ± 1,30 (3,80- 7,60)
Saf Su Ekstraktı Uygulanan Grup (n=7)	4,05 ± 3,36 ^{bc} (0,9- 10,10)	7,42 ± 3,46 (3,60- 13,70)

Not: Aynı sütunda yıldız işareti (*) ile gösterilen gruplar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p<0,05$).

Tail flick testi ve Hot plate testi ile deneysel oluşturulan ağrı modellerinde *Ammi visnaga L.* bitkisinin etanol, metanol ve saf su ile hazırlanan ekstraktlarının uygulama öncesi ve uygulama sonrası elde edilen sürelerin arasındaki farklar Çizelge 3.9' da verilmiştir. Buna göre; Tail flick testinde etanol ekstraktı ile metanol ekstraktı arasında ve metanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında benzerlik görülürken ($p>0,05$), Etanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında istatistiksel önemli ($p<0,05$) bir fark görüldü. Aynı çözücülerin ekstraktlarının Hot plate testi sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli görülmedi ($p>0,05$). Bu sonuçlardan hazırlanan ekstraktlardan saf su ile hazırlanan ekstraktın Tail flick testinde en iyi sonucu verdiği tespit edilmiştir.

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlık tarihinin çok eski dönemlerinden bu yana hastalıkların tedavisinde ve hastalıklara karşı korunmada rol alan bitkilerle yapılan tedavi, modern tıbbın gelişmesine bağlı olarak önemini yitirmiştir. Fakat sentetik farmakolojik ajanların faydaları kadar zararları da göz önünde bulundurulardan oluşan yan etkilerin oldukça fazla oluşu insanları tekrardan geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı yöneltmiştir (Baytop 1999). Yapılan bu çalışma ile analjezik etken maddeleri içeren *Ammi visnaga L.* bitkisinin veteriner hekimlikte ve beşeri hekimlikte kullanımının yaygınlaştırarak bilinçli ve akılcı kullanılmaları halinde toplumsal sağlığın yararına olacağı ve ülke ekonomimize değer katacağı düşünülmektedir.

İlaç ve kozmetik ürünlerde kullanılan etken maddeler tarih boyunca bitkilerden elde edilen kimyasal bileşikler model alınarak geliştirilmiştir. Türkiye'deki flora, zenginlik ve çeşitlilik bakımından ele alınıp incelenmesi ve değerlendirilmesi gereken çok fazla materyale sahiptir. *Ammi visnaga* bunlardan biridir ve çok çeşitli bir kullanıma sahip olan *Umbelliferae* familyasının önemli üyelerinden birisidir (Güner ve ark. 2000).

Ammi visnaga'nın meyvelerindeki ana bileşenler olan visnagin ve khellin sayesinde *Umbelliferae* familyasına ait, antiinflamatuvar, antiviral, antidiyabetik ve nöroprotektif etkiye sahip bir üyesidir (Hashım ve ark. 2000).

Ammi visnaga L. bitkisinin meyveleri eski tarihlerden beri Doğu ülkelerinde karminatif ve diüretik olarak kullanılmaktadır. Bitkinin bileşiminde; khellin, visnagin, khellol dahil %2-4 furanokromonlar (γ-pironlar); visnadin ve samidin gibi %0,2-0,5 piranokumarinler yer alır. Ayrıca az miktarda furanokumarin ve kaempferol, kuersetin, isorhamnetin gibi flavonoidler; %0,02-0,03 uçucu yağ; %12-18 yağ asitleri ve %12-14 protein içermektedir. Bitkiden izole edilen maddelerden khellin, visnagin ve visnadinin önemli fizyolojik etkilere sahip olduğu farmakolojik çalışmalar sonucunda doğrulanmıştır. *Ammi visnaga L.* bitkisinin en önemli aktif bileşenlerinden biri olan khellin, başka hiçbir bitkide bulunmamaktadır. Khellinin en önemli aktivitesi düz kas hücrelerinde gevşeme olayını başlatmasıdır. Özellikle koroner kan damarları

üzerindeki genişletici etkisi kuvvetlidir. Khellin ve visnagin böbreklerde kalsiyum oksalat taşı oluşumunu ve taşların sebep olduğu böbrek hücrelerinde epitel hasarı engellemektedir. Ayrıca khellin, visnagin ve visnadin spazm giderici etkiye sahip bileşiklerdendir (Hashım ve ark. 2000).

Ammi visnaga L. bitkisi içerdği aktif maddeler nedeniyle birçok ülkenin farmakopesinde yer almakta olup; vitiligo, kalp-damar hastalıkları, nefrolitiaz, angina pectoris, astım tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde yoğunluk olarak yabani hayatta çok görülmekle birlikte kullanımı yönüyle değerlendirilmemektedir. Dolayısıyla da Türk farmakopesi'nde yer almamaktadır (Erkan 2008). Yapılan bu çalışmada *Ammi visnaga L.* bitkisinden 3 farklı yolla (etanol-metanol-saf su) elde ettiğimiz ekstratları, tail-flick ve hot-plate testlerini kullanarak deneysel olarak oluşturulan ağrı modellerinde eklem ağrılarının üzerine etkisi araştırılmış olup, olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Saltoğlu (2014) tarafından yapılan çalışmada visnadin, visnagin ve khellin etken bileşenlerinin kalsiyum kanal bloke edici olduğundan kardiyovasküler sistemde etkileri araştırılmıştır. Visnadin in-vitro çalışmalarda periferel ve koroner damarları dilate ettiği, koroner sirkülasyonu arttırdığı ve damar düz kaslarının kasılmasını inhibe ettiği belirlenmiştir. Visnagin periferel ve koroner vazodilatasyon aktivitesi göstermektedir ve damar düz kaslarının kontraktilesini nonspesifik olarak inhibe ettiğinden anjina pektoris tedavisinde kullanılması gerektiği ifade edilmiştir. Visnagin negatif inotropik ve kronotropik etkili olduğundan periferel vasküler direnci azaltmaya yardımcı olmaktadır. Khellin ve visnagin spazmı inhibe ederken, kalsiyum kanal bloke edici etkisini artırdığı tespit edilmiştir.

