

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

**LAVANDULA STOECHAS ESANSİYEL YAĞININ FARELERDEKİ  
AKUT TOKSİK ETKİLERİ VE EPİLEPTİK ETKİNİN  
ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ**

**Ecz. Utku TOPÇU**

**Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Yönetmeliğinin Farmakoloji Programı İçin Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Coşkun SILAN**

**DÜZCE  
2008**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne,**

Bu alışma j¼rimiz tarafından Farmakoloji Programında Y¼ksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<b>Tez Danışmanı</b>	<b>Yrd. Doç. Dr. Coşkun SILAN</b> <b>(D¼zce niversitesi)</b>	<b>(imza)</b>
<b>ye</b>	<b>Prof. Dr. Akçahan GEBDİREMEN</b> <b>(Abant İzzet Baysal niversitesi)</b>	<b>(imza)</b>
<b>ye</b>	<b>Yrd. Doç. Dr. Coşkun SILAN</b> <b>(D¼zce niversitesi)</b>	<b>(imza)</b>
<b>ye</b>	<b>Doç. Dr. Özge UZUN</b> <b>(D¼zce niversitesi)</b>	<b>(imza)</b>

ONAY:

Bu tez, Sağlık Bilimleri Enstit¼s¼ Y¼netim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Y¼netim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

**(İmza)**  
**Doç. Dr. Özlem YAVUZ**  
**Enstit¼ M¼d¼r¼**

## TEŐEKKÖR

Tezimi hazırlama aŐamasında beni yönlendiren yardım ve anlayıŐlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Coşkun SILAN'a, her konuda deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Özge UZUN'a, görüŐ ve önerilerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Akçahan GEBDİREMEN'e deneylerim sırasında yardımlarından ötürü AraÇ. Gör. Hanife RAHMANLAR'a, yardım ve manevi desteğini eksik etmeyen AraÇ. Gör. Nurhan PARLAK'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmam sırasında ilgi ve desteklerini gördüğüm tüm arkadaşlarıma, bugüne kadar her konuda beni destekleyen canım anneme, babama ve kardeŐime teşekkür ederim.

**Ecz. Utku TOPÇU**

## ÖZET

Bu çalışmanın ilk amacı *Lavandula stoechas* essansiyel yağının LD<sub>50</sub> dozunu belirlemektir. İkinci amacımız ise *Lavandula stoechas* epileptojenik etkilerini belirleyebilmektir.

LD<sub>50</sub> dozunu belirleyebilmek için her bir grup altı hayvan içerecek şekilde dokuz gruba ayrılan hayvanların ilk grubu kontrol grubu olarak ayrıldı; diğer gruplara ise sırasıyla 0,4ml/kg, 0,6ml/kg, 0,8ml/kg, 1,2ml/kg, 1,6ml/kg, 2,4ml/kg, 3,2ml/kg ve 4,8ml/kg dozlarında *Lavandula stoechas* yağı i.p. enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası davranış değişiklikleri, konvülsiyon, ölüm, koma gibi durumlar not edildi. Veriler ışığında propit analizi sonucu LD<sub>50</sub> dozu 1.88mg/kg olarak belirlenmiştir.

Epileptojenik etkisinin belirlenebilmesi için *Ls* essansiyel yağı ve antiepileptik ilaçlar ardışık olarak enjekte edildi. *Ls* dozu olarak LD<sub>50</sub> çalışmalarında tüm grubu nöbet geçiren fakat ölüme neden olmayan doz olan 0,6 ml/kg seçildi. Her bir grup on hayvan içerecek şekilde onüç gruba ayrılan hayvanların ilk grubu kontrol grubu olarak ayrıldı. Diğer gruplara önce *Ls* (0,6 ml/kg) 15 dk sonra ise antiepileptik ilaç i.p. olarak verildi. Antiepileptik ilaç olarak üçer farklı dozda diazepam (1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg), fenitoin (10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg), fenobarbital (10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg) ve Na-valproat (100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg) kullanıldı. Enjeksiyon sonrası davranış değişiklikleri, konvülsiyon, ölüm, koma gibi durumlar not edildi ve nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbetin başlama zamanı, nöbette kalış süreleri, ve nöbetten çıkış zamanı tespit edildi. Grup ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Diazepam ve fenobarbitalin farelerde gözlen konvülsiyon ve letaliteyi belirgin bir şekilde önlemiştir.

Sonuç olarak *Lavandula stoechas* esansiyel yağının LD<sub>50</sub> dozu 1.88mg/kg olarak belirlenmiştir ve prokonvülsan etkileri saptanmıştır. Bu etkilerden hidrodistilasyon yoluyla elde edilen yağda bulunan kamfor, kamfen ve tujen'in sorumlu olduğu düşünülmektedir.

*Lavandula stoechas* essansiyel yağı ile oluşan zehirlenmelerde ve bu zehirlenmeleri önlemede diazepam ve fenobarbital antidotal tedavi olarak düşünölebilir.

Anahtar kelimeler: *Lavandula stoechas*, prokonvölsan, kamfor, toksisite, esansiyel yağ

## ABSTRACT

The first aim of this study was to determine the LD<sub>50</sub> dose of *Lavandula stoechas* essential oil. The second aim of this study was to investigate ephileptojenic activities of the *Lavandula stoechas* essential oil.

To find the LD<sub>50</sub> dose, mice were divided into nine groups of six animals each. First group used as control group. And the other 8 groups were injected *Lavandula stoechas* essential oil i.p. respectively by the doses of 0.4ml/kg, 0.6ml/kg, 0.8ml/kg, 1.2ml/kg, 1.6ml/kg, 2.4ml/kg, 3.2ml/kg and 4.8ml/kg. After injections behavioral changes, convulsions, lethality and coma.etc. were observed. In the light of these findings LD<sub>50</sub> dose determined as 1,88 mg/kg by probite analyse.

To find the ephileptojenic activities of the essential oil we injected the oil and the antiophileptic drugs consicutively. We decided the *Ls* essential oil at the dose of 0.6 mg/kg which was caused convulsions but didn't kill the mice. At this part of the study, mice were divided into thirteen groups of ten animals each. First group used as control group. And the treated groups were given *Lavandula stoechas* essential oil i.p. 15 minutes before the administration of antiophileptic drugs. We used three diffrent doses of diazepam (1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg), fenitoin (10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg), fenobarbital (10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg) ve Na-valproat (100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg) as an antiophileptic drugs. After injections behavioral changes, convulsions, lethality and coma.etc. were observed. Starting time of changes which were observed before seizure, starting time of seizure, time of seizure and finishing time of seizure were determined. The statistical difference between the means of group and control was compared BY Mann-Whitney U test. Diazepam and fenobarbital have clearly prevented convulsions and lethality which were observed.

As a result: LD<sub>50</sub> dose of *Ls* determined as 1,88 mg/kg and proconvulsant effects were determined. Camphor, camphen and thujen which were existed in hydrodistillated oil could be responsible of these effects. Diazepam and fenobarbital

could be used as antidote at toxication with *Ls* essential oil and also used for preventing toxication caused by *Ls* ess oil.

Keywords: *Lavandula stoechas*, proconvulsant, champhor, toxicity, essential oil

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>	<u>No</u>
ONAY SAYFASI.....		iii
TEŞEKKÜR.....		iv
ÖZET.....		v
ABSTRACT.....		vii
İÇİNDEKİLER.....		ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....		xii
RESİMLER.....		xiii
ŞEKİLLER.....		xiv
TABLolar.....		xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....		1
2. GENEL BİLGİLER.....		2
2.1. <i>Lavandula stoechas</i> Hakkında Genel Bilgiler.....		2
2.2. Toksikite.....		16
2.2.1. Akut Toksikite ve Toksikite Testleri.....		19
2.2.2. Probit Analizi.....		23
2.2.3. SPSS for Windows 13 ile probit analizi .....		23
2.3. Epilepsi ve Antiepileptik İlaçlar.....		25
2.3.1. Epilepsi hakkında genel bilgi.....		25
2.3.2. Antiepileptik ilaçlar .....		30
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....		35
3.1 Deneysel Preparat.....		35
3.2. Deneyleerde Kullanılan Malzemeler.....		35
3.3. Deneyleerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....		35



3.5. Deney Protokolu.....	35
3.5.1. LD <sub>50</sub> dozunun belirlenmesi.....	35
3.5.2. <i>Lavandula stoechas</i> yağının ve anti epileptik ilaçların etkileşimlerinin belirlenmesi.....	36
3.6 Bulguların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz.....	37
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
4.1. LD <sub>50</sub> Dozunun Belirlenmesi İçin Yapılan Çalışmalar.....	<b>38</b>
4.2. Antiepileptikler ve <i>Ls.</i> ile yapılan çalışmalar.....	39
4.2.1. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının fareler üzerine etkisi.....	40
4.2.2. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (10mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	41
4.2.3. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (30mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	42
4.2.4. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (50mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	43
4.2.5. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (1mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	44
4.2.6. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (2 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	45
4.2.7. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (4 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	46
4.2.8. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (100 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	47
4.2.9. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (200 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	48
4.2.10. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (400 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	49
4.2.11. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenobarbitalin (10 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	50
4.2.12. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenobarbitalin (20 mg/kg)	

fareler üzerine etkisi.....	51
4.2.13. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenobarbitalin (50 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	52
4.2.14. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağı ve antiepileptik ilaç enjeksiyonu sonucu elde edilen toplu sonuçlar.....	53
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>60</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<i>Ls</i>	<i>Lavandula stoechas</i>
Ach	Asetilkolin
Al	Aliminyum
ARAS	Assaden Retiküler Aktive Edici Sistem
Ca	Kalsiyum
CF	Kronisite Faktörü
Cl	Klor
Dem	Demleme
Fe	Demir
GA	Güvenlik Aralığı
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GABA-T	Gama Amino Bütirik Asit Transaminaz
GC	Gaz Kromatografisi
HD	Hidrodistilasyon
i.p.	İntraperitonel
K	Potasyum
LC <sub>50</sub>	Letal Konsantrasyon %50 (Grubun %50sini öldüren doz)
LD <sub>50</sub>	Median Letal Doz
LF	Liyofilizasyon
Mg	Magnezyum
MLD	Minimum Letal Doz (En düşük öldüren doz)
MS	Kütle Spektrofotometresi
Na	Sodyum
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
P	Fosfor
S	Kükürt
SbCWE	Sub-kritik Ortamda Su Ekstraksiyonu
USE	Ultrasonik Yardımcılı Ekstraksiyon

## RESİMLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
2.1.1 <i>Ls</i> bitkisinin genel görünümü.....	3
2.1.2 <i>Ls</i> başağının görünümü.....	4
2.1.3. <i>Ls</i> çiçeklerinin genel görünümü.....	5

## ŞEKİLLER

### Sayfa No

Şekil 1 Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.....	34
---	----

## TABLULAR

<b>Tablo</b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
2.1.1 Lavandula cinsinin ait olduğu familya, takım, sınıf, Şube ve alem.....	2
2.1.2 Farklı <i>Lavandin</i> varyetelerinden elde edilen esansiyel yağın içerdiği bileşenlerin oranları .....	7
2.1.3. <i>Lavandula stoechas ssp. Stoechas</i> esansiyel yağının bileŐenlerinin yzdesi .....	9
2.1.4. Formzasyonunda kamfor içeren Tzrkiye’de ruhsatlı preparatlar.....	13
2.2.1. Hodge ve Sterner Skalasin gze toksisitenin derecelendirilmesi .....	21
2.3.1. Potansiyel Epileptojenik Mekanizmalar.....	27
2.3.2. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneğinin (Gzden Geçirilmiş) Epileptik Nzbet(lerin) Sınıflaması .....	28
2.3.3. Epilepsi Etiyolojisi .....	29
3.1. Deney protokolz.....	37
4.1.1. <i>Ls</i> esansiyel yağının Balb/c cinsi fareler zzerine etkisi.....	39
4.2.1. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının fareler zzerine etkisi.....	40
4.2.2. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (10mg/kg) fareler zzerine etkisi.....	41
4.2.3. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (30mg/kg) fareler zzerine etkisi.....	42
4.2.4. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (50mg/kg) fareler zzerine etkisi.....	43
4.2.5. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (1mg/kg) fareler zzerine etkisi.....	44
4.2.6. <i>Ls</i> . (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (2 mg/kg) fareler zzerine etkisi.....	45

4.2.7. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (4mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	46
4.2.8. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg). esansiyel yağının ve Na-Valproatın (100 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	47
4.2.9. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (200 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	48
4.2.10. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (400 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	49
4.2.11. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbitalin (10 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	50
4.2.12. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbitalin (20 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	52
4.2.13. <i>Ls.</i> (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbitalin (50 mg/kg) fareler üzerine etkisi.....	53
4.2.14. <i>Ls</i> ve antiepileptik ilaç enjeksiyonu sonucu elde edilen sonuçlar.....	54

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Lavandula stoechas* Lamiaceae familyasından önemli bir uçucu yağ bitkisidir. Özellikle Akdeniz kuşağında ılıman iklimlerde doğal olarak yetişen ve bazı ülkelerde yaygın olarak kültürü yapılan; çok yıllık, yarı çalimsı, hoş kokuya sahip bir bitkidir.

Yüzyıllar boyu geleneksel tıpta sıklıkla kullanılmıştır, günümüzde de kullanımları devam etmektedir. Geçmişte bitkinin toprak üstü kısımları aynen kullanılırken, günümüzde daha yaygın olarak farklı yöntemlerle elde edilen esansiyel yağları kullanılmaktadır.

Bitki fitoterapide sakinleştirici, yatıştırıcı, yara iyi edici, antispazmodik, epilepsi tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Nitekim bazı araştırmacılar *Lavandula stoechas*'ın antikonvülsan etkileri olabileceğini öne sürerek bunun üzerine bazı çalışmalar yapmışlardır (Dökmeci ve ark., 1994; Gilani ve ark., 2000). Bunların yanında da bitkinin konvülsan olabileceğini öne süren çalışmalarda bulunmaktadır (Cavanagh ve Wilkinson, 2002).

Tüm bunların yanında farklı etkilerinden bahsederken bitkiyle ilgili LD<sub>50</sub> çalışması bulunmamaktadır. Yine piyasada satılan ve kullanılan *Lavandula stoechas* yağıyla ilgili kullanım dozu ve etkileriyle ilgili net bilgiler ve standartlar da bilinmemektedir.

Bu eksikliklerden yola çıkarak çalışmamızda *Lavandula stoechas*'ın LD<sub>50</sub>'sini bularak toksik doz sınırlarını belirleyebilmeyi amaçladık.

LD<sub>50</sub> çalışmalarında *Lavandula stoechas* yağının konvülzan etkisi olabileceğini düşündük. LD<sub>50</sub> hesaplandıktan sonra çalışmalara bu yönde devam ettik.

Bitkinin konvülsan ya da antikonvülsan etkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Ve bu çalışmalarda bir takım antiepileptikler kullanılarak, *Lavandula stoechas* esansiyel yağının bu ilaçlar ile etkileşimlerini belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Lavandula stoechas* hakkında genel bilgi

*Lavandula stoechas* (karabaş otu) Lamiaceae (ballıbabagiller) familyasından çok değerli bir uçucu yağ bitkisidir. *Lavandula* cinsinin ait olduğu familya, takım, sınıf, şube ve alem tablo 2.1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.1 *Lavandula* cinsinin ait olduğu familya, takım, sınıf, şube ve alem

Alem	Plantae
Şube	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Lamiales
Familya	Lamiaceae
Cins	<i>Lavandula</i>

Kanarya Adalarından Akdeniz kıyılarına ve oradan Hindistan’a kadar uzanan bölgelerde yabani olarak yetişen bir bitkidir. 25 civarında lavanta türü bulunmaktadır. Dünyada en fazla Güney Avrupa’nın Akdeniz’e komşu olan ülkelerinde yayılış göstermektedir. Fransa, Bulgaristan, İtalya, Yunanistan, İngiltere, ABD ve Kuzey Afrika ülkelerinde yoğun olarak kültürü yapılmaktadır (Baydar, 2005).

*Lavandula* türleri 6 ana kategoriye ayrılır.

1. İngiliz lavantası (*Lavandula angustifolia*, *Lavandula officinalis*, *L. vera*)
2. Fransız lavantası (*Lavandula delphinensis*)
3. İspanyol lavantası (*Lavandula stoechas*) (Karabaş otu)
4. Spica lavanta (*Lavandula spica*)
5. Alman lavantası veya geniş yapraklı lavanta (*Lavandula latifolia*)
6. Lavandin (*Lavandula hibrita*: *L. officinalis* ve *L. latifolia* hibritidir) (*Lavandula x intermedia* olarak da adlandırılır.) (Baydar, 2005)

*Lavandula hibrita* İngiliz lavantasına göre daha düşük kalitededir fakat yüksek verimle uçucu yağ elde edilir. Lavanta ayrıca oluşturduğu taç yapısı ve yaydığı güzel koku nedeni ile önemli bir süs ve çit bitkisidir. Özellikle *Lavandula*

*phinensis* ve *Lavandula latifolia* türleri süs ve çit bitkileri olarak tercih edilmektedir. Türkiye'nin Batı ve Güney bölgelerinde sadece *Lavandula stoechas* ve *Lavandula cariensis* türlerine rastlanmaktadır (Baydar, 2005).



Resim 2.1.1 *Ls* bitkisinin genel görünümü

*Lavandula stoechas* da diğer *Lavandula* türlerinin özelliklerini taşır. Akdeniz kuşağında özellikle kalkerli alanlarda yayılış göstermekte, 70-80 cm kadar boylanabilen yarı çalimsı formda çok yıllık bir bitkidir. Yaşlandıkça alttan üste doğru odunlaşmaya başlayan, ortalama 50 cm, en fazla 1 metreye kadar boylan çok sayıda dalları vardır. Dallar üzerinde karşılıklı olarak 2-6 cm uzunlukta çok kısa saplı, grimsi yeşil renkte yapraklar bulunur. *Lavandula stoechas* yaprakları dar uzun, kenarları biraz alta doğru kıvrıktır (Baytop, 1999; Sanchez ve Peco, 2004; Baydar, 2005).

