



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

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**PIYASADA KIŞNIŞ ADI İLE SATILAN ÖRNEKLERİN
AVRUPA FARMAKOPESİ YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EREK ULUTAŞ

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

TEMMUZ 2018



**PIYASADA KIŞNIŞ ADI İLE SATILAN ÖRNEKLERİN AVRUPA
FARMAKOPESİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Erek ULUTAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2018

Erek ULUTAŞ tarafından hazırlanan “Piyasada Kişniş Adı İle Satılan Örneklerin Avrupa Farmakopesi Yönünden Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Esra AKKOL

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Ayşe UZ

Farmakognozi Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Tez Savunma Tarihi: 19 /07/2018

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Erek Ulutaş

19.07.2018

PIYASADA KİŞNİŞ ADI İLE SATILAN ÖRNEKLERİN AVRUPA FARMAKOPESİ
YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Erek ULUTAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2018

ÖZET

Bu çalışmada, aktarlarda sağlık alanındaki faydaları anlatılarak satılan 12 kişniş örneği üzerinde Avrupa Farmakopesi 8,0’da yer alan “Coriandri fructus” monografında belirlenen kriterler yönünden analizler yapılmıştır. Bu amaçla örneklerde mikroskopik analiz, yabancı madde, kurutmada kayıp, total kül miktar tayini, ince tabaka kromatografisi analizleri ve uçucu yağ miktar tayini çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonucunda, özellikle aktarlarda pek çok hastalığa karşı önerilen kişniş örneklerinin Avrupa Farmakopesi standartlarına uygun olmadıkları tespit edilmiştir. Halk sağlığı yönünden bu drogların farmakope kriterleri yönünden standardize edilmesi gerekmektedir. Kalite kontrol çalışmaları sonrasında bu drogların eczacı gözetiminde eczanelerde satılması halk sağlığı için önemlidir.

Bilim Kodu : -

Anahtar Kelimeler : Avrupa Farmakopesi 8,0, *Coriandrum sativum*, Kişniş, Apiaceae

Sayfa Adedi : 79

Danışman : Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

ASSESSMENT IN TERMS OF THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA CRITERIA OF
CORIANDER CALLED PLANT SPECIES SOLD

(M.Sc. Thesis)

Erek ULUTAŞ

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

July 2018

ABSTRACT

In this study, 12 coriander samples which were sold with health benefits were analyzed in terms of criteria determined in "Coriandri fructus" monograph in European Pharmacopoeia 8,0. For this purpose, microscopic analysis, foreign matter, loss of drying, determination of total ash content, analysis of thin layer chromatography and determination of volatile oil amount were carried out. As a result of the study, it has been determined that the coriander samples recommended for the many diseases especially in the aktars, are not in compliance with European Pharmacopoeia standards. In terms of public health, these drugs should be standardized in terms of pharmacopoeial criteria. After quality control studies, the sale of these drugs in pharmacies under the supervision of pharmacists is important for public health.

Science Code : -

Key Words : European Pharmacopoeia 8,0, *Coriandrum sativum*, Coriander, Apiaceae

Page Number : 79

Advisor : Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca, bilgi ve tecrübesiyle bana her konuda yardımcı olan, emeğini, zamanını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, karşılaştığım tüm zorluklarda bana yol gösteren Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı'nın tüm araştırma görevlilerine;

Başarımdaki manevi katkıları çok büyük olan, bana her zaman güvenen, her koşulda ve her kararında beni destekleyen canım annem Hatice Ulutaş'a, canım babam Nazmi Ulutaş'a, canım kardeşim Eren Ulutaş'a ve canım arkadaşlarım İlkay Koçer, Gamze Özcan Coşkun, Tuğçe Önbaş İlgen, Caner Emirhan Coşkun ve sonsuza dek kalbimizde yaşayacak biricik arkadaşımız Ali Rıza Umut İlgen'e; en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
HARİTALARIN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Bölüm	3
2.1.1. <i>Coriandrum</i> L. cinsinin taksonomik yeri	3
2.1.2. Apiaceae familyası	4
2.1.3. <i>Coriandrum</i> L.	5
2.1.4. <i>Coriandrum sativum</i> L.	5
2.1.5. Habitat	7
2.1.6. <i>C. sativum</i> 'un Türkiye'deki yayılışı	8
2.1.7. <i>C. sativum</i> 'a verilen isimler ve sinonimleri.....	8
2.1.8. Tarihçe	9
2.1.9. <i>C. sativum</i> 'un kayıtlı olduğu monograflar ve farmakopeler	11
2.2. Kimyasal Bölüm.....	11
2.2.1. Uçucu yağ.....	11
2.2.2. Sabit yağ	17