Duarte (1995) tarafından yapılan çalışmada bitkinin meyveleri koroner ve periferel damar genişletici etkisi sebebiyle çok eskiden beri antispazmodik olarak angina pectoris tedavisinde kullanıldığı vurgulanmıştır. Fakat bitkilerle yapılan tedavide (fitoterapi) kalp-damar rahatsızlıklarında da kullanılabilceği belirtilmiştir. Duarte (1995) tarafından yapılan başka bir çalışmada visnagin vasküler düz kas kontraktilesi üzerinde inhibitör etkisi kaydedilmiştir. Çalışmada $10^{-6}M-5 \times 10^{-5}M$ aralığındaki visnagin konsantrasyonu düşük hassasiyette olan klasik Ca^{+2} giriş blokörleri ile Ca^{+2} giriş yollarının kontraksiyonunu inhibe ettiği görülmüştür.

Bundan dolayı visnagin vazodilatör etkisi tipik Ca^{+2} kanal blokörleri şeklinde değildir. 5×10^{-5} konsantrasyondan yüksek olduğu konsantrasyonlarda damar düz kas kontraktilesinin nonspesifik olarak inhibisyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yabancı olarak yaygın bir şekilde yetişmekte fakat bu bitkiye ait çalışma yapılmadığından hiçbir şekilde değerlendirilememektedir.

Morliere (1988) tarafından yapılan çalışmada furanokromon yapısındaki maddelerden özellikle khellin, son yıllarda vitiligo gibi deri rahatsızlıklarının tedavisinde krem formülasyonunda ya da jelatin kapsül haline getirilerek kullanılmaktadır. Vitiligo hastalığının rutin tedavisinde kullanılan PUVA (psoralen+UVA) tedavisinden daha güvenilir olması klinik testlerle kanıtlandığından alternatif tedavi olarak önerilmektedir.

Rauwald ve ark. (1994) tarafından yapılan furanokromon yapısındaki visnagin ve khellin piranokumarin yapısındaki visnadin gibi spazm giderici etkisi araştırılarak spazm giderici aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hashım ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada 4 hafta süresince hayvanlara %3 glikolik asit verilerek artırılmış olan oksalat nefrolitiazis tedavisinde günlük olarak *Ammi visnaga* 500 mg/kg oral olarak verildiğinde böbrekte kalsiyum birikimini azaltarak böbrek taşlarının oluşumunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda *Ammi visnaga* bitkisinin profilaktik etkisi diüretik etkiye atfedilmiştir. Bir başka çalışmada su ile %1 $NH_4 Cl$ ve %0.75 etilen glikol verilerek artırılmış hiperokzalüri Sprague-Dawley cinsi erkek ratlarda 14 gün boyunca *Ammi visnaga* sulu ekstresi 125, 250, 500 mg/kg dozlarında oral olarak uygulanmıştır. İdrar pH değerinin artması ve kristal birikimi arasındaki ilişki değerlendirilerek bitkinin hiperokzalüri nedeniyle olan böbrek taşı oluşumuna karşı koruyucu olduğu kaydedilmiştir. Hashım ve ark. (2014) tarafından yapılan başka bir çalışmada *Ammi visnaga* tohumlarının sulu ekstresinin ve khellin ile visnagin bileşenlerinin rat böbreklerinde taş oluşumunda kristaller üzerine etkisi gözlemlenmiştir. Rat böbrekleri üzerinde yapılan histopatolojik inceleme sonucunda *Ammi visnaga* tohumlarının sulu ekstresinin, khellin ve visnagin bileşiklerinin kalsiyum oksalat kristali birikimini azalttığı belirlenmiştir. Khellin ve visnagin bileşenleri bitkinin sulu ekstresinin tersine

üriner sitrat ve okzalat atılımını etkilememekte ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiklerini ifade etmişlerdir.

Hashım ve ark. (2014) tarafından yapılan klinik bir çalışmada, 60 katılımcıya *Ammi visnaga* ve doğal güneşe maruziyetin kombine uygulanmasının ardından deri üzerinde %76,6 repigmentasyon olduğu kaydedilmiştir. Benzer çalışmada 28 vitiligo hastası olan gönüllüler *Ammi visnaga* ve ultraviole A radyasyonunun beraber kullanmasının ardından 100-200 tedavi alan katılımcıların %41’de %70 oranından daha fazla yeniden pigmentasyon belirlenmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada da vitiligo olan 36 katılımcıda topikal olarak *A. visnaga* jel ve UVA uygulanmasının ardından plasebo gruba kıyasla %66,6 oranında tedavi başarısı elde edildiği %86,1 ile repigmentasyon görüldüğünü belirtmişlerdir. Hashım ve ark. (2014) tarafından yapılan bir başka çalışmada 33 hastada lokal khellin ve UVA uygulanması ile sistemik psöralen ve UVA uygulanması yeniden pigmentasyon, tedavi süreci, prosedür sayısı, UVA doz ve yan etkisi bakımından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak tedavi süresi yeterli uzunlukta iken lokal khellin ve UVA etkili olarak yeniden pigmentasyonu vitiligo etkili alanda sistemik psöralen ve UVA tedavisi ile karşılaştırıldığında etkin bir şekilde artırdığı kaydetmişler.