Çiçekler başak şeklindeki 15-20 cm uzunluğundaki sapların ucunda toplanmıştır. Her bir başakta ortalama 5 çiçek kümesi vardır. Her kümede de 5-15 adet çiçek bulunur. Çiçek kümeleri karşılıklı iki yaprak tarafından korunmaktadır. Çok kısa saplı olan lavanta çiçekleri; gri-mavi renkte, içi düz ve parlak, dışı tüylü olan 5 mm uzunluktaki çanak yapraklar tarafından sarılmıştır. Çanak yapraklar çiçeği boru gibi sararak uçta 4 adet küçük sivri dişle son bulmaktadır. *Lavandula stoechas* çiçekleri diğer türlerden farklı olarak biraz daha koyudur, siyahımsı mor

renklidir. Çiçekler dalların ucunda silindirik durumda toplanmıştır. Maviden viyoleye kadar değişen renklerde, taç yaprakların arasında 4 adet erkek organ yer alır. Korolla tüpünün altında nektar bezesi bulunur. Nektar salgıları, özellikle bal arıları için son derece caziptir. Çanak yaprağın dış kenarlarında çok sayıda küçük, sapları tek hücreli olan ve uçucu yağ depolayan drüze tüyleri yer alır. Lavanta tohumları 2 mm boyunda ve 1 mm genişliğindedir. Şekli uzunumsu-oval ve rengi parlak koyu kahverengidir. 1000 tane ağırlığı 1 gr'dan daha azdır (Baydar, 2005).



Resim 2.1.2 *Ls* başağının görünümü

*Lavandula stoechas* çiçek durumu sapının boyuna göre iki alt türe ayrılmaktadır.

1. *subsp. stoechas*: Çiçek durumunun sapı 0,5-2,5 cm, durumdan daha kısadır.
2. *subsp. carensis*: Çiçek durumunun sapı 5-20 cm, durumdan daha uzundur (Baytop, 1999).

Kireççe zengin, süzek ve pH'sı 5,8-8,3 olan kuru ve kalkerli toprakta çok iyi gelişme gösterebilmektedir. Aşırı nemli, taban suyu yüksek ve organik maddesi çok olan topraklarda daha az uçucu yağ üretmektedir. Akdeniz orijinli olduğu için sığa ve kurağa oldukça dayanıklıdır. Soğuga olan dayanıklılığı, kurağa olan dayanıklılığı kadar yüksek değildir. Kışı çok sert geçen bölgelerde bazen soğuk zararı olabilmektedir. Güneye bakan, hakim rüzgara kapalı, eğimli alanlarda soğuk zararı daha az olabilmektedir (Baydar, 2005).



Resim 2.1.3. *Ls* çiçeklerinin genel görünümü

Lavanta bitkisi hem generatif hem de vajeatif olarak üretilebilmektedir. Çok küçük olan lavanta tohumlarının çimlenmesi geç ve çıkışı güç olduğundan doğrudan tarlaya ekimi önerilmez. Doğrudan tarlaya tohum ekimi yerine, önce yastıklara veya harçla doldurulmuş kasalara tohum ekimi yapılmaktadır. Yastık harcı elenmiş toprak, yanmış küçük baş hayvan gübresi ve kum eşit oranda karıştırılarak hazırlanır. 15 m<sup>2</sup>'ye ekilen 40-50 g kadar tohum 1 da alanın tesis edilmesine yetecek kadar fide üretmektedir. Eğer kasım-aralık aylarında örtü altında oluşturulan yastıklara veya kasalara ekim yapılır ise, nisan başlarında tarlaya dikilecek büyüklükte fideler elde edilmiş olur (Baydar, 2005).

Lavanta türleri haziran-temmuz aylarında çiçeklenir. 12-15 cm uzunlukta olan çiçek başak sapsarı biçilerek hasat edilir. Yüksek uçucu yağ elde etmek için en uygun hasat zamanı çiçeklenme başlangıcıdır. Yapılan araştırmalarda, çiçeklenme başında yapılan hasatta %2.0, tam çiçeklenme döneminde yapılan hasatta %1.7 ve taç yapraklar döküldüğünde yapılan hasatta ise %1.1 oranında uçucu yağ elde edilir (Baydar, 2005).

Toplanan çiçek sapsarı gölge bir yere serilerek veya demetler haline getirildikten sonra asılarak kurutulur. Eğer kurutma odalarında veya kurutma dolaplarında kurutma yapılacak ise kurutma sıcaklığı 35°C'yi aşmamalıdır. Uçucu yağ elde edebilmek için kurutma şart değildir. Henüz yeni biçilmiş çiçek demetleri bir gün soldurulduktan sonra taze olarak damıtılabilir. Damıtma sonunda elde edilen uçucu yağlar Winchester mavi renkli şişelerde saklanır. En iyi kalite lavanta yağı bu şişelerde karanlık bir ortamda 3-4 yıl olgunlaştırılarak elde edilir (Baydar, 2005).

Esansiyel yağlar farklı aromatik bileşikler içeren karışımlardır. Yağ içeriği genetik olarak farklı olabileceği gibi, distilasyon aşamalarındaki farklılıkta yağ içeriğini etkileyebilir. Yağ genelde gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) veya gaz kromatografisi infrared forier transform (GC-IRFT) ile analiz edilir (Ristorcelli ve ark., 1998).

*Lavandula stoechas*'ın ekonomik olarak kullanılan kısmı çiçekleridir. Bu çiçekler *Flores Lavandulae* olarak tanımlanabilir. Lavanta çiçeklerinin en önemli etken maddesini renksiz ve hafif sarı renkte olan uçucu yağlar oluşturur. Lavanta çiçeklerinde uçucu yağ oranı %1-3 arasında değişmektedir. Kodekslere göre hakiki lavanta çiçeği en az %1 uçucu yağ içermelidir. Lavanta uçucu yağı bugün dünyada en fazla üretimi yapılan 15 uçucu yağdan birisidir (Baydar, 2005).

*Lavandula stoechas* bitkisinin toprak üstü kısımlarından su buharı distilasyonu ile uçucu yağ elde edilebilir (Baytop, 1999). Bir çalışmada *Lavandula stoechas* yaprağındaki esansiyel yağ clevenger tipi cihazda 3 saat hidrodistilasyon sonucu 2 ml'yağ elde edilmiştir. Distilasyodaki verim % 1,33 w/w'dir (Gören ve ark., 2002). Bir diğer çalışmada su buharı distilasyonu yöntemi kullanılmış 100-200 g taze bitki materyallerinden 2 saat süren distilasyon sonunda %0.1-0.75 oranında yağ elde edilmiştir (Ristorcelli ve ark., 1998). Yine bir başka çalışmada toplanan bitki materyalleri %70'lik metanol'de üç gün bekletilmiş ve süzölmüş, aynı materyal

üzerinde bu işlem üç kez tekrarlanmış ve elde edilen metanolik ekstrat rotavaporda uçurularak *Lavandula stoechas* yağı elde edilmiştir (Gilani ve ark., 2000). Çalışmalardan da görüldüğü gibi uçucu yağ eldesinde tercih edilen ilk yöntem su buharı distilasyonudur. Bu yöntem ile ortalama %0.1-1.7 verimle uçucu yağ elde edilebilmektedir (Ristorcelli ve ark., 1998; Gören ve ark., 2002; Baydar, 2005).

Tablo 2.1.2 Farklı *Lavandin* varyetelerinden elde edilen esansiyel yağın içerdiği bileşenlerin oranları(%) (Flores ve ark., 2005).

İçerik	<i>Lavandin super</i>	<i>Lavandin grosso</i>	<i>Lavandin abrial</i>
1,8-Sineol	4,3	9,3	61,5
Linalol	41,2	42,1	17,4
Linalil asetat	47,4	37,4	15,2
Kamfor	7,1	11,2	5,9

Yapılan analizlerde *Lavandula stoechas* ve *Lavandula lanata*'da yüksek oranda kamfora rastlanmıştır. *L. angustifolia*, *L. dentata* ve *L. pinata*'da kamfor oranı düşüktür. Bu düşük seviye karşısında yüksek oranda terpen ve seskiterpen içerirler. Bu içerik sonucu *L. angustifolia* parfümeri ve kozmetik alanlarında kullanılırlar. Yüksek kamfor içerikli bitkiler böcek kovucu ve diğer dezenfeksiyon gibi kozmetik dışı alanlarında kullanılırlar. Bu içerik farklılıkları farklı türlerin biyolojik aktiviteleri arasında da farklılıklar olmasını sağlarlar (Cavanagh ve Wilkinson, 2002).

Ayvalık Cunda Adası'nda Mayıs ayı içerisinde toplanan *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*'dan hidrodistilasyon (HD) ile elde edilen esansiyel yağın GC-MS ile analizi sonucu içerdiği maddeler araştırılmıştır. Sonuçta 42 adet bileşen saptanmıştır (Tablo 2.1.3). Bunlardan baskın olanlar; pulegon (%40.4), mentol (%18,09), menton (%12.57)'dir. (Gören ve ark., 2002).

Fransa Corsica'da nisan-mayıs aylarında toplanan 50 farklı *Lavandula stoechas* ssp. *Stoechas* örneklerinden HD ile elde edilen esansiyel yağ üzerinde GC-MS ile yapılan analiz sonucunda yağın bileşenleri incelenmiştir. Bunlardan 6 adet örneğin araştırma sonuçları Tablo 2.1.3.'te B,C,D,E,F ve G sütunlarında verilmiştir. Örneklerin incelenmesi sonucu elde edilen içeriklerin minimum miktarları I sütununda, maksimum miktarları ise J sütununda verilmiştir. Araştırma

sonunda farklı örneklerde fenkan ve kamfor oranları farklı olsa da baskın bileşikler olarak bulunmuştur (Ristorcelli ve ark., 1998).

Yapılan bir diğer çalışmada *Lavandula stoechas*'ın iki farklı ekstraksiyon yöntemi ile yağı elde edilmiştir. Kullanılan yöntemler clevenger cihazı kullanımı ile yapılan hidrodistilasyon (HD) işlemi ve demleme sonrası liyofilizleme (Dem-LF) işlemidir. Elde edilen ekstratlar GC-MS yöntemi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 2.1.3'gösterilmiştir. Tabloda gösterilen K sütunu HD yöntemi ile elde edilen ekstrat içeriğini, L sütunu ise Dem-LF yöntemi ile elde edilen ekstrat içeriğini göstermektedir (Umay, 2007).

Dob ve ark. (2006)'ları yaptıkları çalışmada hidrodistilasyon yöntemi kullanılarak elde edilen *Lavandula stoechas* esansiyel yağının bileşimini araştırmışlar. Bileşimdeki en yüksek oranlar: fenkan (31,6), kamfor (%22,4), p-simen (%6,5),  $\alpha$ -pinen (%1) olarak saptanmıştır. Yağ bileşimi Tablo 2.1.3'de gösterilmiştir.

Giray ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada *Lavandula stoechas* esansiyel yağını elde etmek için üç farklı yöntem kullanmışlardır. Bunlar hidrodistilasyon, Sub-critical su ekstraksiyonu (kritik ortamda su ekstraksiyonu) (SbCWE) ve ultrasound-asisted ekstraksiyonu (ultrasonik yardımcı ekstraksiyon) (USE) yöntemleridir. Bu yöntemlerle elde edilmiş yağlar GC-MS ile analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 2.1.3'de gösterilmektedir.

Yapılan çalışmada *Lavandula stoechas ssp. stoechas* köklerinden elde edilen kloroform ekstratında ki triterpener incelenmiş. Ekstratın ve içeriğinin bazı hücre membranları üzerinde büyümeyi inhibe ettiği saptanmış (Topçu ve ark. , 2001).

Tablo 2.1.3. *Lavandula stoechas* esansiyel yağının bileşenleri

Bileşik	A	B	C	D	E	F	G	I	J	K	L	M	N	O	P
1,8-sineol													4,38	7,67	3,06
1-formilmorfolin											1,97				
2,6,6-trimetil-1-sikloheksen-1-karboksaldehit	3,2														
3-karen	0,3	1,6		1,1	1,0	1,9			7,8	0,4					
3-Karen-10-ol													3,16	0,2	0,3
4-Terpineol													0,7	0,55	
$\alpha$ -kadinol										1,23	0,45				
Apiol											1,75				
Borneol	0,5										1,46				
Bornil asetat	0,1	0,6	0,7	3,0	3,1	2,9	1,8		5,7	1,51			0,31	1,68	1,97
<i>cis</i> -karveol	0,1														
<i>cis</i> -verbenol	0,2														
D-fenil alkol										0,33					
D-limonen	1,3	1,1	1,6	1,3	1,4	1,3	1,0		2,5	0,36	0,4				
Eikozanol											0,98				
Ekaliptol	3,9									0,11					
Epoxy linalool															
Fenil asetat										0,26					
Fenkan		75,5	49,2	49,1	40,4	32,7	14,9	14,9	75,5	30,48	15,16	31,6	26,93	32,03	34,23
Geranil-asetat											1,55				
Hotrenol											1,7				







$\alpha$ -terpineol											0,4								0,5	1,05	0,62						
$\alpha$ -tujen											0,1																
$\beta$ -fellandren											0,1																
$\beta$ -kadinen											0,1																
$\beta$ -karyofilen											0,1																
$\beta$ -pinen											3,2																
$\beta$ -simen											1,4								0,14	6,5							
$\beta$ -terpineol											2,3								0,1								
$\gamma$ -terpinen											0,4																

Tablo 2.1.3. devamı

A:Gören ve ark. 2002 (HD), B-J:Ristorcelli ve ark. 1998 (HD), K:Umay 2008 (HD), L:Umay 2007 (Dem-LF), M: Dob ve ark. 2006 (HD), N:Giray ve ark. 2008 (SbCWE), O: Giray ve ark. 2008 (HD), P: Giray ve ark. 2008 (USE)

*Lavandula stoechas*'ta baskın olarak bulunan bileşiklerden biri olan kamfor (ya da kafur) Türkiye ilaç piyasasında bir çok ruhsatlı ilaçta etken madde olarak kombine formülasyonlara eklenmiştir. Türkiye'de bakanlık tarafından ruhsatlı ve kamfor içeren preparatların listesi Tablo 2.1.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.1.4. Formülasyonunda kamfor içeren Türkiye'de ruhsatlı preparatlar.

Kullanıldığı Müstahzarlar	Üretici	Kamfor Miktarı
Mentolin Burun Tüpü	Mento Farma	300 mg
Şanlı Mentollü Yakı	Şanlı	14,37 mg
Mentolin Buğu	Mento Farma	40 mg/ml
Caladryl Krem	Pfizer	0,10%
Tuba Ayak Kremi	Kurtsan	1%
Caladryl Losyon	Pfizer	0,10%
Diyenil Losyon	Günsa Güney	0,10%
Kalmosan Losyon	Kurtsan	1%
Otacı Pastil Diyet Oka Mentol	Kurtsan	0,005 mg
Otacı Pastil Meyanbalı	Kurtsan	0,00
Otacı Pastil Oka Mentol	Kurtsan	0,00037%
Otacı Pastil Diyet Salvia	Kurtsan	0,0004%
Algo-Wax Simple	Lokman	5%
Algo-Wax Pomad	Lokman	6%
Antidot Pomad	Sistaş	8%
Capsalgine Pomad	Aroma	5%
Gelocaps Pomad	Biofarma	5%
Kataljin Merhem	Şanlı	5%
Mentimol Pomat	Olgunsoy	5%
Pulmex Pomad	Novartis	12,50%
Tiger Balm Beyaz Pomad	Abdi İbrahim	11%
Tiger Balm Kırmızı Pomad	Abdi İbrahim	11%
Vicks Vaporub Buharlaşan Merhem	Eczacıbaşı	5%
Vicks Vaporub Limon Buharlaşan Merhem	Eczacıbaşı	5%
Myo-oil	Berko	2 ml
Sh-206 Terapötik Şampuan	Assos	7,6 mg/ml

*Lavandula officinalis* çiçek ve yaprakları üzerinde yapılan araştırmada bitkide bulunan mineraller araştırılmıştır. Sonuç olarak baskın olarak sırasıyla şu mineraller bulunmuştur; potasyum (K)(17623 mg/kg), kalsiyum (Ca)(10622 mg/kg), magnezyum (Mg)(4596 mg/kg), fosfor (P)(1459 mg/ kg), sülfür (S)(1253 mg/kg), demir (Fe)(1229.2 mg/kg), aliminyum (Al)(1064 mg/kg)(Özcan, 2004).

Araştırmalardan da görüldüğü gibi aynı tür içerisinde bile yağ içeriklerinde değişiklikler gözlenmektedir. Bitkinin yetiştiği bölgeye, konuma, hava koşullarına, toplandığı tarihe v.b. bir çok parametreye göre içerikleri değişebilmektedir. Bu değişiklikler bitkilerin geleneksel tıpta veya günümüzdeki kullanımında ya da etkilerinde değişiklikler olmasına neden olmaktadır. Lavanta türleri arasındaki etki farklılıkları, uçucu yağlarının içeriklerinin farklılıklarından ötürü gelmektedir.

Lavanta türleri geleneksel tıpta sinir sistemi düzenleyici, sedatif, antidepresan, antikonvülsan, ağrı kesici, hücre yenileyici, antispazmolitik, gaz giderici, diüretik, antibakteriyel, antifungal, antiseptik, yara iyi edici, balgam söktürücü v.b. birçok hastalık tedavisinde kullanılmıştır (Baytop, 1999; Gilani ve ark., 2000; Cavanagh ve Wilkinson, 2002; Özcan, 2004; Baydar, 2005).

*Lavandula stoechas* çiçekleri de geçmişte önemli bir drog idi. Osmanlı İmparatorluğu döneminde Keşiş dağında bulunan *Lavandula stoechas*'ın kolera hastalığı tedavisinde kullanılması ve eczanelerde satılması ile ilgili 1848 tarihli padişah emri vardır (Baytop, 1999).

Günümüze lavanta esansiyel yağları yaygın olarak aroma terapi de ve masajlarda sakinleştirici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Cavanagh ve Wilkinson, 2002; Baydar, 2005; Wan-ki Lin ve ark., 2007).

Bir çok lavanta türünden elde edilen esansiyel yağda bulunan linalol ve linalil asetat masajdan sonra hızla emilir ve 19 dk'da plazma konsantrasyonuna ulaşır. Linalil asetatın narkotik, linalolün ise sedatif etkisi vardır. Lavanta türlerinin bu sakinleştirici etkileri geleneksel tıpta kullanılmıştır, uykuya dalmak için kurutulmuş lavanta türlerinden yapılan yastıklar kullanılmıştır (Cavanagh ve Wilkinson, 2002).

Kozmetikte ve parfümeride esans olarak kullanımı da yaygındır.

Lavantanın nörolojik aktivitesinin hücresel mekanizması bilinmemekle beraber lavantanın benzodiazepinler ile benzer etkileri olabileceği ve gamaaminobütirik asidin amigdala (GABA)'daki etkilerini arttırabileceği savunulmuştur (Tisseand, 1988). Bazı araştırmacılar ise *Ls* içinde bulunan linalolün asetilkolin (Ach) salıverilmesini ve nöromusküler kavşaktaki iyon kanallarını inhibe ettiğini bulmuşlardır (Re ve ark., 2000).