	Sayfa
2.2.3. Steroller	18
2.2.4. Polifenoller	18
2.2.5. Diğerleri.....	20
2.3. Biyolojik Aktivite.....	20
2.3.1. <i>C. sativum</i> 'un kullanımı	20
2.3.2. <i>C. sativum</i> 'un yan etkileri.....	21
2.3.3. <i>C. sativum</i> 'un kullanılmaması gereken durumlar.....	21
2.3.4. İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler	21
2.3.5. Toksisite	21
2.4. Biyolojik aktivite çalışmaları	23
2.4.1. <i>İn vitro</i> çalışmalar.....	23
2.4.2. <i>İn vivo</i> çalışmalar.....	30
2.4.3. Klinik çalışmalar	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Gereç	45
3.2. Yöntemler.....	45
3.2.1. <i>Coriandri fructus</i> un Avrupa Farmakopesi 8,0 'a göre analizi.....	46
3.3. Avrupa Farmakopesi'ne Göre Yöntemlerin Uygulanması	50
3.3.1. Mikroskopik analiz.....	50
3.3.2. Yabancı madde analizi	50
3.3.3. Kurutmada kayıp	50
3.3.4. Bütün kül	50
3.3.5. Uçucu yağ analizi	51
3.3.6. İstatistiksel analiz	53
4. BULGULAR	55
4.1. Aktardan Satın Alınan Örneklerin Morfolojik Görünümleri	56

	Sayfa
4.2. Mikroskopik analiz.....	60
4.3. İTK Analizi	63
4.4. Yabancı madde.....	63
4.5. Uçucu yağ, kurutmada kayıp ve kül miktar tayini analiz bulguları	69
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	79

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Çeşitli ülkelerden toplanmış kişniş örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri	12
Çizelge 2.2. <i>C. sativum</i> 'un Biyolojik Aktivitelerinden Sorumlu Bileşikler	41
Çizelge 3.1 Kişniş örneklerinin satın alındıkları tarih ve yerler ile aktar/üretici firma Bilgileri	45
Çizelge 4.1. Örneklerle ait yabancı madde miktarları	64
Çizelge 4.2. Kişniş örneklerine ait yabancı madde, uçucu yağ, kurutmada kayıp ve kül Miktarları	69

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kişniş meyve ucuçu yağındaki bazı terpenik bileşikler	17
Şekil 2.2. Kişniş meyvelerinde bulunan bazı flavonoit ve fenolik asitlerin kimyasal yapıları	19
Şekil 3.1. Kremokarp görünüşü ve kısımları	46
Şekil 3.2. Toz drogun mikroskop görüntüsü.....	48
Şekil 3.3. Uçucu yağ miktar tayini cihazı	52

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>C. sativum</i> yaprak, çiçek, meyve	6
Resim 2.2. <i>C. sativum</i> meyveleri	7
Resim 2.3. <i>C. sativum</i> 'un eczanede satılan preparatları	22
Resim 4.1. Numune 1, 2 ve 3'e ait meyveler	56
Resim 4.2. Numune 4, 5 ve 6'ya ait meyveler	57
Resim 4.3. Numune 7, 8 ve 9'a ait meyveler	58
Resim 4.4. Numune 10, 11 ve 12'ye ait meyveler	59
Resim 4.5. Endosperma, Mikrokürecikler ve Yağ damlası	60
Resim 4.6. Endokarp altındaki mezokarpın dikdörtgen biçimindeki sklereitleri, Salgı Kanalları ve Taş hücrelerinden oluşan endokarp parçaları	61
Resim 4.7. Epikarp parçaları ve kalsiyum okzalat kristalleri, Mezokarpın sklerenkima parçaları, İletim demetleri ve Stoma içeren epikarp	62
Resim 4.8. Kışniş örneklerinin İTK analizi	63
Resim 4.9. Örneklerin kremokarplarında görülen delikler	64
Resim 4.10. Numune 1, 2 ve 3'e ait yabancı madde örnekleri	65
Resim 4.11. Numune 4, 5 ve 6'ya ait yabancı madde örnekleri	66
Resim 4.12. Numune 7, 8 ve 9'a ait yabancı madde örnekleri	67
Resim 4.13. Numune 10, 11 ve 12'ye ait yabancı madde örnekleri	68

HARİTALARIN LİSTESİ

Harita	Sayfa
Harita 1.1. TÜBİVES’de <i>C. sativum</i> ’un vilayetlere göre yayılışı	8
Harita 1.2. TÜBİVES’de <i>C. sativum</i> ’un Flora of Turkey and East Aegean Islands’daki kare sistemine göre yayılışı	8

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

CCl₄	Karbon tetraklorür
CO₂	Karbondioksit
h/h	Hacim/Hacim
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
NaOH	Sodyum hidroksit
NaCl	Sodyum klorür
pmol	Pikomol