Caruso ve ark. (2018) tarafından farklı bir uygulama olarak, prospektif ve randomize bir çalışmada premenopozal dönemde olan seksüel uyarılma bozukluğu olan kadınlar üzerinde vulvar visnadin spreyn etkililiği çalışılmıştır. Eşit gruplara ayrıldıktan sonra katılımcıların spreyi kullanmadan önceki bir ay süresince yaşadıkları cinsel ilişkileri ve spreylere kullandıkları sürece yaşadıkları cinsel ilişkileri kaydetmeleri istenmiştir. İlk grup katılımcıları spreyi istediğinde 30 gün uyguladıktan sonra arınma süresi geçince 30 gün boyunca günlük olarak uygulamaktadır. İkinci grup ise günlük olarak 30 gün uyguladıktan sonra arınma süresi geçince 30 gün boyunca günlük olarak uygulamaktadır. İstendiği zaman olan uygulamada klitoral bölgeye seksüel ilişki 15 dk. önce uygulanırken günlük uygulayan kişinin ise her gece uygulaması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmaya katılan 52 kişinin 7’si tedaviyi reddetmiştir ve 7’si ise seksüel istek bozukluğundan dolayı çalışmadan çıkarılmıştır. 25-40 yaş aralığındaki 38 katılımcı değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde ilk grupta seksüel aktivitenin aşama aşama iyileştiği kaydedilmiştir. İkinci grupta ise günlük kullanımdan istenildiğine geçildiğinde iyileşmekte olan durumun kötüleştiği

kaydedilmiştir. İkinci grupta istenildiğinde kullanılma durumunda seksüel aktivite sıklığının düşük olmasından dolayı vazokonjestif etki sağlanamamıştır. Günlük kullanımda vasküler genişlemenin istenildiğinde kullanım durumuna göre daha iyi olduğu kaydedilmiştir. Çalışmadan sonuç olarak spreyn kullanılmasından ziyade kullanılma sıklığı olduğu çıkarılmıştır ve istenildiği zaman yerine günlük kullanımının daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Kılıçarslan ve Coşkun (2012) tarafından yapılan araştırmaya göre kaydedilen bir vaka raporunda 52 yaşındaki erkek hasta Kellagon isimli ürünü 3 gün süresince kullandıktan sonra sağ yan kısmında ağrı şikâyeti ile acile başvurmuştur. Hastanın anamnezi alınınca yaklaşık 16 yıl önce böbrek taşı problemi yaşadığı, düzenli olarak üroloji kontrollerine gittiği kaydedilmiştir. Hastanın iddiasına göre sağ böbreğinde 5-16 mm boyut aralığında değişen çok sayıda taş olduğu için hasta 3 gün önce kellin etken maddesi içeren ürünü böbrek taşlarının düşürmek için kullanmaya başlamıştır. Muayene esnasında kostavertebral açıda duyarlılık ve idrar tahlilinde hematuri kaydedilmiştir. Hastanın renal fonksiyonları normal olarak kaydedilmiştir. Kontrast helikal bilgisayarlı tomografide hastanın sağ üreterinde 3-5 mm çap aralığında olan beş taş kaydedilmiştir. Hastanın ağrı açısından rahatlaması sağlandıktan sonra 3 gün içerisinde taşların kendiliğinden düştüğü kaydedilmiştir. Sonuçta, khellin içeren preparatın diüretik etkisinden kaynaklı olarak taşların düştüğü belirlenmiştir.

Hilmi ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, *A. visnaga* meyvesinden elde edilen sulu ve etanollü ekstraktların Brine shrimp metodu ile letalite üzerine etkisi ve DPPH radikalini süpürücü etkinlik metodu ile de antioksidan aktivitesi değerlendirilmiştir. Sulu ekstresinin serbest radikal süpürücü etkisi $IC_{50}=47 \mu\text{g}/\text{mL}$ iken etanollü ekstresinin serbest radikal süpürücü etkisi $IC_{50}=41 \mu\text{g}/\text{mL}$ olarak belirlenmiştir. Çalışmada yüksek antioksidan kapasite için $IC_{50}< IC_{50}<IC_{50}100 \mu\text{g}/\text{mL}$ veya $IC_{50} > 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ olarak aralıklar belirlenmiştir. Sulu ve etanollü hazırlanan örneklerin $IC_{50} < 50 \mu\text{g}/\text{mL}$ olduğu için yüksek antioksidan aktivitesinin olduğu kaydedilmiştir. Brine shrimp metodunda ise sulu ekstrede $IC_{50}=32.62 \mu\text{g}/\text{mL}$, etanollü ekstrede ise $IC_{50}=8.121 \mu\text{g}/\text{mL}$ olarak belirlenmiştir. Demir şelatlama değeri etanollü ekstrede aktif olmayıp, sulu ekstrede $\%2.5 \pm 0.03$ şeklinde belirlenmiştir.