Karadağ ve ark. (1994)'ları *Lavandula stoechas*'ın çiçek ve yapraklarından elde edilen %50'lik etanol kullanılarak elde edilen ekstresini 0,001-0,1 mg dozlarda

kullanarak tavşan jejunumunun spontan motilitesini arttırmasına karşın, 0,3-5,0 mg'ının motilitenin azalmasına neden olduğu saptamışlardır. Bu etkinin papaverin tarafından antagonize edilmiş, atropin tarafından ise hafifçe azaltığı saptanmıştır. Ekstrenin 0,4-6,0 mg'ının izole tavşan kalbinde negatif inotrop ve kronotrop etkilerinin ortaya çıkmasına neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu etkinin dobutamin ve digoksin tarafından değiştirilmemesi,  $\beta$ -reseptörleri ve  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPaz'dan bağımsız olduğunu düşünmüşlerdir. Bunun sonucunda bitkinin negatif inotrop etkisi hariç, yüksek konsantrasyonlarda antispazmodik ve tonik olarak klinik önemi olduğunu iddia etmişlerdir (Karadağ ve ark., 1994).

Uzun ve ark. (2004)'nin çalışmalarında *Ls.*'in etanolik ve petroleterik ekstralarında antimikrobiyel etkiler gösterilmiştir.

Yapılan diğer bir çalışmada da *Lavandula angustifolia* esansiyal yağının insektisit ve dezenfektan etkisi olabileceği saptanmıştır. Bu etkiden ise yağın bileşiminde bulunan 1,8-sineol ve kamfor sorumlu tutulmuştur. (Rozman ve ark., 2007). Bu bileşikleri yüksek oranda bulunduran diğer *Labiata* türlerinin de aynı etkiyi göstermesi mümkündür.

Al-khatip ve ark. (1994)'nin yaptıkları çalışmada *Lavandula stoechas*'ın adjuvant artritin oluşumunu kolaylaştırdığı saptamışlar. Bunu antikör üretmeyen lenfositin artmasına bağlamışlardır. Sonuç olarak bitkinin lenfositte artış istendiği durumlarda yararlı olabileceğini savunmuşlardır.

Yapılan bir diğer çalışmada Erzurum yöresinden toplanan *Lavandula stoechas*'ın sulu ekstresinin güçlü antioksidan etkisinin olduğu saptanmıştır (Gülçin ve ark., 2004).

Dökmeci ve arkadaşları; farelerde beş yöntem ile oluşturulan konvülziyon üzerine *Lavandula stoechas* bitkisinin etkisi araştırmışlardır. Elektrik şoku, pentilentetrazol, penisilin,  $\text{Ca}^{2+}$  ve Bay K-8644 ile oluşturulan konvülziyon modelleri üzerine *Lavandula stoechas* etkilerini incelemişlerdir. Pentilentetrazol, penisilin ve  $\text{Ca}^{2+}$ 'un oluşturduğu konvülziyonda bitki ekstratı herhangi bir değişikliğe neden olmazken, elektrokonvülsif şokta elde edilen doz-yanıt eğrisini sağa kaydırıldığını ve Bay K-8644'dan önce verildiğinde ise konvülziyon davranışlarında azalma gözlemişlerdir. Veriler ışığında *Lavandula stoechas*'ın elektrokonvülsif şok'un tonik-klonik nöbetleri ve ölüm oranını diğer modellerle ile

karşılaştırıldığında göreceli olarak belirgin bir şekilde azalttığı ve bu gözlem nedeniyle, bitkinin grand mal tipi epilepside yararlı olabileceği düşünülmüştür.  $Ca^{2+}$  ile oluşturulan epilepsi nöbetlerinde paroksizmal depolarizasyona neden olmaktadır (Heinemann ve ark., 1977). Öte yandan çeşitli konvüziyon olaylarında, örneğin metilksantin (Neering ve ark., 1984), penisilin (Pumain ve ark., 1983) ve pentilentetrazol (Heinemann ve ark., 1977) konvüziyonlarında rol oynamaktadır. Dökmeci ve ark. (1994)'ların göre Bay K-8644 ve  $Ca^{2+}$  kanal açıcı bir ilaç olarak konvüziyona neden olmaktadır ve bu tip konvüziyonlarda Bay K-8644'nın seçici beyin  $Ca^{2+}$  kanalları (De Sarro ve ark., 1992), endojen adenozin (Stone, 1989) ve eksitator amino asit salımı (White ve ark., 1986) ile ilişkili olmasının olası olduğunu düşünmektedirler. Yaptıkları çalışmada *Lavandula stoechas*  $Ca^{2+}$  u etkilemeden, Bay K-8644 nöbetlerini yalnız nitelik olarak grooming'e dönüştürdüğünü, fenitoin ve karbamazepin L ve N tipi  $Ca^{2+}$  kanalları üzerine etkileri olmasına rağmen, Bay K-8644 konvüziyonunu etkilemediğini gözlemişlerdir. *Lavandula stoechas*'ın bu etkisinin fenitoin ve karbamazepine benzediğini saptamışlardır. Dökmeci ve ark. (1994)'larına göre bu durum sonucunda, *Lavandula stoechas*'ın, fenitoin ve karbamazepin'de olduğu gibi,  $Ca^{2+}$ -kalmomodulin ile stimüle edilen proseslerin üzerine hiçbir etkisi olmamaktadır. Çünkü bu mekanizma ve diğer  $Ca^{2+}$  aracılığıyla ortaya çıkan mekanizmaları etkileyen klonazepin, diazepam ve sodyum valproat, Bay K-8644 konvüziyonunu inhibe etmektedir (De Sarro ve ark. 1992). Penisilin,  $Ca^{2+}$  un yanı sıra GABA sistemini de etkileyerek konvüziyon oluşturur (Horn ve ark. 1993). Yaptıkları çalışmada *Lavandula stoechas*, penisilin ile oluşan konvüziyonu etkilemediği gözlemişler ve bu sonuç *Lavandula stoechas*'ın  $Ca^{2+}$  veya GABA üzerine etkisi olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. *Lavandula stoechas*'ın elektro konvülsif şok konvülsiyonunu diğer modellere göre daha fazla inhibe edebilmesi sonucu grand mal epilepsi nöbetlerinde yararlı olabileceğini düşünülmüştür (Dökmeci ve ark., 1994).

## 2.2. Toksikite

İnsanlar var olduğundan beri, doğada bulunan çeşitli zararlı maddelerin organizmalarına girmesiyle sağlıklarının bozulduğu bilinmektedir. İnsan sağlığını bozan mineral, bitkisel, hayvansal ya da sentez kaynaklı bu maddelere zehir adı

verilmektedir. Zehir ve toksik madde sözcükleri eş anlamlıdır. Tarihte ve günümüzde zehir, cinayet ve intiharlarda araç olarak kullanılmış hatta kürar, striknin, sarin ve hardal gazı v.b. gibi bazı zehirli maddeler savaşlarda bir tür silah olarak da kullanılmışlardır (Saygı, 2003).

Geniş anlamda herhangi bir yoldan, göreceli yüksek dozda bir ya da birçok kez ardışık olarak, ya da küçük dozlar şeklinde, uzun süre organizmaya girdiğinde anında ya da uzun dönemde, geçici veya kalıcı organizma bozuklukları oluşturan ve ölüme yol açabilen kimyasal maddelere toksik madde (zehir) adı verilir. 1573'te ünlü hekim Paracelcius'un "her şey zehir olabilir, zehir olmayan bir şey yoktur, bir şeyi zehir yapan sadece dozudur" sözü günümüzde de önemini yitirmemiştir (Saygı, 2003).

Toksikoloji zehir bilimidir. Kimyasal maddelerin canlı sistemler üzerindeki "zıt etkileri" (zararlı olan kimyasal ve fiziksel tüm etkileri kapsar) ile uğraşan bilim dalıdır. Kimyasal veya fiziksel bir etkenin neden olduğu biyolojik zarara, bu etkenlerin zarar verme kapasitesine ise toksisite denir (Dökmeçi, 2005).

Daha öncede belirtildiği gibi uygun yol ve dozda alınmayan her madde zehir etkisi yapabilir. "Toksisite" ya da "zehirlilik" hep ya da hiç tarzında ifade edilebilen bir özellik değildir. Hiçbir madde %100 toksiktir ya da değildir gibi bir ifade kullanılamaz. Uygun dozda ve uygun yolla temas edildiğinde her madde toksik olabilir. O halde kimyasal maddenin zararlılık derecesini tayin eden en önemli faktör "doz"dur. Bir maddenin toksik bir etki meydana getirmeksizin tedavi amacıyla bir defada verilebilen miktarı "maximum tedavi dozu" olarak tanımlanır. Ölüm meydana getirmeksizin toksik etkilere neden olan doz ise toksik dozdur. Bir defada öldüren doz ise "letal doz" olarak ifade edilir. Letal doz da farklı şekillerde anlamlandırılabilir. Bunlar Minimum letal doz (MLD) ve Median letal doz (LD<sub>50</sub>)'dur. Minimum letal doz (MLD) popülasyondaki canlı sayısında en az ölüm gözlenen doz olarak ifade edilir. LD<sub>50</sub> ise solunum yolu dışında diğer bütün yollarla organizmaya girerek etki gösteren katı veya sıvı haldeki kimyasal maddelerin, belirli koşullarda verildiklerinde hayvan popülasyonunun %50'sini öldüren dozudur (G.Şahin sözlü görüşme).

Toksisite tanımlarında "akut toksisite" ve "kronik toksisite" önem taşımaktadır. Akut toksisite; oral, topikal, inhalasyon veya enjeksiyon yoluyla tek



bir temas veya 24 saat ya da daha kısa süre içerisinde birden fazla temasla gözlenen toksisitedir. Kronik toksisite ise; günlük yaşamda çok düşük dozlarda, fakat yaşam boyu temas edilen kimyasal maddelerin uzun dönemde ortaya çıkan toksik etkileridir (G.Şahin sözlü görüşme).

Toksikoloji biliminde kullanılan diğer ifadeler ise “risk” ve “güvenlik”tir. Bir maddenin belirli koşullarda veya belirli ortamda zarar/hasar yapma olasılığı (sıklığı yada frekansı) bir diğer değişle bir tehlikenin gerçekleşmesi olasılığı risk olarak tanımlanır. Güvenlik ise bir maddenin belirli koşullarda veya belirli ortamda zarar/hasar yapmama olasılığıdır (G.Şahin sözlü görüşme).

Toksik maddelerle maruziyet sonucu ortaya çıkan toksik etki bir yapısal değişikliği şeklinde olabileceği gibi biyokimyasal lezyon şeklinde de olabilir. Ortaya çıkan etki geri dönüşlü olabileceği gibi hücre ölümü şeklinde de olabilir. Canlı hücreler üzerinde kimyasal değişikliklere bağlı önemli yapı ve fonksiyon değişikliklerinin saptanması ve yorumlanması amacıyla deneysel toksikolojik çalışmalar yapılır (Saygı, 2003).

Toksisite testleri planlanırken ortaya çıkan ürünlerin çözünübilirlik özellikleri ve toksik aktivite kazanıp kazanmadıklarının göz önüne alınması gerekir. Önemli toksik etkileri olan kimyasal maddeler, genellikle biyolojik sistemin sıvı fazında çözünübilirlik özellik taşırlar. Bu çözünübilirlik, o maddenin hücreler tarafından alınmasını sağlar. Her ne kadar biyolojik sistemlerin sıvı fazının büyük bir porsiyonunu su oluştursa da, bu sıvı faz içinde protein, yağ ve benzeri materyal ile pek çok inorganik iyonlar da bulunur. Bu nedenle hücre sıvısının yanında proteinler ve lipidler de kimyasal maddelerin taşınmasında önemli rol oynarlar. Gerçekten de, ilaçların çoğu zayıf organik baz veya asit özelliğinde olup, fizyolojik ortamdaki pH durumuna göre yağda veya suda çözünübilirlik (lipofil, hidrofil) özelliği taşırlar. Lipofilik maddelerin biyotransformasyonu sonucu ortaya çıkan ürünler ise, genelde ana moleküle göre daha hidrofilik özellik kazanırlar (Saygı, 2003).

Benzer metabolik yolağa sahip hücreler, maruz kaldığı kimyasal maddeden genellikle benzer şekilde etkilenirler. Bir kimyasal maddenin biyolojik etkisinin ortaya çıkabilmesi için, spesifik reseptör alanlarına fizikokimyasal reaksiyonlar ile bağlanabilmesi gerekir. Bu bağlanma özelliği, o maddenin moleküler yapısı ile ilişkilidir. Yapı aktivite ilişkisi diye adlandırılan bu kavrama göre kimyasal

maddelerin molekülleri üzerindeki minör değişiklikler biyolojik cevaplarda büyük farklılıklara veya moleküler benzerliklerin benzer etkiler ortaya çıkarmasına neden olabilir (Saygı, 2003).

Toksisite testleri, sadece kimyasal maddelerin canlı organizmalar üzerindeki zararlı etkilerini açıklamak için yapılmaz. Bu maddelerin toksik etkilerinin görülmeyeceği doz değerini saptamak için de yapılır. Eğer uzun süreli madde maruziyetine bağlı toksik etkiler araştırılacak olur ise, deneyin yapıldığı zaman periyodu içerisinde de aynı özellikte maddelerin ve koşulların uygulanması gerekmektedir. Beklenen toksik etkinin görölmesine yönelik testlerde, bu etkiyi oluşturduğu bilinen bir kimyasal maddenin, pozitif kontrol grubuna uygulanması ve deneyin sağlıklı işlediğinin test edilmesi gerekir. Tüm ilaçlar, tarımsal ve zirai amaçlı maddeler, temizlik maddeleri, bazı kozmetikler vs. kullanılmaya başlamadan önce toksisite testlerinden geçirilirler. Toksisite testleri test süresinin uzunluğuna göre sınıflandırılırlar (Saygı, 2003).

Bunlar;

1. Akut toksisite testleri,
2. Subakut toksisite testleri,
3. Subkronik toksisite testleri,
4. Kronik toksisite testleri,
5. Özel toksisite testleridir.

### **2.2.1. Akut toksisite ve akut toksisite testleri**

Bir kimyasal maddenin toksisite potansiyelini öğrenmek için akut toksisite testlerini yapmak zorunluluğu vardır. En yaygın kullanılan toksisite testi öldürücü doz (letalite) testidir. Bu testin amacı, bir kimyasal maddeye maruziyetin sonucu ortaya çıkabilecek toksik semptomları, beyin böbrek, karaciğer gibi belli bağlı organların etkileniş derecesi veya letalite değerini saptamaktır. Letal doz değeri, o maddenin ne kadar güvenli kullanılabileceğinin de bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Test genellikle fare veya sıçan gibi temini kolay, maliyeti ise düşük deney hayvanları üzerinde yapılır. Bu hayvanlardan alınacak sonuçlara göre, test kobay ya da tavşan üzerinde de tekrarlanabilir. Testte kullanılacak deney

hayvanlarının sağlıklı olmaları, test işlemlerinden önce laboratuvar ortamında fare ve sıçanların 1 hafta gözetim altında tutulması gerekir (Dökmeci, 2005).

Bir defada verildiğinde test grubundaki hayvanların %50'sini öldüren doza, o maddenin letal dozu (LD<sub>50</sub>) dendiğini belirtmiştik. Kimyasal maddelerin kısa süreli maruziyetine bağlı akut toksik etkilerini değerlendirmek açısından LD<sub>50</sub> değeri önemlidir. LD değeri verilirken kullanılan deney hayvanı ve maruziyet yolunun da belirlenmesi gerekmektedir. Örneğin evlerde kullanılan bir pestisid maddesi olan diklorvos'un sıçanlarda oral, dermal ve intraperitoneal LD<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 50, 75 ve 15 mg/kg'dır. Aynı maddenin oral LD<sub>50</sub> değerleri tavşan, güvercin, sıçan, fare, köpek ve domuzda sırasıyla 10, 23.7, 56, 61, 100 ve 157 mg/kg'dır (Dökmeci, 2005).

Bir maddenin LD<sub>50</sub> değeri ne kadar düşük ise insanlar için toksisitesi o denli büyük demektir (Dökmeci, 2005).

Deney gruplarında 1980'li yıllarda 80-100 hayvan kullanılırken günümüzde invitro tarama test sonuçları baz alınarak 6-10 sıçan veya tavşanın yeterli olacağı kabul edilmektedir. Bakırel ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada *Trifolium pretense*'nin LD<sub>50</sub> değerini saptayabilmek için 8 fareden oluşan 6 grup kullanmışlardır. Gruplara farklı dozlarda bitki ekstratı intraperitoneal (i.p.) olarak verilerek ölüm oranları ve zehirlenme semptomları gözlemlemişlerdir. Bunun gibi örneklerini çoğaltabileceğimiz bir çok çalışmada akut toksisite (LD<sub>50</sub>) testleri benzer yöntemle yapılmıştır (Hilaly ve ark., 2003; Witthawaskul ve ark., 2003; Baliga ve ark., 2004; Ramires ve ark., 2007).

Yeni geliştirilen ve oral LD<sub>50</sub> testine alternatif olarak önerilen metot "oral acute toxic class method" (ATC method) olarak adlandırılmaktadır. Her doz basamağı için üç hayvan kullanımını öneren bu yöntem henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır (Schlede ve ark., 2005).

Deneysel letalite verileri, potansiyel kemoterapötik ajanların taranmasında veya pestisidlerin etkinlik derecesinin tayininde, ilaçların tedavi indeksleri (TI=LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>), güvenlik aralığı (GA=LD<sub>1</sub>/ED<sub>99</sub>) ile kronisite faktörü (KF=Akut LD<sub>50</sub>/90 günlük LD<sub>50</sub>) hesaplamalarında kullanılmaktadır. Kimyasal maddelerin havadaki öldürücü doz değeri ise, letal konsantrasyon (LC<sub>50</sub>) ile ifade edilir ve belirli zaman periyodunda maruz bırakıldığında deney hayvanlarının %50'sini öldüren dozu

ifade eder. Belli bir zaman periyodunda, solunum yolu ile verildiğinde deney hayvanlarının yarısını öldüren madde miktarı ise LC<sub>50</sub> ile ifade edilir (Saygı, 2003).