Kısaltmalar

Açıklamalar

15-LPO	15-Lipoksijenaz
ADCY1	Adenilil Siklaz Tip 1
BHT	Bütil Hidroksi Toluen
BOX	Bis-oksonol
CD	Konjüge Dien
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
CR	Çiğ Kişniş Tohumu
CSR	Kavrulmuş Kişniş Tohumu
DMH	1,2-dimetil hidrazin
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EC₅₀	% 50'sine Medyan Etkili Konsantrasyon
ED₅₀	% 50'sine Medyan Etkin Doz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Kısaltmalar	Açıklamalar
ERK	Ekstrasellüler Sinyal-Düzenleyici Protein Kinaz
ESI-MS	Elektrospray İyonizasyon Kütle Spektrometresi
FECD	Fekal Yumurta Sayısında Azalma
FIC	Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu
G6PD	Glukoz-6-fosfat Dehidrogenaz
GABA_A	Tip A Gama-Aminobutirik Asit
GC-FID	Gaz Kromatografi-Alev İyonizasyon Dedektörü
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
GGT	γ -Glutamil Transpeptidaz
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GST	Glutasyon S-Transferaz
HCH	Hekzaklorosikloheksan
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi
HPTLC	Yüksek Basıncılı İnce Tabaka Kromatografi
HSCCC	Yüksek Basıncılı Ters Akım Kromatografi
HXE	Hematoksilen Eozin
IC₅₀	%50 Maksimum İnhibisyon Oluşturan Konsantrasyon
icv	İntraserebroventrikular
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LHP	Lipit Hidro Peroksit
LPO	Lipid Peroksidasyon
MDA	Malondialdehit
MEA	Multielektrot Dizisi
MFC	Minimum Fungisidal Konsantrasyon
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon
MLC	Minimum Öldürücü Konsantrasyon
MRSA	Metisilin-Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Metisilin-Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>

Kısaltmalar	Açıklamalar
MTT	Metil Tetrazolyum Tuzu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OHH	Obez-Hiperglisemik-Hiperlipidemik
Ox-LDL	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PC	Protein Karbonil
PI	Propidyum İodit
RAW 264,7	Fare Makrofaj Hücre Dizisi
RP-HPLC	Ters Faz Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi
sc.	Subkütan
SEM	Standart Hata
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Madde
TC	Total Kolesterol
TG	Trigliserit
TTC	Trifeniltetrazolyum Klorit
TWCR	Toplam Kurt Sayısındaki Düşüş
XTT	2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)2H-tetrazolyum-5-karboksanilit
UV	Ultraviyole
VRE	Vankomisin-Dirençli Enterokok

1. GİRİŞ

Ülkemizde “Fitoterapötiklerle yapılan allopatik tedavi” olarak tanımlanan Fitoterapi’ye artan bir ilgi vardır. Hekim ve eczacı ile birlikte uygulanması gereken bir yöntem olan Fitoterapi’de fitoterapötiklerin hammaddesini oluşturan drogların kalite kontrolleri önemlidir. Bu bağlamda Türkiye’de kaliteli drog üretimi ve bunların kalite kontrol analizleri şu an için çok yetersizdir. Bu konudaki boşluk, halkın bu bitkileri en kolay aktarlardan temin etmesine neden olmaktadır. Aktarlar ise bu bitkileri halen gelişigüzel toplayıp, uygun olmayan koşullar altında saklayarak çuvallardan poşetlere doldurarak veya paketlenmiş halde pazarlamaktadır. Her derde deva olarak satılan bu ürünlerin kalite kontrol analizi yapılmamaktadır. Bu durum sağlığı ciddi olarak tehdit etmektedir. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Ana Bilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programında, 2001 yılından bu yana piyasadaki birçok bitki ve bitkisel ürünün kalite kontrol analizleri yapılmış ve durum tespitleri rapor edilmiştir.

Apiaceae familyasına ait bir tür olan *Coriandrum sativum* L.’un anavatanı Akdeniz olup Rusya, Orta Avrupa, Kuzey Afrika ve Asya’da kültürü yapılmaktadır [1]. Ülkemizde Marmara, Güney Doğu Anadolu ve Batı Akdeniz bölgelerinde doğal olarak yetişmekte [2], Ankara, Konya, Eskişehir, Niğde gibi illerde de ticari amaçla kültürü yapılmaktadır [3]. Halk arasında “Kişniş” olarak bilinen meyveleri taşıdığı uçucu yağdan dolayı genellikle oral olarak iştahsızlık, gaz, hazımsızlık, diyare, ağrı ve kusma gibi sindirim sistemi ve mide şikâyetlerinde haricen ise göğüs ağrısı, öksürük ve mesane şikâyetlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca şekerlikte ve baharat olarak da kullanılışı mevcuttur [1, 4].