Sabry ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, Hatay ilinden toplanan *A. visnaga* meyvelerinden izole edilen visnagin bileşiğinin, insan malign melanom hücre hattında (HT 144) sitotoksik aktivitesinin incelendiği bir çalışmada 12.5, 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlar standart ve görünür ışık uygulamalarında değerlendirilmiştir. Görünür ışık tedavisinde 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda hücrelerin %50'den fazlasının inhibe olduğu kaydedilmiştir. Standart MTT sitotoksikite testinde insan malign melanom hücre hattı üzerinde 100 µg/mL visnagin, %80.93 inhibitör aktivite gösterirken, aydınlatılmış MTT assay metodu ile insan malign melanom hücre hattı üzerinde 100 µg/mL konsantrasyonda visnagin, %63.19 inhibitör aktivite göstermektedir. Visnagin reaktif oksijen türlerinin intraselüler çoğalmasından dolayı apoptozisi artırmaktadır ve apoptotik etkisi HT 144 hücre hattına karşı %25.88 olarak kaydedilmiştir. Doza bağımlı olarak visnagin bu hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi olduğu kaydedilmiştir. TNF-α sekresyonunun üzerine etkili olmadığının saptandığı bu çalışma sonucunda visnagin malign melanom proliferasyonunu hücre içi oksidatif stresi artırarak ve proapoptotik yolağı aktive ederek inhibe ettiği kaydedilmiştir. 20 farklı lokasyondan toplanmış olan *A. visnaga* meyveleri ile yapılan bir çalışmada, hazırlanan sulu ekstraktların güçlü olarak *C. spicifer* misellerini %70.39, *A. niger*'i %54.6, *M. circinelloides*'i %38.3 ve *A.flavus*'u %42.23, *A. alternata*'ı ortalama olarak %22.71, *E. coli*'i ise %15.1 oranında inhibe ettiği kaydedilmiştir. Bitkinin sulu ekstresinin dermofitlere etkili olduğu kaydedilmiştir. Elde edilen sulu ekstrenin 4-25 °C'de 1 ay saklanması sonrasında mikروorganizmalara karşı etkisi %20 iken, taze hazırlanmış ekstresinin mikروorganizmalara karşı etkisi %70 olarak kaydedilmiştir. Saklama esnasında inhibitör komponentlerin bozunduğu kaydedilmiştir. Etil asetat, metanol ve n-butanol ile hazırlanan ekstraktların sulu ekstreye göre daha yüksek antifungal aktivitesi olduğu kaydedilmiştir.

Hashım ve ark. (2014) yapılan çalışmada, *A. visnaga* bitkisinin kelin ve visnagin bileşiklerinin, LLC-PK1 ve Madin-Darby-canine böbrek hücreleri kullanılarak böbrek epitel hasarı incelenmiştir. Bitki ve aktif bileşenlerinin hiperokzalüri nedeniyle olan taş oluşumuna karşı güçlü koruyucu etkili olduğu kaydedilmiştir. Bitkinin meyveleri ile yaptıkları bir başka çalışmada, %95 etanolü ekstresinin antibakteriyal aktivitesi olduğu ve çok düşük konsantrasyonda (1:40 dilüsyon ile) dahi *Mycobacterium tuberculosis* H37RVTMC 102 bakterisinin büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir.

Hashım ve ark. (2014) tarafından yapılan bir başka çalışmada in vitro ortamda bitkiden hazırlanan %50 asetonlu, %50 sulu ve %95 etanollü ekstrenin *Neurospora crassa* üzerinde fungal büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, *Ammi visnaga L.* bitkisi bulunduğumuz coğrafyada binlerce yıldır kullanıldığı kayıtlı olan, önemli tıbbi bitkilerimizden biridir. Türkiye’de yetişen iki *Ammi* türünden biri olan bu bitki, Akdeniz ikliminin görüldüğü alanlarda daha yaygın olarak ancak küçük popülasyonlarda doğal olarak yetişmektedir. *Ammi visnaga*’nın sadece meyveleri değil toprak üstü kısımları ve yaprakları da kullanılmakta olup, başlıca etken madde grupları olarak uçucu yağ, furanokromonlar (khellin ve visnagin), pıranokumarinler (visnadin) ve flavonoidler taşımaktadır. Farmakolojik çalışmalar genel olarak khellin, visnagin ve visnadin maddeleri ile bitkinin farklı yerlerinden hazırlanmış ekstreleri (uçucu yağ da dahil) üzerinde yapılmıştır. Bitki ekstresi antimikrobiyal, antienflamatuvar, antispazmodik, antidiyabetik ve nöroprotektif ve vazodilatör etkisi ile ön plana çıkmaktadır. Böbrek taşları için, astım tedavisinde, kardiyovasküler problemlerde, HDL-kolesterol seviyesini artırıcı olarak ve yaygın bir şekilde psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Uçucu yağının koroner hastalıklarda ve bronşiyal astımda kullanıldığı da kayıtlıdır. Klinik çalışmalar, deride rejenerasyon ve postmenapozal vulvovajinal atrofisi problemlerinde yapılmıştır. Her iki alanda da iyileşme kaydedildiği izlenmiştir.

Yapılan literatür taramalarına bakılacak olursa *Ammi visnaga L.* bitkisi içerdiği aktif bileşenlerden dolayı bir çok çalışmada ele alınmış ve de olumlu sonuçlar kayıt altına alınmıştır. Yapılan bu çalışmada, *Ammi visnaga L.* bitkisi ile ilgili olarak ratlarda oluşturulan deneysel ağrı modellerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan bu araştırma sonucunun olumlu etkileri gözlemlenmiş olup, *Ammi visnaga L.* bitkisinin araştırma kapsamının genişletilmesi yoluyla elde edilecek sonuçların toplum sağlığı yararına olacağını varsayılmaktadır. Diğer tarafından aşağıda ifade edildiği üzere bir takım etkilerinden dolayı ağrı kesici bitkiler olarak sınıflandırabileceğimiz bitkilere de bakılacak olursa, *Ammi visnaga L.* bitkisinin etkileriyle benzer özellikler taşıdığını söylemek mümkündür.