Deney hayvanları ile yapılan akut toksisite testlerinden elde edilen sonuçlar her zaman güvenle kullanılabilir veriler olmamaktadır. Zira aynı maddenin bir türdeki LD<sub>50</sub> değeri başka bir türde on kat daha yüksek olabilmektedir. Örneğin metilfloroasetat'ın LD<sub>50</sub> değeri köpek için 0,15mg/kg, maymunda ise 11 mg/kg'dır. Bu farklılık birbirine çok yakın türler arasında da görülebilmektedir. Parasetamol'ün LD<sub>50</sub> değeri, fare ve hamster için 250-400 mg/kg, ölüm nedeni karaciğer harabiyeti iken, sıçanlarda 1000 mg/kg ve karaciğere etkisi yoktur. Tiyoüre'nin LD<sub>50</sub> değeri, Hopkins sıçanlarda 4 mg/kg, Norwegian sıçanlarda ise 1340 mg/kg'dır. Deney hayvanlarındaki tür farkının yanında yaş, cinsiyet, besin, sosyal ortam, sıcaklık ve nem gibi fiziksel ortamlarda LD<sub>50</sub> değerini değiştirebilmektedir. Sayılan bu faktörler nedeniyle laboratuvarlar arasında birbirinden 8-14 katı farklı sonuçlar alınabilmektedir. O nedenle, güvenlik faktörünün 1000 hatta 10000 olarak seçilmesi önerilmektedir. Kısaca LD<sub>50</sub> test sonuçlarının insanlarda akut zehirlenmelerin semptomlarının öngörülmesinde veya letal dozun saptanmasında kullanım güvenliği tartışmalıdır (Saygı, 2003).

Deney hayvanlarından elde edilen LD<sub>50</sub> ve LC<sub>50</sub> sonuçlarına göre, kimyasal maddeleri toksisite derecelerini ifade etmede yaygın olarak kullanılan skala Tabloda verilmiş olan "Hodge ve Sterner Skalası"dır (Saygı, 2003).

Tablo 2.2.1 Hodge ve Sterner Skalasına göre toksisitenin derecelendirilmesi

Toksosite derecesi	Oral LD <sub>50</sub> mg/kg (sıçan, tek doz)	İnhalasyon LC <sub>50</sub> ppm (sıçan, 4saat maruziyet)	Dermal LD <sub>50</sub> mg/kg (tavşan deriye tek uygulama)	İnsanlar için muhtemel öldürücü doz
Son derece toksik	<1	<10	<5	Bir damla
Şiddetli toksik	1-50	10-100	5-43	4 ml
Orta derece toksik	50-500	100-1000	44-340	30 ml
Az toksik	500-5000	1.000-10000	350-2810	600 ml
Pratik olarak toksik değil	5000-15.000	10000-10.0000	2810-22.590	1 litre
Rölatif olarak zararsız	>15.000	>100.000	>22.600	1 litre

Akut toksisite testine alınacak olan kimyasal maddenin doz aralığını belirlerken, az sayıda sıçan veya fare üzerinde maddenin molekül yapısına bakarak muhtemel yapı aktivite ilişkisinden veya önceki literatür verilerinden faydalanılarak, birbirinin logaritmik katlarında üç doz değeri seçilir. Deney grubu hayvanlara, kimyasal maddenin tek dozda, iki ayrı yoldan verilmesi ve bu yollardan birinin o maddenin insanların muhtemel maruz kalacağı yol olması önerilir. Kimyasal maddenin kullanım amacı topikal ise, deney hayvanı olarak tavşan seçilerek deri üzerindeki etkiler değerlendirilir. Akut toksisite testlerinde hayvanlarda ortaya çıkacak etkiler 24 saat süre ile gözlemlenir. Daha sonra gecikmiş toksik etkilerin ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak hayvanlar 14 gün boyunca izlenmeye devam edilir. Elde edilen veriler esas alınarak final denemeye geçilir. Bu aşamada her bir gruba aynı yaş, kilo ve cinsiyetten en az 10 deney hayvanı alınır. Aynı şekilde hayvanlar 1-14 gün boyunca gözlemlenir, ölen hayvanlar ve semptomlar düzenli olarak kaydedilir. Bu periyodun sonunda ölmemiş hayvanlar sakrifiye edilerek organları histopatolojik incelemeye tabi tutularak akut toksik etkilerin doku düzeylerinde değerlendirilmesi şartı sağlanır. Kimyasal maddenin LD<sub>50</sub> doz değerini saptamak için ise, bir önceki deneyde %10-90 mortaliteye neden olan aralıktan üç farklı doz, her bir deney grubu hayvanına verilerek ölen hayvan sayısı ile doz değerleri grafiğe geçirilir. İstatistiksel hesaplama yöntemleri (probit analizi, wilkinson analizi) ile LD<sub>50</sub> değeri bulunur (Saygı, 2003).

Sıçan ve farelerde değerlendirilmesi gereken en önemli akut toksik semptomlar; lokomotor aktivite, garip davranışlar, anormal ses çıkarma, ağrıya duyarlılık, sese duyarlılık, dokunmaya duyarlılık, sosyal etkileşim, anormal kuyruk pozisyonları, saldırgan davranışlar, konvülziyonlar, ataksi, kas tonüsü, paralis, somatik cevaplar, postural refleksler, yorgunluk belirtileri, titremeler, ekzoftalmi, göz iritasyonu, korneal refleksler, göz yaşarması, nistagmus, pupil refleksinin ışığa duyarlılığı, fotofobi, pupil genişliği, defekasyon, salivasyon, ürinasyon, apne, dispne, solunum fonksiyonları, kardiyak fonksiyonlar, burun akıntısı, vücut sıcaklığı, siyanoz, piloereksiyon ve ölüm gibi gözlem bulgularıdır (Saygı, 2003).

### 2.2.2 Probit analizi

Doz-cevap ilişkisinde doza karşı ölüm: “*probit birimi*” olarak da gösterilebilir. İstatistik değerlendirmelere göre  $LD_{50} \pm 1$  SD (SD: Standart sapma) doz aralığında hayvan topluluğunun (deney hayvanı) % 68.3’ü;  $LD_{50} \pm 2$  SD doz aralığında hayvan topluluğunun % 95.5’i;  $LD_{50} \pm 3$  SD doz aralığında ise hayvan topluluğunun % 97.7’si girmektedir. Normal bir dağılımda, yine istatistiksel bilgilere dayanarak % cevabın normal eşdeğer sapma (NED: Standart sapmanın katları) karşılığı hesaplanabilir. İşte apsis dozu, ordinata doza karşı % ölümün probitinin (sağ ordinatta probit karşılığı % ölüm) işaretlenmesi ile bir doğru elde edilir. 0 (sıfır) probitten (% 50 ölüm) apsis çizilen paralelin doğruyu kestiği nokta  $LD_{50}$ ’yi verir. Bu tip bir  $LD_{50}$  eğrisi: % 10 ( $LD_{10}$ ) ve % 90 ( $LD_{90}$ ) ölüme neden olan dozları ve ayrıca doz-cevap eğrisinin eğimini vermesi açısından kullanışlıdır. Özellikle probit esasına dayanan doz-cevap eğrisi, aynı  $LD_{50}$  değerini veren maddelerin, diğer dozlardaki toksisitelerini karşılaştırmada önemlidir. Ayrıca ilaç güvenilirliğinin saptanmasında da bundan yararlanır. Tüm bu grafiklerle  $LD_{50}$  tayini için çok sayıda deney hayvanına (yaklaşık 50 adet) ihtiyaç vardır. Daha az sayıda deney hayvanı ile yapılan  $LD_{50}$  tayin yöntemleri (Karber Behrens Yöntemi gibi) pratikte kullanılmaktadır.

### 2.2.3. SPSS for windows 13 ile probit analizi

İstatistik hesaplama ve grafikleri bilgisayar paket programları aracılığı ile yapmak hem çok daha kolay olacaktır, hem de zamanı daha iyi değerlendirmeyi sağlayacaktır. Bu sebeple asıl alanı istatistik olmayan ve zamanını daha ekonomik kullanmak isteyen araştırmacılar için bilgisayar paket programları ile çalışmak; tercih edilen bir yoldur.

Probit analizinde çalışma grupları birbirinden bağımsızdırlar. Bu sebeple SPSS’e veri girişi mutlaka grup değişkeni belirtilerek yapılmalıdır. Grup değişkeni aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

### SPSS'e verilerin girilmesi

SPSS paket programına ait ikon çift tıklanarak SPSS başlatılmış olur.

*Variable* sayfasına geçilerek burada sırasıyla *dose*, *agent* (bunun yerine *grup* da yazabilirsiniz), *total* ve *died* yazın.

Ana sayfaya dönerek *dose* sütununa kullanılan dozlar altalta yazılmalıdır.

*Agent* veya *grup* sütunu altına araştırılan maddeye ait değer girilmelidir. Bu satırla ilgili açıklayıcı bilgiyi örnek kısmındaki tablodan görebilirsiniz.

*Total* sütunu altına her doz için kullanılan toplam deney hayvanı sayısını giriniz.

*Died* sütunu altına her doz için kullanılan deney hayvanlarından ölenlerin sayısını giriniz.

Bundan sonra SPSS'te yapılacak işlemler sırasıyla şunlardır:

*Analyze*, *regression*, *probit* seçenekleri işaretlenir.

Ekranda "Probit Analysis" başlıklı bir pencere açılır. Burada "Model" kısmında "Probit" seçeneği, "Transform" kısmında "Log base 10" seçeneği (ilgili doz grubuna ait toplam deney hayvanı sayısı ile ölen deney hayvanı sayısının % oranının probit tablosundan otomatik olarak çevrimini sağlar) tıklanır.

"Responce frequency:" kısmına "died", "Total observed:" kısmına "total", "Factor:" kısmına "agent" ve "Covariate(s)" kısmına da "dose" değişkenleri fare yardımıyla geçirilir.

"Factor:" kısmında "agent(? ?)" in hemen altındaki "Define range..." düğmesine fare ile birkez tıklanır. Açılan yeni pencerede ("Probit Analysis: Define Range" penceresi) Minimum kısmına 0, maksimum kısmına ise 1 yazılır ve Continue düğmesi tıklanır. Bu pencere kapanır ve alttaki "Probit Analysis" penceresinde "Factor:" kısmındaki "agent(? ?)" yazısı "agent(0 1) haline dönüşür.

Açılan yeni sayfada "Agent" yazısının altında "Prob" yazısını ve bu Prob yazısının altında da sıra ile 01'den 99'a kadar sayılar görülür. Buradaki, 50 sayısının hemen sağındaki rakam üzerinde çalıştığımız maddenin LD<sub>50</sub> dozunu göstermektedir. Yine bu sayılara bakarak LD<sub>10</sub> ve LD<sub>90</sub> değerlerini de sayfadaki 10 ve 90 sayılarının hizasına bakarak öğrenebiliriz.

## 2.3. Epilepsi ve Antiepileptik İlaçlar

### 2.3.1 Epilepsi Hakkında Genel Bilgi

Epilepsi santral sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün denetlenemeyen aşırı etkinliği ile karakterize olup (Guyton ve Hall, 2001) paroksimal olarak başlayan, kısa süren ve genellikle genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan pozitif belirtilerin (fokal ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) ya da negatif belirtilerin (çevreyle ilişkinin kesilmesi gibi) eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler arasındaki dönemde yani interiktal dönemde epilepsili hasta görünüşe göre normaldir. Epilepsi nöbetine tutarık (seizure) adı verilir. Epilepsi tek bir hastalık değildir, aynı temele dayalı hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur (Kayaalp, 2002).

Epilepsinin normal populasyonda görülme sıklığı için değişik çalışmalarda farklı oranlar (% 0,3 - % 1,2) verilmiş olmasına rağmen, genellikle kabul edilen oran % 0,5 - % 0,7'dir. En çok ilk beş yaşta ortaya çıkan epilepsi, 20-25 yaş arasında bir azalma gösterir ve ileri yaşlarda tekrar artar. Bununla birlikte, 70 yaş üzerindekielerde yaşa bağlı olarak görülme sıklığı artar (Gürol, 2006).

Epilepside görülen fokal veya jeneralize tutarıklar beyin korteksinde veya subkortikal yapılarda belirli bir bölgede veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasına bağlıdır (Kayaalp, 2002).

Beyindeki nöronlarda eksitabilite düzeyi eksitatör ve inhibitör etkiler arasında ki dengeye bağlıdır. Eksitabilite artması teorik olarak, eksitatör etkinliğin artmasına veya inhibitör etkinliğin azalmasına bağlıdır. Nöron düzeyindeki eksitabilitesin ayarlanmasında temel olay  $Ca^{+2}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  ve  $Cl^{-}$  iyonlarına karşı permeabilitenin değiştirilmesidir. Nöron düzeyinde eksitasyon, membranın  $Na^{+}$ 'a ve bazı nöronlarda  $Ca^{+2}$ 'a permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Nöron düzeyindeki inhibisyon klorür veya  $K^{+}$ 'a permeabilitenin artması sonucu meydana gelir; sonucu olayın bir şekli intraselüler  $Ca^{+2}$ 'a bağımlı olan potasyum konduktansının artması yani bu kanalların açılmasıdır (Kayaalp, 2002). Daha net bir ifadeyle epilepsi nöbetlerini başlatan olay, her bir nöronun paroksimal depolarizasyonudur. Yeterli sayıda nöron aktive olduğunda nöbetler görülür. Nöronların depolarizasyonu,  $Ca^{+2}$  kanallarının



aktivasyonu sonucudur. Kalsiyum girişi, bütün nonspesifik katyon kanallannin açılmasına ve dolayısıyla yoğun depolarizasyona yol açar. Ancak, bu daha sonra yine kalsiyum ile aktive olan  $K^+$  ve  $Cl^-$  kanallarının açılmasıyla sonlanır (Ziylan, 2001).

Çeşitli nöromediyatör sistemleri; esas olarak pre- veya postsinaptik membranda kenetlediği iyon kanallarının konduktansını değiştirmek suretiyle eksitabiliteyi değiştirirler. Eksitabilitenin ayarlanmasında önemli rol oynayan üç nöromodülatör sistem vardır. Bu sistemler; GABAerjik (gama-aminobütirik asit) ve adenezinerjik inhibitör sistemler ve glutamerjik eksitator sistemdir. Dopaminerjik, noradrenerjik, seratonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin de beynin çeşitli bölgelerinde eksitabilitenin düzeyinin ayarlanmasına katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu sistemler söz konusu etkilerini kısmen, daha önce belirtilen üç sistemle etkileşmek suretiyle yaparlar. Ancak epilepsinin çeşitli türlerinde belirli bir nöromediyatör sistemin bozukluğu halen gösterilememiştir (Kayaalp, 2002). Potansiyel epileptojenik mekanizmalar Tablo 3.2.1. de gösterilmiştir (Bora, 2002).

Gözlenen eksitabilite artışı tutarıkların oluşumuna neden olur. Tutarıkların oluşumunda tam açıklanamayan farklı teoriler bulunmaktadır. Bununla beraber bazı durumlarda yüksek frekanslı düzensiz deşarjları başlatan primer odağın varlığı somut olarak belirlenebilir. Lokal dolaşım bozuklukları, lokal metabolizma bozuklukları, travma, doğum travması, doğum sırasında oluşun anoksi, iltihabi bozukluklar, kafa içi basıncını arttıran beyin ödemi, beyin tümörleri ve abse gibi etkenler primer odağın oluşmasına neden olabilirler (Kayaalp, 2002). Hastalarda kafa travması, inme, SSS enfeksiyonlan ve dejeneratif beyin hastalıklan sıklıkla tespit edilebilen etiyolojik nedenlerdir. Beynin bir bölgesindeki herhangi bir hasar nöbet odağına yol açabilir. Ancak, vakaların yarısından daha fazlasında nöbetler için hasar veya neden teşhis edilememiştir. Nöbete neden olabilen hasarın tipi yaşa bağlıdır. Çocuklarda nöbetler, sıklıkla menenjit gibi enfeksiyonlar, konjenital anormallikler ile yüksek ateş ve doğum travması sonucunda ortaya çıkar. Orta yaşta nöbetler genellikle kafa travması, enfeksiyonlar, alkol, ilaç stimölasyonu veya ilaçla tedavinin yan etkileri ile meydana gelir. Yaşlılarda nöbetlerden yüksek oranda beyin tümörleri ve inmeler sorumludur. Buna rağmen, herhangi bir neden, hemen hemen herhangi bir yaşta nöbetleri oluşturabilir. Alkol ve ilaç alışkanlığı ile birlikte nöbet riski artış göstermektedir.

Semptomatik epilepsiler belirli bir serebral patolojiye bağlı veya en azından onunla ilişkilendirilebilen epilepsilerdir. Pek çok etmen belirlenmiştir ve bunların çoğu Tablo 2.3.2. de gösterilmiştir (Gürol, 2006).

Tablo 2.3.1. Potansiyel Epileptojenik Mekanizmalar

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sinaptik Plastisite<ul style="list-style-type: none"><li>- GABAerjik inhibisyon kaybı</li><li>- GABA halkalarında fonksiyonel ve yapısal kayıp</li><li>- GABA salınım ve geri alınım modifikasyonu</li><li>- Reseptör yoğunluk, lokalizasyon ve fonksiyonel özelliklerin değişimi</li><li>- Glutamaterjik eksitasyonda artış</li><li>- Uzun süreli potansiyalizasyon</li><li>- İntrasellüler <math>Ca^{+2}</math> düzeyinde artma</li></ul></li><li>2. İntrasellüler mesajlı sistemlerin tetiklenmesi ve hedef genlerin aktivasyonu</li><li>3. Hresel plastisite</li><li>4. Morfolojik değişiklikler<ul style="list-style-type: none"><li>- Aksonal filizlenme</li><li>- Dendritler ve dendritik çıkıntılarda değişmeler</li></ul></li><li>5. Byme faktrleri ve modlatuar hormonların indksiyonu</li><li>6. Kanallar ve reseptrlerin aktiviteye bağımlı modlasyonu<ul style="list-style-type: none"><li>- Metabolik kapasitelerde değişiklikler</li><li>- Ekstrasellüler mesafede değişiklik</li><li>- Glial hücrelerin etki ve katkılan</li><li>- İyon dağılımında değişiklikler</li><li>- Asidite değişiklikleri</li></ul></li><li>7. Ekstrasellüler boşluğun modülasyonu</li></ol>
--

İdiyopatik olarak bulunan veya belirli bir olaya bağlı olarak oluşan odağın deşarjlarının fokal veya jeneralize tutarıkları başlatmak üzere korteksin bir kısmına veya tümüne yayılabilmesi için, bilinen veya bilinmeyen bazı faktörlerin yardım veya teşvik etmesi gerektiğine genellikle inanılmaktadır. Bilinen teşvik edici

faktörler arasında aşırı fiziksel aktivite ve mental aktivite, yorgunluk, emosyonel stres ve kanın şeker ve elektrolit düzeyi ile pH'sının değişmesi sayılabilir (Kayaalp, 2002).

Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması, tutarık deşarjlarının yaygınlığı ve bilinci bozup bozmamaları esasına göre yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre belirlenen epilepsi türleri Tablo 2.3.2'de gösterilmiştir (Kayaalp, 2002).

Tablo 2.3.2. Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneğinin (Gözden Geçirilmiş) Epileptik Nöbet(lerin) Sınıflaması

<p>1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Basit - motor, somatosensor, otonomik, psişik</li><li>B. Kompleks<ul style="list-style-type: none"><li>a. Başlangıçta bilinç kaybı ile beraber</li><li>b. Basit parsiyeli takiben bilinç kaybı</li></ul></li><li>C. Parsiyel nöbetlerden Jeneralize Tonik-Klonik'e geçen (JTK) (Sekonder)<ul style="list-style-type: none"><li>a. Basitten JTK'e geçen</li><li>b. Kompleksten JTK'e geçen</li></ul></li></ul> <p>2. Jeneralize nöbetler (konvülsif ya da konvülsif olmayan)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Absans nöbetleri<ul style="list-style-type: none"><li>a. Tipik absans nöbetleri (petit-mal)</li><li>b. Atipik absans nöbetleri</li></ul></li><li>B. Miyoklonik (ritmik spazmlı silkinme ve sıçramalar)</li><li>C. Klonik (sadece klonik spazmlarla karakterize)</li><li>D. Tonik (sadece kas tonusunda artışı ile karakterize)</li><li>E. Tonik-klonik (tonus artışını izleyen klonik kasılmalar)</li><li>F. Atonik (kas tonusunun ani olarak kaybı)</li></ul> <p>3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler</p>
--

Tablo 2.3.3. Epilepsi Etiyolojisi

<p>KAFA TRAVMASI İNTRAKRANİYAL KİTLELER SEROBROVASKÜLER HASTALIKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Kanama</li> <li>*İnfarkt</li> <li>*Arteriyovenöz Malformasyon</li> <li>*Venöz Tromboz</li> <li>*Kortikal Tromboflebit</li> </ul> <p>SEREBRAL ENFEKSİYON</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Meningit (bakteriyel, viral)</li> <li>*Ensefalit (viral, SSPE)</li> <li>*Apse (serebral, subdural, epidural)</li> <li>*Granülom</li> </ul> <p>METABOLİK / SİSTEMİK BOZUKLUKLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoperfüzyon veya Hipoksi <ul style="list-style-type: none"> <li>*Kardiyopulmoner arrest</li> <li>*Kalp aritmileri</li> <li>*Şiddetli hipotansiyon</li> </ul> </li> <li>*Hipolisemi</li> <li>*Hiponatremi</li> <li>*Hipernatremi</li> <li>*Hiperozmolar nanketojenik hiperglisemi</li> <li>*Hipokalsemi</li> <li>*Hipertansif ensefalopati</li> <li>*Üremik ensefalopati</li> <li>*Hepatik ensefalopati</li> <li>*Eklampsi</li> <li>*Porfiri</li> <li>*Hipertermi</li> </ul> <p>İLAÇLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*İlaç kesme <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiepileptik, Alkol, Narkotik</li> </ul> </li> <li>- Doz aşımı <ul style="list-style-type: none"> <li>Aminofilin, Penisilin, İzoniazid</li> <li>Antiepileptik, Antidepressif vb.</li> </ul> </li> </ul>	<p>-GENETİK HEREDİTER HASTALIKLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminoasit ve Üre metabolizması hastalıkları</li> <li>- Fenilketanüri vb Glikojen Depo Hastalıkları <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tay-Sachs, Gaucher hastalıkları</li> <li>- Metakromatik lökodistrofi</li> </ul> </li> <li>- Kromozom Anomalileri <ul style="list-style-type: none"> <li>- Down Sendromu, Trizomiler vb.</li> </ul> </li> <li>- Herediter Malformasyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sturge-Weber, Tiiberoz skleroz</li> <li>Nörofibromatoz, Mikrojiiri, Megalensefali</li> </ul> </li> </ul> <p>DEJENERATİF BEYİN HASTALIKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alzheimer, Wilson, Huntington, Creutzfeldt-Jakob hastalıkları</li> <li>- Spinoserebellar dejenerasyonlar</li> <li>- Dejeneratif gri ve ak madde hastalıkları</li> </ul> <p>PERİNATAL BEYİN HASARI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doğum travması, hipoksi, serebral kanama,</li> <li>- Prematürite</li> </ul>
--	---

Epilepsi, kişinin yaşça olgunlaşmasına göre değişen şekiller gösterir. Örneğin yeni doğanda konvülsif etkinlik, genellikle sadece tremor veya miyoklonik spazmlar şeklinde gözükür. Tutarık kalıbı 2. ve 3. yaşlarda akinetik, basit miyoklonik ve majör konvülsiyonlara dönüşür. Absans 5-10 yaşlar arasında gözlenir, puberteden sonra kendiliğinden kaybolabilir; fakat bu çağda olgunların %60'ında jeneralize tonik-klonik (grand mal) epilepsiye dönüştüğü bildirilmiştir. Karmaşık kısmi tutarıklar (psikomotor epilepsi) erişkinlerde ortaya çıkar. Bir hastada, epilepsinin bir tipinden ziyade iki tipinin bulunması oldukça sık görülen bir durumdur (Kayaalp, 2002).

### 2.3.2. Antiepileptik ilaçlar

#### Fenitoin

Belirgin derecede sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturan oldukça selektif bir ilaçtır. Jeneralize epilepsinin konvülsif tutarıklarının ve sekonder olarak jeneralize olsun veya olmasın bütün kısmi epilepsilerin profilaktik tedavisinde kullanılır (Kayaalp, 2002).

Fenitoin antiepileptik etkisini nöronlardaki voltaj duyarlı ve frekans bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek sağlar (Şekil 2.1.). Fenitoin sodyum kanallarını inaktif durumda stabilize eder. Bu inhibitör etki lokal anestetiklerin etkilerine benzerdir. Fenitoin aksiyon potansiyelinin şiddetine ve süresine etkisi yoktur. Daha çok nöronun yenilenmesini geciktirerek yüksek frekansta aksiyon potansiyelinin ateşlenme kabiliyetini sınırlar. Böylelikle tekrarlayıcı nöronal aktiviteyi baskılar ve nöbet odağının dağılımını engeller. Bu yüzden epileptojenik odaklar gibi yüksek frekanslı deşarj yapan nöronları daha fazla inhibe ederler. Yüksek konsantrasyonlarda sinirde potasyumun dışarı çıkışını önleyerek nöronal refraktör periodu uzatır ( $K^+$  kanal blokajı). Fenitoin aynı zamanda kalsiyum kanalları veya GABA reseptörlerini etkiliyerek antiepileptik etki gösterebilir. Yalnız bu henüz kanıtlanmamıştır. Yüksek konsantrasyonlarda fenitoin; serotonin ve norepinefrin salımını inhibe eder, dopamin geri-alımını artırır ve monoamin oksidaz aktivitesini inhibe eder. (Kayaalp, 2002; Katzung, 1998)

Anti epileptik etkisinin selektif olmasına rağmen, nöron düzeyindeki etkisi selektiflik göstermez. Santral sinir sistemindeki ve periferdeki bütün nöronlarda

membran stabilizasyonu yapar, böylece stimülasyon eşiğini yükseltir, refrakter periyodu uzatır, sinaptik aşırımı inhibe eder ve posttetanik potansiyalizasyonu güçlü bir şekilde deprese eder. Bu nöronal etkilerinden dolayı, deşarjların primer odaktan SSS'nin normal bölgelerine yayılmasını inhibe etmek suretiyle epileptik tutarıkların oluşmasını önlediği kabul edilmektedir (Kayaalp, 2002).

İlacın absorpsiyonu büyük oranda ilaç formülasyonuna bağlıdır. Partikül büyüklüğü ve farmasötik şekli absorpsiyon oranını etkiler. Oral alımda plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 3 ile 12 saat arası değişkenlik gösterir. Bu süre ortalama 8 saattir. Para-hidroksilasyon yöntemiyle elimine edilir. Para-hidroksilli metabolit glukronik asit ile birleştirilmek suretiyle böbreklerden atılır. Metabolitler klinik olarak önemi olmayan inaktif bileşiklerdir. İlaç plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Eliminasyon yarılanma ömrü bireysel değişiklikler göstermesi nedeniyle 7 ile 42 saat arası değişir, fakat bu süre ortalama erişkinlerde 24 saat çocuklarda ise 20 saattir (Katzung 1998; Kayaalp, 2002).

### **Diazepam**

Sıklıkla kullanılan benzodiazepin türevi bir anksiyolitik ilaçtır. Pentilentetrazol şokunu ve strikninin yaptığı konvülsiyonları güçlü bir şekilde önlediği, maksimal elektroşokla oluşturulan tonik ekstansör kasılması üzerinde ise yüksek dozlarda etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Yapılan deneylerde kortekste ve beyinin diğer yerlerinde meydana gelen yüksek frekanslı deşarj odaklarını etkilemeden, deşarjların yayılmasını inhibe ettiği saptanmış. Status epileptikus gibi kısa süreli tedavi ile iyileşen ve tolerans gelişmesi söz konusu olmayan durum dışında antiepileptik olarak kullanılmaz (Kayaalp, 2002).

Kısa etkili benzodiazepin türevlerinden olan diazemin antiepileptik etkisi büyük oranda GABA aracılı sinaptik inhibisyonu arttırması sonucu oluşmaktadır. Terapötik konsantrasyonlarda GABA aktivieli Cl<sup>-</sup> kanallarının açık kalma süresini etkilemeksizin açılma frekansını arttırırlar (Şekil 2.1.)(Brunton ve ark. 2008).

Oral ve parental preparatları bulunan diazepamın rektal preparatları da kullanıma sunulmuştur. Oral absorpsiyonu yüksektir ve pik plazma konsantrasyonuna 1 ila 4 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar (%90-99). Diazepamın ana metaboliti olan *N*-desmetil-diazepam daha az

aktiftir ve parsiyel agonist olarak ta etkili olabilir. İlacın plazma yarılanma ömrü 1-2 gündür, metabolitinin ise 60 saattir.

### **Fenobarbital**

Kullanılmakta olan antiepileptik ilaçların en eskisidir. Sekonder olarak jeneralize olsun yada olmasın tüm kısmi epilepsilerde, tonik-klonik veya tonik yada myoklonik tutarıklar şeklindeki jeneralize epilepsilerde etkilidir (Kayaalp, 2002).

Membran üzerinde belirgin bir stabilizan etki yapmaz. Antiepileptik etkinin asandan retiküler aktivite edici sistem (ARAS) üzerindeki depresör etkisine ve kısmen bunun sonucu oluşa sedatif etkiye bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Fakat amfetamin tarafından ARAS üzerindeki elektrofizyolojik etkileri ve yaptığı sedasyon antagonize edildiği halde antiepileptik etkisi azalmaz. Ayrıca bir süre kullanıldığında sedatif etkisine karşı tolerans geliştiği halde antiepileptik etkinliğinde azalma olmaz. Primer odaktan çıkan deşarjların beyinde yayılmasını önlemek suretiyle epilepsi tutarıklarını önlediği sanılmaktadır. Elektriksel stimülasyona bağlı deşarjlara karşı stimülasyon eşliğini yükseltir. Nöron membranındaki GABA<sub>A</sub> reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek Cl<sup>-</sup> kondüktansını artırması ve böylece inhibisyon yapması antiepileptik etkisinde rol oynayabilir (Şekil 2.1.) (Kayaalp, 2002).

Oral olarak kullanılır, mide-barsak kanalından tamamen fakat yavaş bir şekilde emilir. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Alınan dozun büyük bir kısmı karaciğerde inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 80 saattir (Kayaalp, 2002).

### **Na-Valproat**

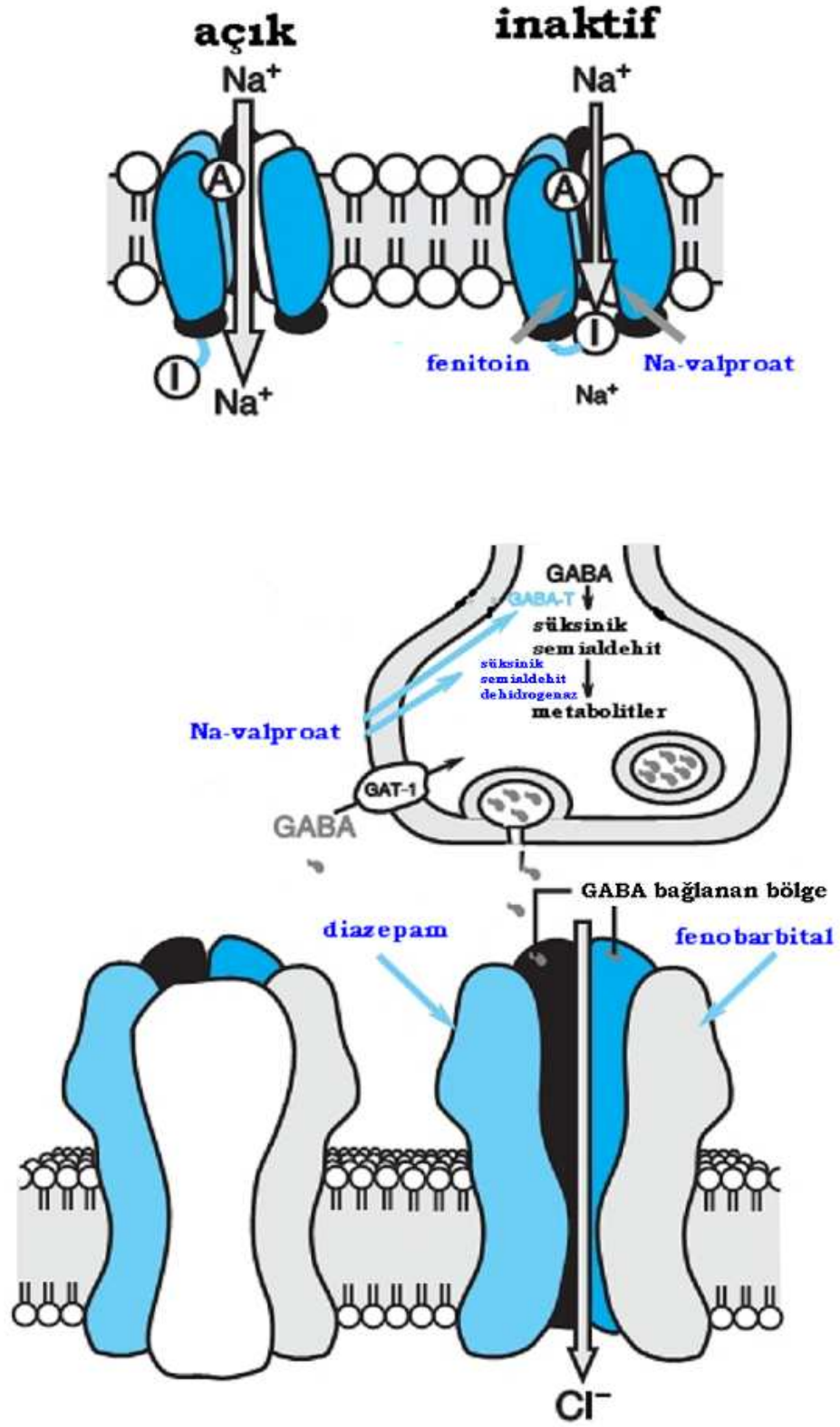
Valproik asitin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte çoğu hayvan çalışmalarında VA etkisinin  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) sistemi üzerinden olabileceği vurgulanmıştır. VA sinaptosomal GABA konsantrasyonunu, GABA sentezleyen enzim olan glutamik asit dekarboksilazı aktive ederek arttırır. Ayrıca VA GABA katabolizmasındaki inhibitör etkisini GABA-transaminaz ve süksinik semialdehit dehidrogenazı inhibe ederek gösterir (Şekil 2.1.) (Shorvon ve ark. 2004). Yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkılımını

azaltır ve sinaptaki düzeyini yükseltir. Ancak, bu etki aynı hayvanlarda deneysel tutarlıları önlemeye yeten daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmez. Ayrıca sodyum valproatın GABA'nın nöronal ve glial uptake'ini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki sonucu GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırabilir. Beyin GABA düzeyi üzerindeki etkinin insanda tedavi dozlarında oluşması şüphelidir. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir (Kayaalp, 2002). VA uyarıcı nörotansmisyonu aspartik asit, glutamik asit ve  $\gamma$ -hidrobutirik asit aracılığı ile inhibe eder. Ayrıca VA hücrel uyarılabilmeyi voltaj bağımlı  $\text{Na}^+$  kanallarını etkileyerek azaltır (Shorvon ve ark. 2004).

Oral biyoyararlanımı %100'e yakındır. Mide-barsak kanalından hızla absorbe edilir. Plazma proteinlerine %85-95 oranında bağlanır. Uygun dozlarda kullanıldığında eliminasyon yarılanma ömrü yeni doğanda 30-60 saat, erişkinlerde 12-15 saat ve yaşlılarda 14-17 saattir. (Katzung 1998; Kayaalp, 2002).



Şekil 1: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları:



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneysel Preparat

Deneyle laboratuarda Balb-c tipi erkek fareler üzerinde yapılmıştır. Fareler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deney hayvanları üretim ve araştırma laboratuvarından temin edilmiştir.

#### 3.2. Deneylede Kullanılan Malzemeler

- Hamilton enjektör ( 100µl)
- İnsülin enjektörü (1 ml)
- Hassas terazi (Presica XB220A)

#### 3.3. Deneylede Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylede kullanılan Lavandula stoechas yağı Şifam Baharat Bitkisel Ürünler (İzmir) isimli firmadan temin edilmiştir. Firmadan alınan bilgiye göre bitki örnekleri Muğla-Aydın yöresi dağlarından toplanmıştır. Bitkisel yağ %1-1,5 verimle su buharı distilasyonu yolu ile elde edilmiştir. Yağ her hangi bir kimyasal işleme tabi tutulmamıştır.

Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler: Fenitoin sodyum (Medsan ilaç), Diazepam (Deva), Fenobarbital (Sigma), Valproat sodyum (Sanofi-Synthelabo),

#### 3.4. Deney Protokolü

##### 3.4.1. LD<sub>50</sub> dozunun belirlenmesi

Deneylelerimizde 24-35gr arasında Balb/c tipi erkek fareler kullanıldı. Fareler her bir grup altı hayvan içerecek şekilde dokuz gruba ayrıldı. Bunlardan birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer gruplara ise sırasıyla 0,4ml/kg, 0,6ml/kg, 0,8ml/kg, 1,2ml/kg, 1,6ml/kg, 2,4ml/kg, 3,2ml/kg ve 4,8ml/kg dozlarında *Lavandula stoechas* yağı intra peritonel olarak hamilton enjektör ve insülin enjektörü kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan fareler bir saat boyunca gözlemlendi ve kameraya kayıt edildi. Davranış değişiklikleri,

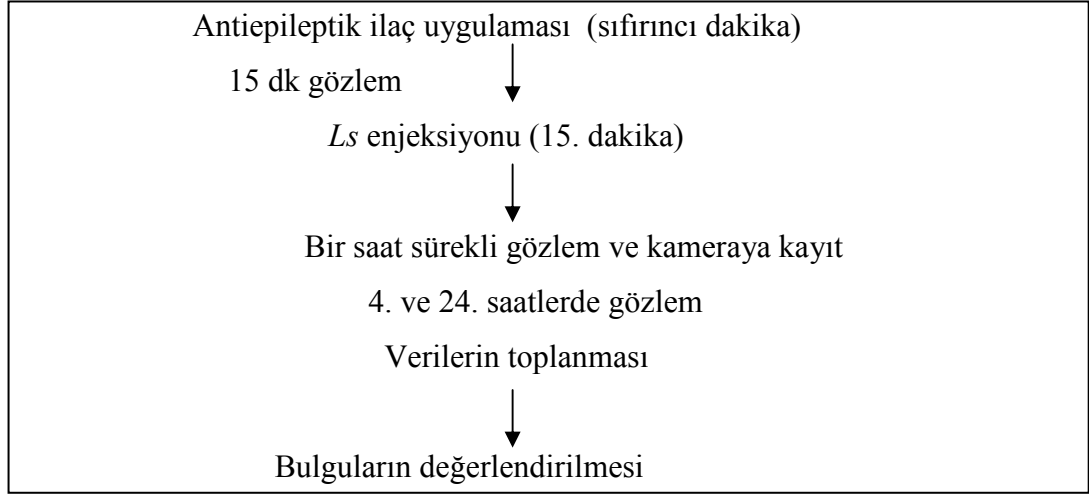
konvülsiyon, ölüm, koma gibi durumlar not edildi. Daha sonra 4. saat ve 24. saatlerde de gözlemlendi. Her grup için konvülsiyona giren, konvülsiyona girmeyen, ölen hayvan sayıları tespit edildi.

### **3.4.2. *Lavandula stoechas* yağının antiepileptik ilaçlarla etkileşiminin belirlenmesi**

*Ls*'nin %100 konvülsiyon oluşturan ve farelerde en az ölüme yol açan dozu, akut toksisite çalışmasında saptanmış (0,6mg/kg) ve deneylerde *Ls* konvülzan dozu olarak kabul edilmiştir. (*Ls* konvülsiyonları esnasında deney hayvanlarının bir kısmı verilen doza bağlı olarak deney sırasında öldüğü için mortalite faktörü göz önünde tutulmuş ve %100 konvülsiyon oluşturma yanında minimal mortalite gösteren konvülzan doz seçilmiştir). Bu dozda verilen *Ls* aralıklarla ortaya çıkan, jeneralize, asenkronize tonik-klonik konvülsiyonlar oluşturmakta ve bu konvülsiyonlar aralıklarla devam etmektedir. Konvülsiyonlar oluşmadan önce farelerde yere yapışma, kuyruk dikleşmesi ve titreme, tonik ekstansiyon ve klonik hareketler gözlenmekte, daha sonra 30-60 saniye (bazen daha uzun) süren tonik-klonik kasılmalarla konvülsiv ataklar ortaya çıkmaktadır.

Fareleri her bir grup on hayvan içerecek şekilde onüç gruba ayırıldı. Bir grubu kontrol grubu olarak kullanıldı. Sadece *Lavandula stoechas* yağı (0,6mg/kg) i.p. olarak enjekte edildi. Diğer gruplara sıfırıncı dakikada hamilton enjektörü ile sırayla Fenitoin 10, 30 ve 50mg/kg, Diazem 1, 2 ve 4 mg/kg, Na-Valproat 100, 200 ve 400mg/kg Fenobarbital 10, 20 ve 50 mg/kg dozlarında i.p. olarak enjekte edildi. Onbeş dakika sonra 0,6ml/kg dozunda *Lavandula stoechas* yağı hamilton enjektörü ile i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan fareler bir saat boyunca gözlemlendi ve kameraya kayıt edildi. Davranış değişiklikleri, konvülsiyon, ölüm, koma gibi durumlar not edildi ve nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbetin başlama zamanı, nöbetten çıkış zamanı, nöbette kalış süreleri tespit edildi. Daha sonra 4. saat ve 24. saatlerde de gözlemlendi. Her grup için konvülsiyona giren, konvülsiyona girmeyen, ölen hayvan sayıları tespit edildi.

Tablo 3.1. Deney protokolü



### 3.6. Bulguların Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS Windows 13 programına girilerek ve probit analizi ile LD<sub>50</sub> dozu hesaplandı.

*Lavandula stoechas* yağı ve antiepileptik ilaçların etkileşimleri elde edilen veriler doğrultusunda yorumlandı. İncelenen parametrelerden nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş, nöbette kalış ve çıkış zamanı ortalamaları, alfa=0.05 yanılma düzeyinde varyans analizi ile belirlendi. Grup ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi ve \*P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nöbet öncesi değişim gösteren ve nöbet geçiren ile ilgili değerlendirmelerde kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Fisher's exact test ile saptandı ve \*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. LD<sub>50</sub> Dozunun Belirlenmesi İçin Yapılan Çalışmalar

*Ls* esansiyel yağının Balb/c cinsi farelere belirli ortam ısısında (21±1 °C) ve ip. uygulanımı ile doza bağımlı konvülsiyonlar ortaya çıkmış ve mortalite oranı da doza bağımlı bir şekilde artmıştır. Bununla birlikte enjeksiyon sonrası nöbet öncesi değişimler (kuyruğu titretme tarzı sallama, ön ayaklarını uzatma, gövdeyi “S” çizer tazi bükme, arka ayakları uzatma ve yuvarlanma bulguları) göstermişlerdir. Nöbet öncesi değişiklikler tek tek yada birlikte olduğundan ayrı ayrı değerlendirilmemiştir. Enjeksiyondan 2-12 dakika sonra tonik-klonik konvülsiyonlar geçirdikleri gözlenmiş, yüksek dozlarda ise konvülsiyon sonrası koma hali ve solunum durması ölüm gerçekleşmiştir. *Ls* esansiyel yağı 0,4 mg/kg dozunda verildiğinde enjekte edilen altı hayvanların 4 tanesi konvülsiyon geçirdi ve ölüm gözlenmedi. 0,6 mg/kg dozunda verildiğinde enjekte edilen altı hayvanların tamamı konvülsiyon geçirdi, ölüm gözlenmedi. 0,8 mg/kg dozunda verildiğinde enjekte edilen altı hayvanların tamamı konvülsiyon geçirdi, iki ölüm gözlendi. 1,6 mg/kg dozunda verildiğinde enjekte edilen altı hayvanların tamamı konvülsiyon geçirdi, üç ölüm gözlendi. 3,2 mg/kg dozunda verildiğinde enjekte edilen altı hayvanların tamamı konvülsiyon geçirdi, üç ölüm gözlendi. 4,8 mg/kg dozunda ise enjekte edilen altı hayvanların tamamı konvülsiyon geçirdi, altı ölüm gözlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1.1 *Ls* esansiyel yağının Balb/c cinsi fareler üzerine etkisi.

Ls mg/kg	N	Ölen sayısı	Konvülsiyon geçiren sayısı	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
0,4	6	0	4	3,00 ± 1,41	4,50 ± 1,73	38,25 ± 7,63	41,75 ± 6,95
0,6	6	0	6	3,00 ± 0,82	6,00 ± 1,41	37,60 ± 5,32	43,70 ± 5,40
0,8	6	2	6	2,50 ± 1,05	3,33 ± 1,51 <sup>b</sup>	51,75 ± 5,91 <sup>b</sup>	55,75 ± 6,85 <sup>b</sup>
1,6	6	3	6	2,33 ± 1,21	3,67 ± 1,03 <sup>b</sup>	49,33 ± 5,51 <sup>b</sup>	53,33 ± 4,51 <sup>b</sup>
3,2	6	3	6	2,50 ± 1,05	3,83 ± 1,47 <sup>b</sup>	53,33 ± 7,09 <sup>b</sup>	56,67 ± 6,66 <sup>b</sup>
4,8	6	6	6	1,83 ± 0,75 <sup>b</sup>	2,17 ± 0,75 <sup>ab</sup>	??	??

<sup>a</sup>0,4 mg/kg dozuna göre anlamlılık  $p < 0.05$

<sup>b</sup>0,6 mg/kg dozuna göre anlamlılık  $p < 0.05$

?? ölüm zamanını tam olarak tesbit edilemediğinden bu işaret konmuştur.

#### 4.2. Antiepileptikler ve *Lavandula stoechas* ile yapılan çalışmalar

LD<sub>50</sub> çalışmalarında ki tüm grubu nöbet geçirten fakat öldürmeyen doz olan 0,6 mg/kg epileptik grup için kontrol grubu olarak seçilmiştir.

#### 4.2.1. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p) enjekte edilen kontrol grubundaki hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.1'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $3\pm 0,83$  dk, nöbete giriş zamanı  $6\pm 1,41$  dk, nöbette kalış zamanı  $36,84\pm 5,27$ , nöbetten çıkış zamanı ise  $43,7\pm 5,40$  dk olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.1. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	4	6	29	35
2. hayvan	3	5	34	39
3. hayvan	3	5	40	45
4. hayvan	3	9	36	45
5. hayvan	2	6	36	42
6. hayvan	4	7	34	41
7. hayvan	2	5	42	47
8. hayvan	4	7	43	50
9. hayvan	3	6	47	53
10. hayvan	2	4	36	40
Ortalama	3	6	36,84	43,7
Std	0,83	1,41	5,27	5,40

#### 4.2.2. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (10mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra fenitoin (10mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.2’de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $4\pm 0,81$  dk, nöbete giriş zamanı  $6,5\pm 1,29$  dk, nöbette kalış zamanı  $51\pm 4,96$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $54,75\pm 5,25$  dk olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2.2 *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (10mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	-	-	-	-
2. hayvan	5	8	55	62
3. hayvan	4	5	51	52
4. hayvan	4	6	54	55
5. hayvan	-	-	-	-
6. hayvan	-	-	-	-
7. hayvan	-	-	-	-
8. hayvan	3	7	44	50
9. hayvan	-	-	-	-
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	4	6,5	51	54,75
Std	0,81	1,29	4,96	5,25



#### 4.2.3. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (30mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra fenitoin (30mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.3'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $3,75 \pm 0,96$  dk, nöbete giriş zamanı  $6,5 \pm 1,73$  dk, nöbette kalış zamanı  $53,25 \pm 8,06$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $59,75 \pm 8,18$  dk, olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.3 *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (30mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	-	-	-	-
2. hayvan	5	9	50	59
3. hayvan	-	-	-	-
4. hayvan	-	-	-	-
5. hayvan	-	-	-	-
6. hayvan	3	5	45	50
7. hayvan	4	6	54	60
8. hayvan	3	6	64	70
9. hayvan	-	-	-	-
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	3,75	6,5	53,25	59,75
Std	0,96	1,73	8,06	8,18

#### 4.2.4. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (50mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra fenitoin (50mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.4'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $3,5 \pm 1,73$  dk, nöbete giriş zamanı  $6,76 \pm 2,22$  dk, nöbette kalış zamanı  $66,68 \pm 42$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $73,67 \pm 40,5$  dk olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2.4. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve fenitoinin (50mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	-	-	-	-
2. hayvan	5	6	39	45
3. hayvan	-	-	-	-
4. hayvan	4	5	115	120
5. hayvan	1	6	-	Ölüm
6. hayvan	-	-	-	-
7. hayvan	-	-	-	-
8. hayvan	4	10	46	56
9. hayvan	-	-	-	-
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	3,5	6,76	66,68	73,67
Std	1,73	2,22	42,00	40,50

#### 4.2.5. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (1mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra diazemin (1mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.5’de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $2\pm 1,11$  dk, nöbete giriş zamanı  $6\pm 5,09$  dk, nöbette kalış zamanı  $60,25\pm 18,71$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $67,75\pm 15,28$  dk olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2.5. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (1mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	3	-	-	-
2. hayvan	2	2		<b>Ölüm</b>
3. hayvan	1	3	53	56
4. hayvan	1	2	88	90
5. hayvan	2	-	-	-
6. hayvan	4	13	47	60
7. hayvan	3	-	-	-
8. hayvan	1	4	-	<b>Ölüm</b>
9. hayvan	1	12	53	65
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	2	6	60,25	67,75
Std	1,11	5,09	18,71	15,28

#### 4.2.6. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (2 mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra diazemin (2 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.6'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $2,11 \pm 1,27$  dk, nöbete giriş zamanı  $5,33 \pm 3,06$  dk, nöbette kalış zamanı  $79,67 \pm 33,23$  dk nöbetten çıkış zamanı ise  $57,88 \pm 30,41$  dk, olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.6. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (2 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	1	2	118	120
2. hayvan	2	-	-	-
3. hayvan	2	-	-	-
4. hayvan	4	-	-	-
5. hayvan	1	-	-	-
6. hayvan	1	-	-	-
7. hayvan	1	6	60	65
8. hayvan	-	-	-	-
9. hayvan	3	-	-	-
10. hayvan	4	8	62	70
Ortlama	2,11	5,33	79,67	57,88
Std	1,27	3,06	33,23	30,41

#### 4.2.7. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazepamın (4 mg/kg) fareler üzerine etkisi

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra diazemin (2 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.7’de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $2 \pm 1,22$  dk, nöbete giriş zamanı 5 dk, nöbette kalış zamanı 82 dk , nöbetten çıkış zamanı ise 132 dk, olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.7. *Ls* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve diazemin (4 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten Çıkış Zamanı
1. hayvan	2	-	-	-
2. hayvan	2	-	-	-
3. hayvan	1	-	-	-
4. hayvan	4	-	-	-
5. hayvan	1	-	-	-
6. hayvan	3	5	82	132
7. hayvan	-	-	-	-
8. hayvan	-	-	-	-
9. hayvan	-	-	-	-
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	2	5	82	132
Std	1,22			

**4.2.8. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (100 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Na-Valproatın (100 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.8'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $1,83 \pm 0,75$  dk, nöbete giriş zamanı  $4 \pm 1$  dk, nöbette kalış zamanı  $76,67 \pm 33,2$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $80,66 \pm 34,08$  dk olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.8. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (100 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	2	3	57	60
2. hayvan	1	-	-	-
3. hayvan	-	-	-	-
4. hayvan	2	-	-	-
5. hayvan	1	-	-	-
6. hayvan	2	5	115	120
7. hayvan	-	-	-	-
8. hayvan	-	-	-	-
9. hayvan	3	4	58	62
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	1,83	4	76,67	80,67
Std	0,75	1	33,20	34,08

**4.2.9. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (200 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Na-Valproatın (200 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.9'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $2,11 \pm 1,54$  dk, nöbete giriş zamanı  $5,78 \pm 1,09$  dk, nöbette kalış zamanı  $81,2 \pm 33,91$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $81,75 \pm 29,76$  dk, olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.9. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (200 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	1	6	84	90
2. hayvan	1	7	113	120
3. hayvan	1	7	-	<b>Ölüm</b>
4. hayvan	1	6	54	60
5. hayvan	1	5	40	45
6. hayvan	5	5	115	120
7. hayvan	4	7	58	65
8. hayvan	2	5	95	100
9. hayvan	3	4	50	54
10. hayvan		-	-	-
Ortalama	2,11	5,78	81,2	81,75
Std	1,54	1,09	33,91	29,76

**4.2.10. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (400 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Na-Valproatın (400 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.10'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $2,33 \pm 1,41$  dk, nöbete giriş zamanı  $5,66 \pm 1,11$  dk, nöbette kalış zamanı  $77 \pm 28,73$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $83 \pm 29$  dk olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.10. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Na-Valproatın (400 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	2	7	87	94
2. hayvan	2	6	110	116
3. hayvan	1	7	90	97
4. hayvan	1	5	44	49
5. hayvan	1	5	42	47
6. hayvan	5	5	115	120
7. hayvan	4	7	58	65
8. hayvan	2	5	97	102
9. hayvan	3	4	50	54
10. hayvan				
Ortalama	2,33	5,66	77	83
Std	1,41	1,11	28,73	29



**4.2.11. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (10 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Na-Valproatın (100 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.11’de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $1,3 \pm 0,48$  dk, nöbete giriş zamanı  $3 \pm 0,81$  dk, nöbette kalış zamanı  $56,4 \pm 9,39$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $58,4 \pm 9,33$  dk, olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.11. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (10 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	1	3	52	55
2. hayvan	2	4	63	67
3. hayvan	1	2	57	59
4. hayvan	1	3	42	45
5. hayvan	1	2	74	76
6. hayvan	2	4	62	66
7. hayvan	1	3	48	51
8. hayvan	2	4	57	61
9. hayvan	1	3	51	54
10. hayvan	1	2	48	50
Ortalama	1,3	3	56,4	58,4
Std	0,48	0,81	9,39	9,33

**4.2.12. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (20 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Na-Valproatın (100 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.12’de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $1,87 \pm 0,83$  dk, nöbete giriş zamanı  $3,25 \pm 0,7$  dk, nöbette kalış zamanı  $52,37 \pm 6,36$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $53,25 \pm 6,11$  dk olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.12. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (20 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	1	3	47	50
2. hayvan	3	4	44	48
3. hayvan	2	3	54	57
4. hayvan	-	-	-	-
5. hayvan	2	4	49	53
6. hayvan	3	4	51	55
7. hayvan	1	3	61	45
8. hayvan	2	3	62	65
9. hayvan	-	-	-	-
10. hayvan	1	2	51	53
Ortalama	1,87	3,25	52,37	53,25
Std	0,83	0,70	6,36	6,11

**4.2.13. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (50 mg/kg) fareler üzerine etkisi**

*Lavandula stoechas* (0,6 mg/kg, i.p.) ve 15 dk sonra Fenobarbital (50 mg/kg, i.p.) enjekte edilen hayvanlarda gözlenen değişimler Tablo 4.2.13'de gösterilmiştir. Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş zamanı, nöbette kalış zamanı, nöbetten çıkış zamanı dakika olarak kaydedilmiş; tabloya aktarılmıştır. Nöbet geçirmeyenler (-) işareti ile tanımlanmış olup tablo altındaki ortalamalar nöbet geçirenler arasından alınmıştır. Verilerin ortalamaları alındığında enjeksiyondan sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $3\pm 0,81$  dk, nöbete giriş zamanı  $5\pm 0,81$  dk, nöbette kalış zamanı  $52,50\pm 3,41$  dk, nöbetten çıkış zamanı ise  $62,25\pm 8,99$  dk olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2.13. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağının ve Fenobarbital (50 mg/kg) fareler üzerine etkisi

	Nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
1. hayvan	2	4	51	55
2. hayvan	-	-	-	-
3. hayvan	-	-	-	-
4. hayvan	3	5	57	62
5. hayvan	-	-	-	-
6. hayvan	3	6	49	57
7. hayvan	-	-	-	-
8. hayvan	-	-	-	-
9. hayvan	4	5	53	75
10. hayvan	-	-	-	-
Ortalama	3	5	52,50	62,25
Std	0,81	0,81	3,41	8,99

**4.2.14. *Ls.* (0,6 mg/kg) esansiyel yağı ve antiepileptik ilaç enjeksiyonu sonucu elde edilen toplu sonuçlar.**

Tüm deneyler sonrasında elde edilen veriler toplanmış ve toplu olarak Tablo 4.2.14'te verilmiştir.