“Piyasada Kişniş Adı ile Satılan Örneklerin Avrupa Farmakopesi Yönünden Değerlendirilmesi” isimli tezimizde; aktarlarda sağlık alanındaki faydaları anlatılarak satılan 12 kişniş örneği üzerinde Avrupa Farmakopesi 8,0’da yer alan “*Coriandri fructus*” monografında belirlenen kriterler yönünden analizler yapılmıştır [5]. Bu kapsamda örneklerde mikroskobik analiz, yabancı madde, kurutmada kayıp, total kül miktar tayini, ince tabaka kromatografisi analizleri ve uçucu yağ miktar tayini çalışmaları yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda aktarlarda satılan kişniş meyvelerinin Avrupa Farmakopesi 8,0 monografında yer alan analiz sonuçları rapor şeklinde sunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler; botanik, kimyasal içerik ve biyolojik aktivite çalışmaları olmak üzere üç ana bölümde verilmiştir.

Botanik bilgiler bölümünde; *Coriandrum* L. cinsinin taksonomik yeri, Apiaceae familyası, *Coriandrum* L. genusu, *Coriandrum sativum* L.'un botanik özellikleri, habitat, *C. sativum*'un Türkiye'deki yayılışı, *C. sativum*'a verilen isimler ve sinonimleri, tarihçe ve *C. sativum*'un kayıtlı olduğu monograflar ve farmakopeler ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

Kimyasal içerik bölümünde; kişniş meyvesinin kimyasal bileşimi, uçucu yağın bileşimine ait bilgiler sunulmuştur.

Biyolojik aktivite çalışmaları bölümünde; kişniş meyvesi ile yapılan *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalara ait sonuçlar ile kişnişin yan etkileri, kullanılmaması gereken durumlar ve Türkiye'de satılan kişniş içeren preparat isimleri sunulmuştur.

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. *Coriandrum* L. cinsinin taksonomik yeri

Alem: Plantae

Alt Alem: Tracheobionta

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Alt sınıf: Rosidae

Takım: Apiales

Familya: Apiaceae

Cins: *Coriandrum*

Tür: *Coriandrum sativum* L. [2]

2.1.2. Apiaceae familyası

Basit veya bileşik umbella çiçek durumu ve şizokarp meyvalarıyla çiçekli bitkiler içinde en iyi tanınan, zengin familyalardan biridir. 300 cins, 3000 kadar türü kapsar. Ülkemizde 90 cins ve 419 kadar türü bulunur. Nadiren çalimsı, çoğu uçucu yağ taşıyan otsu bitkilerdir [4].

Yaprakları alternan dizilişli, nadiren alt karşılıklı çevrel dizilişli, genellikle stipulasız, parçalı ve tabanı okrealıdır [4, 6].

Çiçekler küçük, basit veya bileşik umbella durumundadır, involukrum ve involusel bulunur, brakte ve brakteoller olabilir. Kaliks yoktur ya da küçüktür. Sepaller bazen birbirine eşit değildir, korolla 5 petalli sıklıkla uçlarından ikiye ayrılmış ve içe doğru kıvrık noktaları vardır. Tümü şekil olarak birbirine eşit ya da dış petaller içtekilerden büyük, beyaz sarı, sarımsı-yeşil, soluk mavi ya da pembe renklidir [4, 6].

Stamen 5 tane, ovaryum 2 karpelden oluşmuş sinkarp ve alt durumludur. Stilus 2 tane, genellikle stilopodyumla birliktedir [4, 6].

Meyva tipi, olgunlukta her biri tek tohum taşıyan 2 merikarpa ayrılan şizokarptır, merikarplar birbirine ince bir sap (karpofor) ile bağlıdır ve olgunlaşınca ayrılır. Meyvenin üzerinde ikisi kenarda üçü ortada kaburga şeklinde uzunluğuna 5 çıkıntı, kosta ve kostalar arasında 4 girinti, valekulum bulunur. Mezokarpta uçucu yağ taşıyan ve sayısı genusa göre değişen reçine kanalları yer alır [4, 6].