Bluementhal ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada *Aesculus hippocastanum L.* (At kestanesi) bitkisinin ana bileşeni olarak triterpen saponinlerden

(%3-10) ve terapötik olarak etkin bileşik kabul edilen essin maddesinden dolayı varis veya kronik venöz yetmezlikle karakterize 95 hastanın yer aldığı 20 günlük bir çalışmada iki günlük periyotlarla, oral 300 mg (50 mg essin) standardize at kestanenesi tohumu ekstresi uygulaması sonrasında ödem, kramp, ağrı, bacaklarda ağırlık hissi gibi semptomlarda önemli bir iyileşme gözleendiği bildirilmiştir. *Ammi visnaga L.* bitkisi ile ilgili yapılan bu çalışmada ise içerdiği aktif bileşenlerin essin gibi vazokonstrüktif potansiyele sahip olmasından dolayı mevcut çalışma ile benzer sonuçlar göstereceği düşünülmekte ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Randal ve ark. (2000) tarafından *Urtica dioica L.* (Isırganotu) bitkisinin romatizmal ağrıların tedavisindeki etkisini incelemek amacıyla 27 hasta üzerinde randomize çift körlü bir çalışma yapılmıştır. Bilek ya da başparmaklarında osteoartriti olan hastalara 1 hafta süreyle ağrı olan bölgeye ısırgan yaprakları uygulanmış olup, genel sağlık değerlendirmesi yapılarak ısırgan otunun osteoartrit durumlarındaki ağrı kesici etkisi doğrulanmıştır. Yapılan bu çalışmada *Ammi visnaga L.* bitkisindeki aktif bileşenlerden dolayı deneysel ağrı modellerinde oluşturduğumuz ağrıda etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Baytop (1999) tarafından *Syzygium aromaticum* (Karanfil) bitkisi üzerine Gaziantep'te yapılan çalışmada karanfil uçucu yağının kesme şeker üzerine 4 damla damlatılarak günde 3 defa tüketilmek suretiyle vücut ve zihin yorgunluklarında, diş ve baş ağrılarında etkisinin doğruluğunu araştırmıştır. Farklı bir çalışmada Takahimsa ve ark. (2004) karanfil ekstresinin insan koluna damlatılıp 1saat bekletildiğinde deriden salınan süperoksit miktarını azalttığını ve bu nedenle insan deri yaşlanmasının önlemede önemli olduğunu belirtmiştir. Yapılan bu çalışmalar incelendiğinde *Ammi visnaga L.* bitkisiyle ilgili yeni çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Sloman ve ark. (1989) tarafından *Melissa officinalis L.* (Oğulotu) bitkisinin yapraklarından hazırlanan %30'luk sulu alkollü ekstre farklı dozlarda ve intraperitoneal olarak farelere uygulandıktan sonra davranış testleri, uyku indükleme testi, uyku artırıcı testi kullanılarak ekstrenin sedasyon yapıcı etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, 25 mg/kg dozda yükselmelerde basamak çıkmalarda anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir. 3 ve 6 mg/kg olarak uygulanan dozda farelerde

uykunun indüklendiği, 6 ve 50 mg/kg dozlarda ise uykunun uzadığı görülmüştür. Mevcut çalışmada *Ammi visnaga L.* bitkisinin içermiş olduğu aktif bileşenlerin aktivitelerinden dolayı sedatif etkisine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut bu çalışma da; Tail Flick testinde etanol ekstraktı ile metanol ekstraktı arasında ve metanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında benzerlik görülürken ($p>0,05$), etanol ekstraktı ile saf su ekstraktı arasında istatistiksel önemli ($p<0,05$) bir fark görüldü. Etanol, metanol ve saf su ekstraktlarının Hot Plate testi sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli görülmedi ($p>0,05$). Saf su ile hazırlanan ekstraktın Tail Flick testinde en iyi sonucu verdiği tespit edildi. Hem Tail Flick testi hem de Hot Plate testinden elde edilen sonuçlardan *Ammi visnaga L.* bitkisinden hazırlanan ekstraktların ratlarda ağrıyı algılama süresini uzattığı sonucuna varılmıştır.

Yukarıda ifade edilen diğer bitkisel ağrı kesici bitkilerin etkilerine de bakılacak olursa ilaç kaynaklarının başında gelen bitkilerin insanları tedavi etmede ve hastalıktan korunma amaçlı kullanımıyla ilgili *Ammi visnaga L.* bitkisinin ülkemizde de değerlendirilmesi hem ekonomik hem de tıbbi açıdan önemlidir. Bitkinin ülkemizde yabani hayatta yetiştii düşünülecek olursa kaybolma tehlikesiyle karşı karşıyadır. Bu nedenle içindeki aktif maddelerin önemine binaen *Ammi visnaga L.* bitkisi ile daha detaylı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Dolayısıyla elde edilecek verilerle hayvan ve insan sağlığında kullanımına yönelik etkileri ortaya çıkarılabilecektir.

KAYNAKLAR

- ABOLHASANZADE Z (2018) Traditional neurotherapeutics approach and clinical evidence and molecular mechanisms. *Internatonal Journal of Molecular and protein extracts of some Moroccan medicinal plants. Toxicology and Industrial.*
- ANONİM A erişim tarihi 17.12.2019 <https://bilgio.net/dis-otu-nedir-kullanimi-faydalari-etkileri-ve-zararlari-nelerdir/>
- ANREP GV, BARSOUM GS, KENAWY MR (1949) Pharmacological Action of the Principles of *Ammi visnaga* J. Pharm. Pharmacol, 1.164-176.
- AYDIN O.N (2002) Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış, Adü Tıp Fakültesi Dergisi, 37-48.
- BALKAYA H (2007) Ratlarda Termal Ağrı Modelinde İntratekal Ropivakainin A Analjezik Etkilerine İntratekal Midazolamin Etkisi. Yüksekisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi
- BAYTOP T (1999) Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and Present), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- BAYTOP T (1999) Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul.
- BEYAZIT N (2001) *Ammi visnaga* (Lam.) bitkisinin kimyasal bileşiminin incelenmesi ve özel etkili kozmetik preparatlarının formülasyonu. Yüksekisans tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi.
- BİSSET NG (1994) Max Witchl’s Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, CRC Press, Bournemouth.
- BLUMENTHAL M, GOLDBERG A, BRINCKMANN J, (2000) Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs, İntegrative Medicine Communications, C-D Rom Edition, Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo, J. Am. Acad. Dermatol., 51, 383-90.contamination of *Ammi visnaga* seeds, antimicrobial activity of the plant seeds.
- BOMBARDELLI E, GUGLIELMINI G, MORAZZONI P, CURRI S, POLINELLI W (2004) Topical medicament containing compounds with vasokinetic activity for treatment of wounds and scars.
- CARUSO S, MAURO D, CARIOLA M, FAVA V, RAPISARDA AMC, CIANCI A (2018) Randomized crossover study investigating daily versus on-demand vulvar Visnadine spray in women affected by female sexual arousal disorder. *Gynecological Endocrinology*, 34 (2): 110-114.
- CONSTANZA PB, LUIS FOG, JAIRO CA, ROBERTO PS (1998) Evaluation of the scavenger activity for superoxide, peroxide and hydroxyl radicals of some