**Tablo 4.2.14.** *Ls* ve antiepileptik ilaç enjeksiyonu sonucu elde edilen sonuçlar.

	Nöbet öncesi değişim gösteren sayısı	Nöbet Geçiren	Nöbet Geçirmeyen	Nöbet öncesi değişiminin başlama zamanı	Nöbete giriş zamanı	Nöbette kalış zamanı	Nöbetten çıkış zamanı
Kontrol grubu	10	10	0	3,00 ± 0,82	6,00 ± 1,41	36,84 ± 5,27	43,70 ± 5,40
Fenitoin 10 mg/kg	4*	4*	6*	4,00 ± 0,82	6,50 ± 1,29	51,00 ± 4,97*	54,75 ± 5,25*
Fenitoin 30 mg/kg	4*	4*	6*	3,75 ± 0,96	6,50 ± 1,73	53,25 ± 8,06*	59,75 ± 8,18*
Fenitoin 50 mg/kg	4*	4*	6*	3,50 ± 1,73	6,76 ± 2,22	66,68 ± 42,00	73,67 ± 40,50
Diazepam 1 mg/kg	9	6	4	2,00 ± 1,12	6,00 ± 5,10	60,25 ± 18,71*	67,75 ± 15,28*
Diazepam 2 mg/kg	9	3*	7	2,11 ± 1,27	5,33 ± 3,06	79,67 ± 33,23*	57,88 ± 29,10*
Diazepam 4 mg/kg	9	1*	9	2,00 ± 1,22	5,00	82,00	132,00
Fenobarbital 10 mg/kg	10	10	0	1,30 ± 0,48*	3,00 ± 0,81*	56,4 ± 9,39*	58,40 ± 9,33*
Fenobarbital 20 mg/kg	10	8	2	1,87 ± 0,83*	3,25 ± 0,7*	52,37 ± 6,36*	53,25 ± 6,11*
Fenobarbital 50 mg/kg	7	6	4	3,00 ± 0,81	5 ± 0,81	52,5 ± 3,41*	58 ± 2,94*
NaValproat 100mg/kg	6	3	7	1,83 ± 0,75*	4,00 ± 1,00*	76,67 ± 33,20*	80,67 ± 34,08*
NaValproat 200mg/kg	9	9 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2,11 ± 1,54	5,78 ± 1,09	76,13 ± 29,51*	81,75 ± 29,76*
NaValproat 400mg/kg	9	9 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2,33 ± 1,41	5,67 ± 1,12	77,00 ± 28,74*	82,67 ± 29,05*

İncelenen parametrelerden nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı, nöbete giriş, nöbete kalış ve çıkış zamanı ortalamaları,  $\alpha=0.05$  yanılma düzeyinde varyans analizi ile belirlendi. Grup ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi ve  $*P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nöbet öncesi değişim gösteren ve nöbet geçiren ile ilgili değerlendirmelerde kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Fisher's exact test ile saptandı ve  $*p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\*: kontrol grubuna göre anlamlılık  
<sup>a</sup>: na-valproat 100mg/kg a göre anlamlılık

## 2. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün araştırması dünya nüfusunun yaklaşık %70-80' nin primer sağlık hizmetinde klasik tedavi dışında kalan özellikle bitkisel kaynaklı ilaçlara güvendiklerini göstermiştir (Akelere O 1993). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde tezgah üstü ilaçların (OTC), besleyici ilaçların (nutraceuticals), şifalı bitkiler ve doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların popüleritesindeki artışa şahit olunmaktadır. Popüleritedeki bu artış beraberinde uygulayıcının profesyonelliği, tedavi metodunun, bitkisel ve doğal kaynaklı mevcut ürünlerin güvenliği, etkinliği, kalitesi hakkındaki korkuları ve şüpheleri de getirmektedir. Bu ürünler pestisidlerle, mikrobiyal ajanlarla, ağır metallerle, kimyasal toksinlerle kontamine olmuş olabilirler, hayatı tehdit edici yan etkileri olabilir. Fakat toplumdaki genel inanç bitkisel ve doğal ürünlerin, sentetik ilaçlardan daha güvenilir olduğu yönündedir (Chan 2003). Bitkisel toksisite yalnızca ürün toplama ve hazırlamada farmösitik kalite kontrolün eksikliğinden değil, bitkisel ilaçların zararsız olduğuna inanılması ve denetim dışı kendi kendini tedaviden de kaynaklanır. (Saad B. ve ark., 2006) Daha yeni popüler olmasına karşın geleneksel tedavide uzun zamandan beri kullanılmakta olan *Lavandula stoechas* esansiyel yağının kullanımı, etkileri ve toksisitesi konusunda bilgi açığı bulunmaktadır. Bu çalışmada *Ls*'in farelerde akut toksik etkileri ve farelerde gözlenen epileptik nöbetlerin çeşitli anti epileptik ilaçlarla olan etkileşimi araştırılmıştır.

Lavanta türleri geleneksel tıpta sedatif, antidepresif, antikonvülsan, analjezik, antispazmolitik, karminatif (düz kas gevşetici), diüretik, antibakteriyel, antifungal, antiseptik, yanıklarda ve böcek sokmalarında yara iyi edici, ekspektoran v.b. birçok hastalık tedavisinde kullanılmıştır (Baytop, 1999; Gilani ve ark., 2000; Cavanagh ve Wilkinson, 2002; Özcan, 2004; Baydar, 2005). Günümüze lavanta esansiyel yağları yaygın olarak aroma terapi de ve masajlarda sakinleştirici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Cavanagh ve Wilkinson, 2002; Baydar, 2005; Lin ve ark., 2007).

Ristorcelli ve arkadaşları 1997 yılında *Ls* esansiyel yağını gaz kromatografi-kütle spektrumlu (GC-MS) ve infrared spektral data ile incelediklerinde saptanabilen 14 farklı maddeyi tesbit etmişlerdir (Ristorcelli ve ark., 1997). Gören ve arkadaşları

2002 yılında gaz kromatografisi (GC) ile yaptıkları çalışmada ise 42 farklı madde tesbit etmişlerdir. (Gören ve ark., 2002). Giray ve arkadaşları 2008 yılında *Ls* sulu ektresini GC ile incelediklerinde 38 farklı madde tesbit etmişlerdir. Giray ve arkadaşları 2008). Ahmet Umay 2007 yılında yaptığı çalışmada yaprak ve çiçeklerden hidrodistilasyon, demleme-liyofilizasyon (DEM-LF) sonrası n-hekzan ve sub-kritik su ekstraksiyonu (SBKSE) sonrası diklorometan ile yaptığı analizlerde sırasıyla 17, 25 ve 35 farklı madde saptamıştır (Ahmet Umay 2007). Dob ve arkadaşları ise GC/MS kullanarak 76 farklı madde tesbit etmişlerdir (Dob ve ark. 2006). Topal ve arkadaşları 2007 de yaptıkları çalışmada ise 56 farklı madde analiz etmişleridir. Bu sonuçlar Tablo 2.1.3'de toplu olarak gösterilmiştir. İçeriğinin bu kadar farklı olması kullanılan cihaz, metotlara ve bitkinin yetiştiği bölgeye bağlı olmasına rağmen major olarak bulunan maddelerin hemen hemen değişmediği görülmektedir.

Farklı çalışmalarda saptanan bu maddeler ilgili veri tabanlarında incelendiğinde prokonvulsan ve konvulsan olabilecek kamfor, kamfen ve alfa-tujenin ortak maddeler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Alfa-tujenin konvulsif etkileri GABA reseptör aktivitesindeki inhibisyona bağlı olduğu saptanmış (Deiml ve ark., 2004). *Savia libanotica*'nın toksik etkisi kamfor, beta-tujen ve kamfen oranının yüksek olmasına bağlamıştır (Farhat ve ark., 2001). Kozmetikte kullanılan çoğu lavanta türünde linalol ve linalilasetat baskın bileşen iken *Lavandula stoechas*'ta kamfor baskındır. *Lavandula stoechas*'ın içerdiği bu yüksek konsantrasyondaki kamfor sedatif etkinin tersine konvülsiyonlara neden olabilir (Tisserand ve Balacs, 1999).

Diğer lavanta türlerine göre *Lavandula stoechas*'ta kamfor (kafur olarak da bilinir) oranı daha fazladır. Bu nedenle insektisitlerde ve kozmetik dışı ürünlerde kullanılırlar. Kamfor oranı daha düşük olan *Lavandula* türlerinde terpenler ve seskiterpenler (örneğin kardiyofilin) daha fazladır. Bu türlerden elde edilen esansiyel yağlar kozmetik preparatların formülasyonlarında kullanılırlar (Cavanagh ve Wilkinson, 2002). *Ls* gibi yüksek kamfor içeriğine sahip olan lavandula türlerinin yüksek dozlarda konvülzyonları uyurabileceği bildirilmektedir. (Tisserand and Balacs 1999). Bunun yanında içeriğinde kamfor da bulunan yağ karışımını soluması sonucu tonik-klonik konvülsiyonlar gözlenen zehirlenme vakası bulunmaktadır ve

zehirlenmeden yağ bileşiminde yüksek oranda bulunan kamfor sorumlu tutulabileceği bildirilmektedir (Emery ve Corban, 1999). Yine toksisite nedeni olarak kamforun neden olabileceğinin düşünüldüğü zehirlenme vakaları bulunmaktadır. Özellikle çocuklarda kullanılan bu preparatların kullanımı sonrası konvulsiyonlar gözlenmiştir. Bu konvulsiyonların nedenleri olarak kamfor düşünülmüştür (Siegel ve Wason, 1986; Gibson ve ark., 1989; Ruha ve ark., 2003; Love ve ark., 2004). Kamforun farklı preparatlarda kullanımı da sözkonusudur. Çeşitli tezgah üstü preparatlarda (OTC) ve aktarlarda değişik karışımlar içinde pazarlanmaktadır. %0,00037 den % 12,5'a kadar değişen oranlarda kamfor bulunmaktadır. Türkiyede pastil pomat, damla formlarında pazarlanmaktadır (Tablo.2.1.4.).

Birçok lavanta türünden elde edilen esansiyel yağda bulunan linalol ve linalil asetat masaj yağlarında bulunur. Linalil asetatın narkotik, linalolün ise sedatif etkisi vardır (Cavanagh ve Wilkinson, 2002). Lavanta türlerinin bu sakinleştirici etkileri geleneksel tıpta kullanılmıştır. Lavandula türlerinde bulunan Linalool ve linalil asetatın asetil kolin salınımını azalttığı ve nöromusküler kavşakta iyon kanal fonksiyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir (Re ve ark., 2000). Linalil asetatın narkotik etkileri linaloolün sedatif etkileri bildirilmiş olup lavanta yağının masaj şeklindeki geleneksel kullanımı uykunun başlamasını kolaylaştırması şeklindedir (Tisserand and Balacs 1999 Linalil asetat ve linalolün lokal anestezik etkisi; antimuskarinik aktivitesi ve/veya iyon ( $Na^+$  veya  $Ca^{2+}$ ) blokajı ile ilişkili olabilir (Ghelardini ve ark., 1999).

*Lippa alba* esansiyel yağında bulunan citral, betamirsene ve limonen deney hayvanlarına ip verildiğinde konvulsiyon zamanında anlamlı gecikmelere ve hayatta kalan hayvan yüzdesinde anlamlı artışlara neden olduğu gözlenmiştir (Viana ve ark., 2000).

Sayyah ve ark. (2004)'larının yaptıkları çalışmada *Artemisia dracunculoides* esansiyel yağın, elektrokonvulsif şok ve pentilentetrazol tarafından oluşturulan tonik konvulsiyonlara karşı koruyucu etkileri saptanmıştır. Esansiyel yağın bileşimindeki metilgenol, ogenol ve pinen'in bu koruyucu etkiye neden olabileceği, antikonvulsan etkili dozlarda esansiyel yağ sedasyon ve motor zayıflamalara neden olabileceği düşünülmüştür (Sayyah ve ark., 2004). Aynı bitki üzerinde yapılan analiz sonucunda

görülmüştür ki essansiyel yağ %68 oranında monoterpen içermektedir. Monoterpenlerin PTZ, pikrotoksin ve NMDA'nın oluşturduğu konvulsiyonlara karşı koruyucu etkisi vardır. Monoterpenlerin bu etkisine neden olarak glutamerjik modülasyon ve GABAerjik transmisyon olarak gösterilmiştir. Yağın diğer bileşenleri %6 oranında alfa ve beta pinendir. Bazı pinen analoglarının audiogenic epilepsilere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Sayyah ve ark., 2004).

Farelerde LS in intraperitoneal uygulamasının Probit analizi yapıldığında LD<sub>50</sub> değeri 1.88mg/kg'dır. Türler arasında fark olduğu bilinmesine rağmen (Saygı, 2003) elde edilen LD<sub>50</sub> değerini kıyaslayabilmek amacıyla fareler için bir skala bulunmadığından Hodge ve Sterner Skalasına göre değerlendirme yapılabilir. Bu skalada ratlar için olan değere bakıldığında *Ls* essansiyel yağının şiddetli toksik maddeler sınıfına girdiği görülmektedir. Türler arası fark olduğu bilinmesine rağmen *Ls* essansiyel yağı insanlar için de şiddetli toksik sınıfa sokulabilir. İnsanlar için böyle bir toksisite çalışması mümkün olmayacağı için acil servis kayıtları kontrol edilebilir. *Ls* zehirlenme vakalarının gözlenip gözlenmediği; gözlenmiş ise zehirlenmelerin hangi dozlarda olduğu, zehirlenme/ölüm kayıtlarının toplanması yararlı olabilir.

Farelerde intraperitoneal olarak *Ls* ekstratı (0,4mg/kg) verildikten sonra nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı  $3 \pm 1,41$  dakika nöbete giriş zamanı ise  $4,50 \pm 1,73$  dakika olarak saptanmıştır. Doz arttıkça nöbet öncesi değişimlerin başlama zamanı ve nöbete giriş zamanının azaldığı görülmüştür (4,8mg/kg  $1,83 \pm 0,75$  ve  $2,17 \pm 0,75$ ). Nöbette kalış zamanları ve nöbetten çıkış zamanları uzamıştır (Tablo 4.1). Bu beklenen bir durum olup oluşan konvulsan etkinin doz ile arttığını bize göstermektedir.

Bu Çalışmada *Ls* esansiyel yağının bilinen çeşitli antiepileptik ilaçlarla (diazepam, fenitoin fenobarbital ve sodyum valproat) etkileşimleri araştırılmıştır.

Daha önceki çalışmalar da göz önüne alınarak (Descotes ve ark. 1893, Ohl ve ark. 2001, Costa ve ark. 2006, Nassiri-Asl ve ark. 2007) Diazepam 1, 2 ve 4 mg/kg (i.p.) dozlarda kullanılmış, diazepamın artan dozlarıyla konvulsiyonları anlamlı şekilde önlediği saptanmıştır. Diazepam artan dozlarla nöbet değişimlerinin başlama



zamanında anlamlı değişiklik yapmazken nöbete giriş ve nöbette kalış zamanını anlamlı olarak uzatmıştır. Diazepamın antiepileptik etkisi büyük oranda GABA aracılı sinaptik inhibisyonu arttırması sonucu oluşmaktadır. Terapötik konsantrasyonlarda GABA aktıveli Cl<sup>-</sup> kanallarının açık kalma süresini etkilemeksizin açılma frekansını arttırırlar (Brunton ve ark. 2008). Bu çalışmanın sonuçları *Ls* nin epileptojen etkisinde benzodiazepin reseptörlerinin önemli rolü olabileceğini göstermektedir.

Daha önceki çalışmalar da (Andrade-Mena ve ark. 1991, Ferraz ve ark. 2000, Costa ve ark. 2006, White ve ark. 2008) göz önüne alınarak fenitoin dozları 10, 30 ve 50mg/kg olarak belirlenmiştir. Uygulanan tüm dozlarda nöbete giren sayısı 4, nöbete girmeyen hayvan sayısı ise 6 olmuştur. Fenitoinin antikonvulsan etkisinin artan dozları (10, 30 ve 50mg/kg i.p.) ile etkilenmediği saptanmıştır. Bilindiği gibi fenitoin antikonvulsan etkisini L ve N tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları üzerinden göstermektedir. Çalışmamızda fenitoinin artan dozlarda kullanılması ile antikonvulsan etkisinde anlamlı artış olmaması *Ls* ekstratının konvulsan etkisinde Ca<sup>2+</sup> kanal açıcılığının belirgin bir rolü olmadığını göstermiştir. Ayrıca; Dökmeci ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları çalışmada *Ls*'nin Ca kanal açıcı Bay K-8644 ile oluşan konvülzyonlarda etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bu durum sonucunda, *Lavandula stoechas*'ın, fenitoin ve karbamazepin'de olduğu gibi, Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin ile stimüle edilen proseslerin üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermişlerdir. (Dökmeci ve ark., 1994).