Coriandrum türünün tayin anahtarı

- | | |
|---|--------|
| 1. Bazal yaprakları basit ya da basit yaprakçıkla birlikte 3-7-palmat | Grup A |
| 1. Bazal yaprakları 1 ya da daha çok pinnat ya da 2-3-ternat | |
| 2. Meyve farklı olarak tüylerle, dikenlerle, kıllarla, çıkıntılarla ya da kabarcıklarla kaplı | Grup B |
| 2. Meyve tüysüz, pürüzsüz ya da kabarık ya da kanatlı | |
| 3. Tek yıllık | Grup C |

Grup C

1. Gövdesi dikensiz, meyvede ışın yok ya da hemen hemen kalınlaşmış
2. Petalleri beyaz ya da sarımsı beyaz
4. Meyve yok ya da hemen hemen yassılaştırmış
8. Meyvelerin boyu eninden 2 kat daha büyük ya da küçük
11. Meyve 2-6 mm; kabartılı ya da değil
12. Merikarpı kabartıları belirsiz ya da yok
16. Meyve iki eş parçalı, gövde belirgin bir şekilde köşeli.....**Bifora**
16. Meyve ovat ya da küremsi; gövde silindirik ya da hafif köşeli
17. Sepaller var, eşit değil, kalıcı; petaller ışınsal olarak yayılmış....**Coriandrum** [6].

2.1.3. *Coriandrum* L.

Dallanmış, tüysüz, ince köklü ve kötü kokulu tek yıllık otsu bitkilerdir. Yaprakları 3 parçalı, 1-3-pinnat ya da pinnatisekt, brakte tek ya da yoktur. Brakteol vardır. Sepalleri birbirinden farklı ve sivridir ve meyveyle birlikte devam eder. Petaller beyaz ya da pembemsi, dışa doğru ışınsal, genellikle sadece bir lobu gelişmiş, derin iki lobludur. Meyve küremsi, sert ve tüysüzdür. Merikarplar yarıküremsi, birleşik ya da ayrı, birleşme yüzeyi konkavdır. Sırtlar belirgin değildir. Dorsal salgı kanalı yoktur, birleşme salgı kanalı yoktur ya da iki tanedir. Stilopodyum koniktir [6].

1. Tepe yaprakları 2-3-pinnat ya da pinnatisekt, bazala benzer olmayan, segmentler lineer 2-6 yollu, merikarplar birleşik **1. sativum**.
1. Tepe yaprakları 1-pinnat ya da ternat, bazala benzer, segmentler $\pm$ ovat, 6-12 yollu, merikarplar sonunda ayrılan **2. tordylium** [6].

2.1.4. *Coriandrum sativum* L.

Gövdenin içi dolu ve silindirik, 10-70 cm uzunluğundadır. Bazal yaprakları 1(-2)-pinnat, parçalar ovat, derince çizilmiş dişlidir. Tepe yaprakları 2-3-pinnat ya da pinnatisekt, parçaları çizgisel, petiolü kısa ya da subsesil, 2-6 eşit olmayan ışınlıdır. Brakte var ya da yoktur, çizgisel ya da kılsı ve 5mm'ye kadardır. Brakteoller çizgisel-lanseolat ve 3 mm'ye kadardır. Pediseller eşit değil 0-3 mm'dir. Meyve 3-4 mm, olgunken soluk atın-kahverengi,

olgunlaşmamışken kurutulduğunda siyahtır. Merikarplar birleşiktir. Birincil çizgiler dalgalı, ikincil çizgiler düzdür. Dorsal salgı kanalı yok, merikarpların iç yüzeylerinde salgı kanalları yoktur ya da 2 tanedir [6].

C. sativum boyu 20-140 cm arasında değişen tüysüz, tek yıllık otsu bir bitkidir. Epigeal çimlenme gösterir [1, 7].



Resim 2.1. *C. sativum* yaprak, çiçek, meyve [8]

Yaprakları oval hafif loplu, üst yapraklar doğrusal ve daha çok bölünmüştür. Yapraklar alternandır ve ilk yapraklar rozet şeklinde toplanmıştır. Petiol küçükken alt yapraklar neredeyse tüm gövdeyi saracak şekilde saplıdır. Yapraklar yeşil-açık yeşil renkte alt tarafı parlak mumsudur. Çiçeklenme zamanı yapraklar kırmızıdan mora döner. İlk meyveler olgunlaşmaya başladığında yapraklar bazal yapraklardan başlayarak solarlar [1, 7].

Gövdesi dik, ince, sinpodyal, monokasyal, bazen bazal noddan yan dallıdır. Her dal bir çiçek durumuyla biter. Boyuna dallı gövde yeşildir, çiçeklenme döneminde bazen kırmızı-mora döner [1, 7].

Çiçek durumu bileşik umbelladır. Çiçekleri küçük, kısa saplı, pembemsi-beyaz umbel şeklindedir. Bazen bir ya da iki doğrusal brakte vardır. Umbel hepsi aynı düzlemde bulunan çeşitli uzunluklarda 2-8 ışıklıdır. 2, 3 ya da daha fazla brakteol 5-20 ışıklı umbelleri taşırlar. Çiçekler potandır. Ovaryum alt durumludur. Stilopodyumu çevreleyen 5 sepalli kaliks bulunur. Çiçekleri ise 5 petallidir. Petaller soluk pembe ya da beyazdır [7].