compounds isolated from Colombian medicinal plants, Rev. Colomb. Ciencias Quim-Farmacéuticas, 27, 41-47.

CORDERO CP, GOMEZ-GONZALEZ S, LEON-ACOSTA CJ, ARISTIZABAL A (2004) Cytotoxic activity of five compounds isolated from Colombian plants, Fitoterapia, 75, 225-227.

CYZGAN FC, FROHNE D, HÖLTZEL C, NAGELL A (1994) Herbals Drugs and hytopharmaceuticals, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Almanya.

D'AMOUR FE, SMİTH DL (1941) A method for determining loss of pain sensation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 72 (1), 74-79.

DAOUDİ A (2012) Screening of immunomodulatory activity of total.

DEMİREZER Ö (2011) Ffd Momografları Tedavide Kullanılan Bitkiler.

DEVOR M (2000) Sinir hasarıyla ilişkili ağrı mekanizmaları. Savaş Ciltevi, 30-9.

DUARTE J, P'EREZ VIZCA'INO F, TORRES A (1995) Vasodilator Effects of Visnagin in Isolated Rat Vascular Smooth Muscle, Europ. J. Pharm. 286(29),115-122.

DÜZEL V (2008) Hemşire ve Hastaların Postoperatif Ağrı Değerlendirmelerinin Karşılaştırılması (Danışman: Prof. Dr. Necdet AYTAÇ).

EDDOUKS M, MAGHTANI M, LEMHADRI A, OUAHIDI ML, JOUHAD H (2002) Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet), Journal of Ethnopharmacology, 82, 97-103.

EDDY NB, LEİMBACH D (1953) Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenylamines and dithienylbutylamines. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 107 (3), 385-393.

ERDİNE S (1987) Ağrı Nörofizyolojisi; Ağrı, Ed. Serdar Erdine, Nobel Kitapevi, İstanbul.

ERDİNE S (1995) Ağrının Taksonomisi Ağrı, 12 – 19.

ERDİNE S (2000) Ağrının Tarihçesi, Ağrı, İstanbul, 1. Baskı, Alemdar Ofset, 3-11.

ERDİNE S (2003) Ağrının Tanımı, Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı, 1-6.

ERDİNE S (2006) Ağrı Tedavisi El Kitabı, Güneş Tıp Yayınları.

ERDİNE S (2007) Ağrı. İstanbul: Ağrı, 37–55.

ERDİNE S (2007) Ameliyat sonrası ağrı tedavisi.

ERKAN I (2008) *Ammi Visnaga* ve *Ammi Majus*'un Biyokimyasal Anaizi ve Papd-Per Yöntemi ile Polimorfizm ve Filogenetik İlişkisi, Yüksek Lisans Tezi.

- FAIN, PR, GOWAN K, LABERGE GS, ALKHATEEB A, STETLER GL (2003) Furanochromones and pyranocoumarins in drugs and *Ammi visnaga* fruits by combined solid-phase extraction high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 797, 305-309.
- GUYTON AC, HALL JE (2007) Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: WB.
- GOZARİU M, LE BARS D, CADDEN SW (2001) Animal Models of Nociception. P *Pharmacol Rev* 2001; 53:597-652.
- GÜNAYDIN K, ÜNAL G (1996) Melekotu Bitkisinin Uçucu Yağ ve Kumarin Bileşiklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- GÜNER A, ÖZHATAY N, EKİM T, BAŞER KHC (2000) Flora of Turkey and the East Aegean Islands.
- HASHIM S, JAN A, MARWAT KB, KHAN MA (2014) Phytochemistry and Medicinal Properties of *Ammi visnaga* (Apiaceae). *Pakistan Journal. Botany*, 46 (3): 861-867.
- HEARING RA, KING JP, ORTONNE E (1998) Vitiligo vulgaris, In *The Pigmentary* (New York: Oxford University Press), 513–551.
- HEYWOOD VH (1979) Flowering plants of the world, *Oxford University Press*, Oxford.
- HİLMİ Y, ABUSHAMA MF, ABDALGADİR H, KHALİD A, KHALİD H. (2014) A study of antioxidant activity, enzymatic inhibition and in vitro toxicity of selected traditional sudanese plants with anti-diabetic potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 14 149: 1-5.
- HOFER A, KERL H, WOLF P (2001) Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA, *Eur J. Dermatol.*, 11, 225-229.
- HÖLTZEL C, NAGEL A (2004) *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, Stuttgart, Almanya.
- JARADAT NA, ZAİD AN, AL-RAMAHI R, ALQUB MA, HUSSEIN F, HAMDAN Z, MUSTAFA M, QNEİBİ M, ALİ I (2017) Ethnopharmacological survey of medicinal plants practiced by traditional healers and herbalists for treatment of some urological diseases in the West Bank /Palestine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17 (255): 1-18.
- JAWAD AM, JAFFER HJ, AL-NAIB A, NAJI A (1988) Antimicrobial activity of sesquiterpene lactone and alkaloid fractions from Iraqi-plants, *Int. J. Crude Drug Res.*, 26 (4), 185-188.
- JOULE JA, SMITH GH (1980) *Heterocyclic Chemistry*, Second Edition, 165.167.
- KAYA S (2013) *Tıbbi Botanik ve Tıbbi Bitkiler*, Baskı 2.