Daha önceki çalışmalar da (Ferraz ve ark. 2000, Ojewole 2005, Costa ve ark. 2006, White ve ark. 2008) göz önüne alınarak fenobarbital dozları 10, 20 ve 50mg/kg olarak belirlenmiştir. Fenobarbital ile yapılan çalışmada 10mg/kg dozunda hiç bir nöbeti önlememiştir. Doz artışı ile farelerde yukarıda tanımlanmış olan nöbet öncesi bulgular görülmemiş bunun yerine sallanarak yürüme ve devrilme (sarhoşluk hali), sonrasında fenobarbitalin genel anestezi etkisinden dolayı derin bir uyku ve anestezi hali gerçekleşmiş bu yüzden nöbet görülememiştir. Bu fenobarbitalin 50mg/kg dozunda bazı fareler nöbet öncesi hiç bir bulgu göstermeden direkt derin uyku haline geçmiştir. 24 saat sonra fareler tekrar kontrol edildiğinde tüm grup sağlıklı ve hepsi normal aktivite geri döndüğü gözlemlendi.

Fenobarbital, nöron membranındaki GABA-A reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek Cl<sup>-</sup> kondüktansını artırması ve böylece inhibisyon yapması antiepileptik etkisinde rol oynayabilir (Kayaalp, 2000). Yaptığımız deneyler sonucu bize *Ls*'in etki mekanizmalarından birinde GABA-A reseptör kompleksini kullanmasada nöbetin oluşum ve devam sürecinde fenobarbitalin inhibitör etkisinin daha baskın olduğunu göstermektedir.

Penisilin, Ca<sup>2+</sup> un yanı sıra GABA sistemini de etkileyerek konvülziyon oluşturur. Bu araştırmada *Lavandula stoechas*'ın, penisilin ile oluşan konvülziyonu etkilemediği dolayısıyla *Lavandula stoechas*'ın Ca<sup>2+</sup> veya GABA üzerine etkisi olmamasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Dökmeci ve ark. 1994).

Daha önceki çalışmalar da (Nikoloussi ve ark. 2004) göz önüne alınarak Na-Valproat dozları 100, 200 ve 400 mg/kg (ip.) olarak seçilmiştir. Yapılan çalışma sonunda Na-Valproat 100 mg/kg dozunda 10 hayvandan 3'ünde nöbet gözlenirken, artan dozların (200 ve 400 mg/kg) her ikisinde de 9 nöbet gözlenmiştir.

Valproik asitin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte çoğu hayvan çalışmalarında VA etkisinin  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) sistemi üzerinden olabileceği vurgulanmıştır. VA sinaptosomal GABA konsantrasyonunu, GABA sentezleyen enzim olan glutamik asit dekarboksilazı aktive ederek artırır. Ayrıca VA GABA katabolizmasındaki inhibitör etkisini GABA- transaminaz ve süksinik semialdehit dehidrogenazı inhibe ederek gösterir. VA uyarıcı nörotansmisyonu aspartik asit, glutamik asit ve  $\gamma$ -hidrobutirik asit aracılığı ile inhibe eder. Ayrıca VA hücrel uyarılabilmeyi voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarını etkileyerek azaltır (Shorvon ve ark. 2004).

Bununla birlikte Valproik asit yüksek dozlarda kullanıldığında ilaç metabolizmasında görev alan ana enzimler için geniş spektrumlu bir inhibitördür. Sadece CYP isoformlarını değil mikrozomal EH ve UGT enzimlerini de inhibe eder (Shorvon ve ark. 2004). Sonuç olarak adı geçen enzimler üzerinden ilaç metabolik klirensini azaltır. Bizim çalışmamızda artan dozlarda valproik asit kullanımı *Ls* ile oluşan konvülzyonları istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştır. Bu durum valproik asitin karaciğer enzimlerini inhibe ederek *Ls* içindeki konvülzan maddelerin yıkımını azaltması ve konsantrasyonlarını arttırması ile açıklanabilir.

## 6.SONUÇ

Halk arasında yaygın olarak farklı amaçlar ile kullanılan *Lavandula stoechas* yağının LD<sub>50</sub> dozu 1,88 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bu sonuç bize bilinenin aksine bitkinin yüksek dozlarda toksik etkilerinin oluşabileceğini göstermektedir.

Hidrodistilasyon yöntemi ile elde edilen *Ls* esansiyel yağının prokonvülsan olduğu saptanmıştır. Bu etkisi esansiyel yağda bulunan kamfor, kanfen ve tujen ile ilişkilendirilebilir.

Dökmeci ve ark. (1994) ve Gilani ve ark. (2000) *Lavandula soechnocheas*'ın antikonvülsan özellikleri gösterirken bizim sonuçlarımızda tam tersi olarak prokonvülsan özelliklerinin ortaya çıkması ekstraksiyon yönteminden kaynaklanıyor olabilir. Dökmeci ve ark. (1994) ve Gilani ve ark. (2000) çalışmalarında kullandıkları yağ alkol ekstraksiyonu ile elde edilirken, bizim çalışmamızda kullanılan yağ su buharı distilasyonu ile elde edilmiştir. Alkolde çözünmeyen falan suda çözünen, böylece sulu ekstraksiyonda elde edilen yağda var olan bir madde konvülsan etkili olabilir. Bu soru işaretlerini ortadan kaldırmak için ilerideki çalışmalarda *Lavandula stoechas*'ın farklı metotlarla elde edilen ekstrelerin karşılaştırılması ve EEG kayıtlarının alınması bu konudaki soruları yanıtlayacaktır.

*Ls* yağı ve antiepileptik ilaçlarla yapılan çalışmalarda görülmüştür ki diazepam ve fenobarbital farelerde letal dozlardaki *Ls* toksisitesinde görülen konvülsiyon ve letaliteyi belirgin bir şekilde önlemiştir. *Ls* yağı ile oluşan zehirlenmelerde ve bu zehirlenmeleri önlemede bu iki ilacın en etkin antidotal tedavi olduğu düşünülebilir.

### 3. KAYNAKLAR

1. **Dökmeci D, Al-Khatib İ, Karadağ ÇH, Ulugöl A**, Türkiye’de yetişen karabaş (*Lavandula stoechas*) bitkisinin çeşitli konvülsiyon modelleri üzerine etkisi. Trakya Üni. Tıp Fak. Dergisi, **1994**;11(1,2,3):53-61
2. **Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui BS, Herzig JW**, Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L. Journal of Ethnopharmacology, **2000**;71:161-167.
3. **Cavabagh HMA, Wilkinson JM**, Biological activities of lavender essential oil. Phytotherapy Research, **2002**;16:301-308.
4. **Baydar H**, Tıbbi, aromatik ve keyf bitkileri bilimi ve teknolojisi. 1.Baskı, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, **2005**.
5. **Baytop T**, Türkiye’de bitkiler ile tedavi. 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, **1999**.
6. **Sanches MA, Peco B**, Interference between perennial grassland and *Lavandula stoechas* subsp. *pedunculata* seedlings: a case of spatial segregation cause by competition. Acta Oecologica, **2004**;26:39-44.
7. **Gören AC, Topçu G, Bilsel G, Bilsel M, Aydoğmuş Z, Pezzuto JM**, The chemical constituents and biological activity of essential oil of *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*. Z. Naturforsch, **2002**;57:7979-800.
8. **Ristorcelli D, Tomi F, Casanova J**, <sup>13</sup>C-NMR as a tool for identification and enantiomeric differentiation of major terpenes exemplified by the essential oil of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas*. Flavour Fragr. J., **1998**;13:154-158.
9. **Flores G, Blanch GP, Castillo MLR, Herraiz M**, Enantiomeric composition studies in *Lavandula* species using supercritical fluids. J. Sep. Sci., **2005**;28:2333-2338.
10. **Umay A**, *Lavandula stoechas*, *Melissa officinalis* ve *Tribulus terrestris* bitkilerinin kimyasal içeriklerinin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, **2007**.
11. **Dob T, Dahmane D, Agli M, Chelghoum C**, Essential oil composition of *Lavandula stoechas* from Algeria. Pharmaceutical Biology, **2006**;44(1):60-64.
12. **Giray SE, Kırıcı S, Kaya AD, Türk M, Sönmez Ö, İnan M**, Comparing the effect of sub-critical water extraction with conventional extraction methods on the chemical composition of *Lavandula stoechas*. Talanta, **2008**;74:930-935.
13. **Topcu G, Ayrıl MN, Aydın A, Gören AC, Chai HB, Pezzuto JM**, Triterpenoids of the roots of *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*. Pharmazie, **2001**;56(11):892-895.
14. **Özcan M**, Mineral contents of some plants used as condiments in Turkey. Food Chemistry, **2004**;84:437-440.
15. **Lin PW, Chan W, Fung-leung B, Lam LC**, Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. Int. J. Geriatr Psychiatry, **2007**;22:405-410.
16. **Tisserand R**. Lavender beats benzodiazepines, Int J Aromather, **1988**;1:1-2.

17. **Re L, Barocci S, Sonnino S.** Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the Mouse neuromuscular junction, *Pharmacol Res.* **2000**;42:177-182.
18. **Karadağ H, Al-Khatib İ, Ulugöl A, Kadaifçi OD,** Some pharmacological studies on *Lavandula stoechas* plant growing in Turkey. *Trakya Üni. Tıp Fak. Dergisi*, **1994**; 11(1,2,3):63-69.
19. **Uzun E, Sarıyar G, Adersen A, Karakoç B, Ötük G, Oktayoğlu E, Pırıldar S,** Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**;95(2-3):287-296.
20. **Rozman V, Kalinovic I, Korunic Z,** Toxicity of naturally occurring compounds of *Lamiaceae* and *Lauraceae* to three stored-product insects. *Journal of Stored Products Research*, **2007**;43:349-355.
21. **Al-Khatib İ, Kadaifçi R, Kadaifçi OD, Ulugöl A, Karadağ H,** Modification of rats adjuvant arthritis by *Lavandula stoechas* plant growing in Turkey. *Trakya Üni. Tıp Fak. Dergisi*, **1994**; 11(1,2,3):39-52.
22. **Gülçin İ, Şat Gİ, Beydemir Ş, Elmastaş M, Küfrevioğlu Öİ,** Comparison of antioxidant activity of clove (*eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). *Food Chemistry*, **2004**; 87:393-400.
23. **Heinemann U, Lux HD, Gutnick MJ.** Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activities in cerebral cortex of the rat, *Exp Brain Res*, **1977**;23:237.
24. **Neering LR, McBurney RN.** Role for microsomal Ca storage in mammalian neurons, *Natura*, **1984**;309:158.
25. **Pumain R, Kurcewicz I, Luvel J.** Fast extracellular calcium transient: involvement in epileptic processes, *Science*, **1983**;222:177-179.
26. **De Sarro G, Ascoti C, Di Paola ED, Vidal MJ, De Sarro A.** Effects of antiepileptic drugs, calcium channel blockers and other compounds on seizures induced by activation of voltage-dependent L calcium channel in DBA/2 mice, *Gen Pharmac*, **1992**;23:1205-1216.
27. **Stone TW.** Purine receptors and their pharmacological roles, *Adv Drug Res*, **1989**;18:291-429.
28. **White EJ, Bradford HF.** Enhancement of depolarization induced synaptosomal calcium uptake and neurotransmitter release by Bay K 8644, *Biochem Pharmac*, **1986**;35:2193-2197.
29. **Horn E, Esseling K, Weber R.** Protective sensitivity changes of the motor cortex due to epileptiform experience of the visual cortex, *Pharmacol Biochem Behav*, **1993**;44:709-715.
30. **Saygı Ş,** Deneysel farmakolojide toksisite testleri ve test sonuçlarının önemi. *Gülhane Tıp Dergisi*, **2003**;45(3):291-298.
31. **Dökmeci İ, Dökmeci AH,** Toksikoloji zehirlenmelerde tanı ve tedavi, 4.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, **2005**.
32. **Bakırel T, Keleş O, Bozkurt HH, Ak K,** Farelerde *Trifolium pratense*'nin spermatogenezis üzerine etkisi ve akut toksisitesi. *Turk J. Vet. Anim Sci.*, **2002**;26:555-559.
33. **Hilaly J, Israili ZH, Lyoyssi B,** Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga iva* experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**;91:43-50.

34. **Witthawaskul P, Panthong A, Kanjanapothi D, Taesothikul T, Lertprasertsuke N**, Acute and subacute toxicities of the saponin mixture isolated from *Schefflera leucantha* Viguier. *Journal of Ethnopharmacology*, **2003**;89:115-121.
35. **Baliga MS, Jagetia GC; Ulloor JN, Baliga MP, Venkatesh P, Reddy R, Rao KVN, Baliga BS, Devi S, Raju SK, Veeresh V, Reddy TK, Bairy KL**, The evaluation of the acute toxicity and long term safety of hydroalcoholic extract of Sapthaparna (*Alstonia scholaris*) in mice and rats. *Toxicology Letters*, **2004**; 151:317-326.
36. **Ramirez JH, Palacios M, Tamayo O, Jaramillo R, Gutierrez O**, Acute and subacute toxicity of *Salvia scutellarioides* in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **2007**;109:348-353.
37. **Schlede E, Genschow E, Spielmann H, Strpp G, Kayser D**, Oral acute toxic class method: A successful alternative to the oral LD<sub>50</sub> test. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **2005**;42:15-23.
38. **Guyton AC, Hall JE**. *Tıbbi Fizyoloji*, 10.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, **2001**.
39. **Kayaalp O**. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 10.Baskı, Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, **2002**.
40. **Gürol G**, Akut ve subkronik alkol alımının nonkonvülsif genetik absans epilepsi üzerine etkileri. *Bilim Uzmanlığı Tezi*, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, **2006**.
41. **Ziylan YZ**. *Sinir Sistemi, Kontrol Sistemleri*, 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, **2002**;316-317.
42. **Bora İ**. *Epilepsi, Klinik Nöroloji*, 1.Baskı, Bursa, Nobel & Güneş Kitapevleri, **2002**;131-133.
43. **Katzung BG**, *Basic and clinical pharmacology*. 7<sup>th</sup> Ed., San Francisco, Appleton & Lange, **1998**.
44. **Brunton LL, Parker KL, Blumenthal D, Buxton I**. *Manuel of Pharmacology and Therapeutics*, 1<sup>th</sup>.Ed., New York, The McGraw-Hill Com., **2008**.
45. **Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE**. *The Treatment of Epilepsy*, 2<sup>th</sup>.Ed., Massachusetts, Blackwell Science Ltd., **2004**.
46. **Chan K**. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere*. **2003**;52(9):1361-71.
47. **Saad B, Azaizeh H, Abu-Hijleh G, Said S**. Safety of traditional Arab herbal medicines. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, **2006**;3:433-439.
48. **Deiml T, Haseneder R, Zieglgänsberger W, Rammes G, Eisensamer B, Rupprecht R, Hapfelmeier G**. Alpha-thujone reduces 5-HT<sub>3</sub> receptor activity by an effect on the agonist-reduced desensitization. *Neuropharmacology*, **2004**;46(2):192-201.
49. **Farhat N, Affara NI, Gali-Muhtasib HU**. Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (*Salvia libanotica*) and its toxicity in mice. *Toxicology*, **2001**;39(10):1601-1605.
50. **Tisserand R, Balacs T**. *Essential oil safety, A guide for health care professionals*, Harcourt:Glasgow: **1999**.
51. **Emery DP, Corban JG**. Camphor toxicity, *J Paediatr Child Health*, **1999**;35:105—106.

52. **Siegel E, Wason S.** Camphor toxicity. *Pediatr. Clin. North Am.*,**1986**;33(2):375-379.
53. **Gibson DE, Moore GP, Pfaff JA.** Camphor ingestion. *Am. J. Emerg Med.*, **1989**;7(1)41-3.
54. **Ruha AM, Graeme KA, Field A.** Late seizure following ingestion of Vicks VapoRub., *Acad Emerg Med.*,**2003**;10(6):691.
55. **Love JN, Sammon M, Smereck J.** Are one or two dangerous? Camphor exposure in toddlers. *J. Emerg Med.*,**2004**;27(1)49-54.
56. **Ghelardini C, Galeotti N, Salvatore G, Mazzanti G.** Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta. Med.*,**1999**;65:700-703.
57. **Viana GS, Vale TG, Silva CM, Matos FJ.** Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown., *Biol. Pharm. Bull.*, **2000**;23(11):1314-1317.
58. **Sayyah M, Nadjafnia L, Kamalinejad M.** Anticonvulsant activity and chemical composition of *Artemisia dracunculus* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**;94:283-287.
59. **Descotes J, Laschi A, Tachon P, Tedone R, Evreux JC,** Effects of variations in time and dose of diazepam injection on delayed hypersensitivity. *J. Immunopharmacol.*, **1982**;4(4):279-284.
60. **Ohl F, Sillaber I, Keck ME, Holsboer F,** Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test. *J. Psychiatr. Res.* **2001**;35(3):147-154.
61. **Costa EA, Rocha FF, Torres MLB, Souccar C, De Lima TCM, Lapa AJ, Lima-Landman MAR,** Behavioral effects of a neurotoxic compound isolated from *Clibadium surinamense* L (Asteraceae). *Neurotoxicology and Teratology*, **2006**; 349-353.
62. **Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F,** Anticonvulsant effects of areal parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benodiazepine and opioid receptors. *BMC Comp. and Alt. Medicine*, **2007**;7:26.
63. **Andrade-Mena CE, Sardo-Olmedo JA, Ramirez-Lizardo EJ,** Effects of phenytoin administration on murine immune function. *J. Neuroimmunol.* , **1994**;50(1):3-7.
64. **Ferraz AC, Pereira LF, Ribrito RL, Wolfman C, Medina JH, Scorza FA, Santos NF, Cavalheiro EA, Cunha CD.** Ricinine-elicited seizures: a novel chemical model of convulsive seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2000**; 65(4):577-583.
65. **White HS, Franklin MR, Kupferberg HJ, Schmuts M, Stables JP, Wolf HH.** The anticonvulsant profile of rufinamide (CGP 33101) in rodent seizure models. *Epilepsia*, **2008**; 1:1-8.
66. **Ojewole JA,** Analgesic and anticonvulsant properties of *Tetrapleura tetraptera* (Taub) (Fabaceae) fruit aqueous extract in mice. *Phytother. Res.* **2005**;19(12):1023-1029.
67. **Nikoloussi EN, Foroglou NG, Kerameos-Froglou CH, Thliveris JA,** Effect of valproic acid on fetal and maternal organs in the mouse : a morphological study. *Morphologie*, **2004**; 88(280):41-45.