Meyveler 3-6 mm çapında küre biçimindedir, her merikarpta dalgalı 5 kosta görülür; salgı kanalı merikarpların birbirine bakan yüzünde ve 2 tanedir. Meyvalar %0,3-0,5 uçucu yağ taşır [4]. Olgunlaşmamış meyvelerin içindeki şizogenik kanalların içinden salgılanan uçucu yağ böcek kokuludur. Bitkinin adı da yunanca böcek anlamına gelen ‘korion’dan türetilmiştir. Bu nahoş koku uçucu yağdaki aldehitlerden ileri gelir. Olgunlaşma sırasında meyvenin aromatik yapısı değişir ve aldehitler kaybolarak yerini linalole bırakır. Yani ham bitki ve meyvenin kokusu olgun halinden çok farklıdır [1, 7].

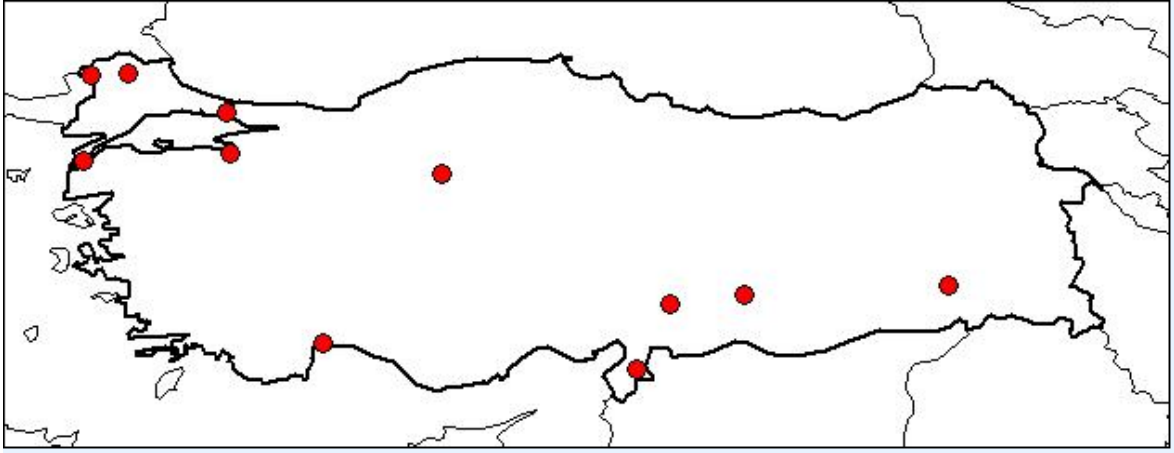


Resim 2.2. *C. sativum* meyveleri [9]

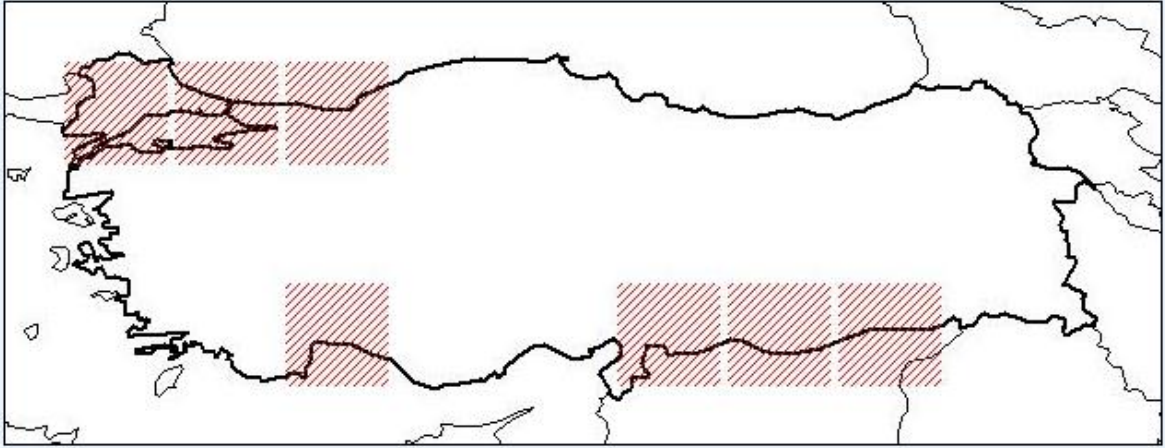
2.1.5. Habitat

Kışniş meyveleri kültür zamanından sonra bile ekilen bölgelerde kalmaya devam eder ve büyüme mevsiminden sonra da yabani bir ot gibi tarlalarda ya da meyveler tamamen olgunlaştığında diğer türlere göre daha kolay parçalanması nedeniyle taşınarak yol kenarlarında ya da kapalı bölgelerde büyüyebilirler. 320-1300 m. yüksekliklerde, *Quercus* çalılıkları, çorak alanlar ve nadas tarlalarda yetişebilir [7].