- KAYAALOP O (2009) Yönünden Tıbbi Farmakoloji.12. Baskı, 837-870.
- KAYAALP O (2000) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2. cilt, 12. baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd.Sti, 79.
- KEATING GJ, O`KENNED R (1997).The chemistry and occurrence of coumarins, O`Kennedy & Thornes, 23-66.
- KHAN ZA, ASSIRI AM, AL-AFGHANI HMA, MAGHRABI TMA (2002) Inhibition of oxalate nephrolithiasis with *Ammi visnaga*. International Urology and Nephrology, 33, 605-608.
- KILICARSLAN I, COSKUN S (2012) Spontaneous stone passage: is it Ammi visnaga effect? Urological Research, 40: 799–800.
- KNUESEL O (2002) Arnica montana gel inosteoarthritis of the knee, An open, multicenter clinical trial, Advances in Therapy 19, 209-218.
- KOCAMAN G (1994) Ağrı-hemşirelik yaklaşımları. (1. Baskı), Saray Medikal Yayıncılık İzmir.
- LAMIRI A (2001) Insecticidal effects of essential oils against Hessian fly, Mayetiola destructor, Field Crops Research, 71, 9-15.
- LARISSA S, HOHMANN MSN, MANCHOPE MF, ZANİNELLİ TH, CASAGRANDE R (2018) NrF2 Modülasyonunun Klinik Öncesi ve Klinik Aşamalarda Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Etki Mekanizmasına Katkısı, 2018; 9: 1536.
- LERNER AB (1959) Vitiligo, *J. Invest Dermatol*, 32, 285-310.
- MABRY TJ, ULUBELEN AJ (1980) Chemistry and utilization of phenylpropanoids including flavonoids, coumarins and lignans, *J Agric Food Chem.*, 28. 188- 196.
- MAHMOUD ALE (1999) Inhibition of growth and aflatoxin biosynthesis of *aspergillus flavus* by extracts of some Egyptian plants, *Letters in Applied Microbiology*, 29, 334-336.
- MAJUMDAR PP, DAS SK, LI CC (1988) A genetic model for vitiligo. *Am. J. Hum. Genet.*, 43: 119-25.
- MAVANEH KF (2011) Antipirin/ 6-Süstitüe-3(2h)-Piridazinon Hibritlerinin Analjezik ve Antiinflamatuvar Etki Taramaları, (Danışman: Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu).
- MATERN U, LUER P, KREUSCH D (1999) Biosynthesis of coumarins, polyketides and other secondary metabolites including fatty acids and their derivatives, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, 623-637.
- MİLLS S, BONE K (2005) The essential Guide to Herbal Safety, Elsevier Limited, Pliladelphia. USA.
- MORLIERE P (1988) Phototherapeutic, Photobiologic and Photosensitizing Properties oh Khellin, *J. Of. Investigative Dermatology*, 90, 720-724.

- NİRUMAND MC, HAJİALYANI M, RAHİMİ R, FARZAEİ MH, ZİNGUE S, NABAVİ SM, BİSHAYEE A. (2018) Dietary plants for the prevention and management of kidney stones: preclinical and clinical evidence and molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (765): 1-24.
- NORDLUND JJ, ORTONNE JP, SYSTEM JJ, NORDLUND RE, BOISSY VJ, OGG GS, DUNDAR PR, ROMERO P(1998) High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo, *J. Exp Med*, 6, 1203-1208.
- OCAK UM (2014) Deneysel Ağrı Modellerinde Atorvastatinin Antinosiseptif Etkisi, Yülseklisans Tezi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ÖNAL A (2006) Algoloji. 1. Basım, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi.
- ÖZTÜRK Z (2014) İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti, *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 23(5), 201-205.
- PASARI, A. KHURANA, P. ANCHİ, M. ASLAM SAİFİ, S. ANNALDAS VE C. GODUGU (2019) Visnagin, akut pankreatiti Nrf2 / Nf κ B yolu yoluyla zayıflatır ve ilişkili çoklu organ işlev bozukluğunu ortadan kaldırır, *Biyotıp ve Farmakoterapi*, cilt 112, s. 108629.
- PAVELA R (2008) Larvicidal effects of various Euro-Asiatic plants against *Culex quinquefasciatus* say larvae, *Parasitol Res.*, 102,555-559
- PAVELA R (2016) Larvicidal activity of extracts from *Ammi visnaga* L. (Apiaceae) seeds against *Culex quinquefasciatus* Say. (Diptera: Culicidae).*Experimental Parasitology*, 165: 51-57.
- QNEİBİ M (2016) Ethnopharmacological survey of medicinal plants practiced by traditional Ethnopharmacology, *Experimental Parasitology*
- RANDALL C, RANDALL H, DOBBS F, HUTTON C, SANDERS H (2000) Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain.
- RAUWALD HW, BREHM O, ODENTHAL KP (1993) The Involvement of a Ca Channel Blocking Mode of Action in the Pharmacology of *Ammi visnaga* Fruits, *Planta Med*, 60, 101-105.
- SABRY A, ELI-SAİD AHM, ELI-ZAYAT SA, ABDEL-MOTALL FF, MAGRABYTA (2014) Fungal contamination of *Ammi visnaga* seeds, antimicrobial activity of the plant seeds secondary metabolites and detection of alkaloids and non-alkaloids compounds. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3 (2): 901- 914.
- SAEED MA, KHAN FZ, SATTAR A (1993) Studies on the contact dermatic properties of indigenous Pakistani medicinal plants.
- SAKAR MK, TANKER M (1991) Fitokimyasal analizler, tanım, miktar tayini ve izolasyon. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi yayınları No:67, 105.