2.1.6. *C. sativum*'un Türkiye'deki yayılışı



Harita 2.1. TÜBİVES'de *C. sativum*'un vilayetlere göre yayılışı (İstanbul, Siirt, Adıyaman, Ankara, Antalya, Bursa, Çanakkale, Edirne, Hatay, Kırklareli ve Kahramanmaraş) [2].



Harita 2.2. TÜBİVES'de *C. sativum*'un Flora of Turkey and East Aegean Islands'daki kare sistemine göre yayılışı (A1, A2, A3, C3, C6, C7, C8) [2].

2.1.7. *Coriandrum sativum*'a verilen isimler ve sinonimleri

Almanca: Koriander, wanzendill, schwindelkorn

Arapça : Kuzbara, kuzbura

Çekçe : Koriandr

Çince : Yuansui, hu sui,

Danca : Koriander

Ermenice: Chamem

Etioyopça : Dembilal

Farsça : Geshnes
 Fransızca : Coriandre, persilarabe
 Gürcüce : Kinza, kindza, kindz
 Hintçe : Dhania, dhanya
 Hollandaca: Koriander
 İngilizce : Coriander, collender, chineseparsley
 İspanyolca : Coriandro, cilantro, cilandrio, culantro
 İsviçre’de : Chrapfechörnli, böbberli, rügelikümmi
 İtalyanca : Coriandolo
 Japonca : Koendoro
 Lehçe : Kolendra
 Macarca : Coriander
 Malayca : Ketumbar
 Portekizce : Coentro
 Romence : Coriandru
 Rusça : Koriandr, koljandra, kisnec, kinza, vonjucee, zel’e, klopovnik
 Sanskritçe : Dhanayaka, kusthumbari
 Sırp-hırvatça : Koriander
 Türkçe : Kişniş
 Yunanca : Koriannon, korion [7, 10].

Türlerin kabul edilen botanik isimleri ve sinonimleri

Coriandrum sativum L., Sp. Pl. 256 (1753).

Coriandrum diversifolium Gilib.,

Coriandrum globosum Salisb.,

Bifora loureirii Kostel.,

Coriandrum melphitense Ten. Et Guss.,

Selinum coriandrum Krause [7].

2.1.8. Tarihçe

En eski kişniş meyvesi İsrail’deki Nahal Hemar Mağarası’nda M.Ö. 6000 yıllarında keşfedilmiştir. Kullanımı hakkındaki ilk bulgular tıbbi amaçla kullanıldığını ve Mısır

mezarlarında bulunmasının da mitolojik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir [7]. Kışniş 3000 yıldan fazla süredir (Ebers Papirüsü M.Ö. 3000) hem baharat olarak hem de çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [1]. Kışnişin M.Ö. 1550'deki Mısır Papirüsleri'ndeki şifalı bitkiler listesinde adı geçmektedir. Antik Mısır notlarında kışniş ile ilgili notların M.Ö. 2500'lere 5. Hanedan dönemine dayandığını rapor etmiştir. Kışniş meyveleri Tutankhamun'un mezarında bulunmuştur. M.Ö. 7. yüzyılda Asur Kralı Ashurbanipal Kütüphanesi kışniş yetiştiriciliği hakkında belgeler içermekteydi. Antik Mısır edebiyatı kışniş çeşitlerinin Asya'dan geldiğine dikkat çeker [7].

Eski Ahitte, Kartaca dilinde kışnişin adı olan 'goid'e benzerliğinden dolayı kışniş olarak tahmin edilen İbranice 'god' ismi geçmektedir. Bu durum Yahudilerin Mısır'a gelmeden önce kışnişi biliyor olduklarını gösterir [7].

Yunan yazarlar Aristophanes, Theophrastus, Hipokrates ve Dioscorides ve Latin yazarlar Pliny ve Columella bu bitki hakkında yazılar yazmışlardır. Mısır kışnişi kalitesi yönünden övülmüştür [7].

Çin'de kışnişten 5. yüzyıldan beri tarım kitaplarında bir sebze olarak bahsedilmektedir. Çin'de kışnişin Pers dilindeki adı kullanılır. Bu durum kışnişin Çin'e bu bölgeden getirildiğini doğrular [7].

Avrupa'da kışnişi kuzey ülkelerine, Romalılar getirmiştir ve bitkinin adı bu ülkelerin tümünde benzerdir. Rusça'daki 'kisneç' perslerdeki 'geshnes' ve Türkçedeki 'kışniş' isimleri birbirine çok benzer. Bitki Rusya'ya muhtemelen Kafkasya'dan ya da Hazar Denizi'nin doğusundaki bölgelerden gelmiştir [7].