- SALTOĞLU N (2014) Yeni Antimikrobiyaller. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, İstanbul.
- SATRANI B, FARAH A, FECHTAL M, TALBI M, BOUAMRANI, ML (2004) Chemical composition and antibacterial and antimycotic activity of the essential oil of *Ammi visnaga* (L.) Lam. from Morocco, *Acta Botanica Gallica*, 151(1), 65-71.
- SAYYAH M, SAROUKHANI G, PEİROVİ A (2003) Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* L. *Phytother res secondary metabolites and detection of alkaloids and non-alkaloids compounds*.
- SCHIMMER O, PIA R (1998) Inhibition of Metabolic Activation of the Promutagens, Benzoapyrene, 2-aminofluorene and 2-aminoanthracene by in *Salmonella Typhimurium*, *Mutagenesis*, 13(4), 385-389.
- SCHULZ V, HANSEL R, BLUEMENTHAL M, TYLER VE (2004) *Rational Phytotherapy; A Reference Guide for Physicians and Pharmacists*, Berlin, Almanya.
- SHAH SA, SHAH NA, ULLAH S, ALAM MM, BADSHAH H, MUMTAZ AS. (2016) Documenting the indigenous knowledge on medicinal flora from communities residing near Swat River (Suvastu) and in high mountainous areas in Swat-Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 182: 67.
- SLOMAN R, FLEURENTIN J, MORTIER F (1989) Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* L.
- SLOMAN R, ROSEN G, ROM M, SHIR Y (2005) Nurses' assessment of pain in surgical patients. *Journal of Advanced Nursing*, 125-132.
- TAKASHIMA S, YAMANE S, LIDA M (2004) *Kokai Tokkyo Koho* 7, Japonya.
- TALBERT J, BENNETT DC, SPRITZ RA (2003). A genome-wide screen for generalized vitiligo, confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci, *Am J. Hum. Genet.*, 72, 1560-1564
- TAN E (2006) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara Nöropatik Ağrı ve Tedavisi 8. Ulusal İç Hastalıklar Kongresi Antalya 13-17 Eylül.
- TAN M, KOÇ A, ZENGİN H (2008) Türkiye'nin Çayır ve Mera Bitkileri, T. C. Tarım ve Köyşleri Bakanlığı, Tarımsal Üretim ve Geliştirme Genel Müdürlüğü, Çayır, Mera, Yem Bitkileri ve Havza Geliştirme Daire Başkanlığı.
- TANKER N, TANKER M (1998) *Farmakognozi*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 65, Cilt: 2. sayfa 406-407.
- TEILLIER S (2006) *Apiaceae* [online], Universidad Central de Santiago de Chile, <http://www.chlorischile.cl/cursoonline/guia9/fig33y34.htm#esquema>
- TÜRKOĞLU M (1993) Ağrı tanımlaması ve ölçümü. *Ağrı ve Tedavisi*, Yapım Matbaacılık, İzmir, 19-28.
- VALKOVA S, TRASHLIEVA M, CHRISTOVA P (2004) Treatment of vitiligo.

- VARLIK (2005) Ağrıya Multidisipliner Yaklaşım, Hacettepe Tıp Dergisi, 11-128.
- WICHTL M(2003) Herbal drugs and phytopharmaceuticals, CRC Press, Würzburg, Almanya.
- YANIV Z, DAFNI A, FRIEDMAN J, PALEVITCH D (1987) Plants used for the treatment of diabetes in Israel, J. Ethnopharmacol, 19, 145-151.
- YAZICI H (1999) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu 14 Ocak 1999, İstanbul, s. 87-95.
- YAZICI H (1999) Nonsteroidal Antiinflamatuvar (NSAİ) İlaçlar ve "Lüsyen Hanım Sendromu". İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu 1999: 87-95.
- YEGÜL İ (1993) Ağrı ve tedavisi, Yapım Matbaacılık.
- YEGÜL İ (2008) Farelerde Dipirona Karşı Gelişen Analjezik Toleransta Nitrik Oksidin Rolü. Yüksek Lisans Tezi, Edirne, Trakya Üniversitesi.
- YILMAZ A (2006) Pain: Peripheral and Central Sensitization. 21.cilt 3. baskı, 105- 110.
- YÜCEL A (1997) Hasta kontrollü analjezi PCA. Ufuk Matbaacılık.
- ZGORKA G, DRAGAN T, GLOWNIAK K, BASIURA E (1998) Determination of Furanochromones and Pyranocoumarins in drugs and *Ammi visnaga* fruits by combined Solid-Phase Extraction-High Performance Liquid Chromatography and Thin-Layer Chromatography-High Performance Liquid Chromatography J. Of Chromatography A, 797, 305-309.

Özgeçmiş

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Kadir
Soyadı : YAZGAN
Doğum yeri ve tarihi : Daday / 13.05.1988
Uyruğu : TC
Medeni durum : Evli
E-mail : yazgan37tr@hotmail.com
İletişim : 312 310 99 94
Cep : 544 858 00 88

II. Eğitim : Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi

III. Ünvanlar : Veteriner Hekim

IV. Mesleki Deneyim : 8 yıl

V. Üye Olduğu Bilimsel Kurumlar : -

VI. Bilimsel İlgi Alanları : -

VII. Bilimsel Etkinlikler : -

Aldığı burslar : -

Projeler : -

Seminerler : Bitkisel Ağrı Kesiciler ve Etki Mekanizması - 2018 - Kırıkkale

Katıldığı Bilimsel Toplantılar : -

VIII. Diğer Bilgiler : -

Düzenlediği Bilimsel Faaliyetler : -

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası: -