Hindistan'da bitkiye Hintçe ve Sanskritçe isimlere ek olarak pek çok yerel isim verilmiştir. Bu farklı isimler kışnişin antik çağlardan beri Hint yarımadasında önemli bir rol oynadığını gösterir. İlginç olarak bitkiye verilen isimler dillerin birçoğunda 'k' harfi ile başlar. Kökeni hala tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yazarlar: Linnaeus 1780'da, Alefeld 1866'da Güneydoğu Avrupa'dan Güney Rusya'ya kadar bilindiğini söylemiş, Stoletova'da Ermenistan'da 1930'da *C. sativum*'u yabani bir tür olarak adlandırmışlardır. Linnaeus kışnişi tahıllarda ortaya çıkan bir ot olarak rapor etmiştir. 1992 yılında kültür bitkilerinin

kökeninin merkezleri listesinde kişnişten Orta Asya, Yakın Doğu ve Habeşistan olarak bahsedilmiştir [7].

2.1.9. *C. sativum*'un kayıtlı olduğu monograflar ve farmakopeler

Avrupa Farmakopesi, A.B.D. Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Alman Komisyon E monografları [10], Martindale'de kayıtlıdır [11].

2.2. Kimyasal Bölüm

Kişniş meyvelerinde miktar olarak en fazla bulunan sekonder metabolit grupları: uçucu (%0,03-2,60) ve sabit yağlardır (9,90-27,70). Yağ içerikleri kültüre alınan bitkiye bağlı olarak değişebilir. Ayrıca meyveler %11,37 su, %11,49 protein, %28,43 lif, %10,53 nişasta, %10,29 pentozanlar, %1,92 şeker ve %4,98 oranında mineral içermektedir [7].

2.2.1. Uçucu yağ

Dünyanın çeşitli bölgelerinden toplanmış kişniş ham ve olgun meyvelerinde bugüne kadar buhar ve su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağlar üzerinde birçok çalışma yayımlanmıştır. Bu uçucu yağların bileşim analizleri gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Çizelge 2.1'de literatür çalışmalarımız sonucunda kişniş meyve uçucu yağ bileşiminde tespit edilebilen maddelerin listesi verilmiştir.

Çizelge 2.1. Çeşitli Ülkelerden Toplanmış Kişniş Tohumu Örneklerinden Elde Edilen Uçucu Yağların Bileşimleri

Kaynak	Ana Bileşikler	%	Kaynak no
Almanya	Linalol	74,50	1
	α -pinen	1,20	
	γ -terpinen	1,90	
	Kamfor	3,10	
	Geranil asetat	1,90	
	p-simen	1,40	
	Geraniol	3,60	
Amerika Birleşik Devletleri	Linalol	57,65-63,80	24
	α -pinen	3,30-10,15	
	p-simen	4,90-7,00	
	Kamfor	1,00-5,50	
	Limonen	2,40-3,35	
Arjantin	Linalol	81,00-82,90	24
	Kamfor	3,00-4,00	
	α -terpinen	3,60	
	Geraniol	1,90-2,60	
Arnavutluk	Linalol	57,40	24
	Kamfor	4,80	
	Geraniol	4,60	
	p-simen	4,10	
	Limonen	3,60	
	α -pinen	3,10	
	Geranil asetat	2,60	
Avusturya	Linalol	61,60	1
	α -pinen	7,10	
	γ -terpinen	7,00	
	Kamfor	3,40	
	Geranil asetat	3,20	
	p-simen	2,10	
	Limonen	2,30	
Bangladesh	Linalol	37,70	1
	Geranil asetat	17,60	
	γ -terpinen	14,40	
	α -sedren	3,87	
	β -pinen	1,82	
	m-simen	1,27	
	sitronellal	1,96	
	Sitronellol	1,31	
	Geraniol	1,87	
Brezilya	Linalol	77,48	1
	γ -terpinen	4,64	
	α -pinen	3,97	
	Kamfor	2,60	
	p-simen	2,16	

Çizelge 2.1. (devam) Çeşitli ülkelerden toplanmış kişniş tohumu örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri

Kaynak	Ana Bileşikler	%	Kaynak no
Cezayir	Linalol	73,11	1
	p-mente-1,4-dien-7-ol	6,51	
	α -pinen	3,41	
	Neril asetat	3,22	
Çek Cumhuriyeti	Linalol	77,90	1
	Kamfor	3,50	
	Geranil asetat	3,20	
	Geraniol	2,70	
Çin	Linalol	81,92	24
	α -pinen	8,72	
	Geranil asetat	4,02	
Ermenistan	Linalol	71,80	1
	α -pinen	5,90	
	γ -terpinen	4,20	
	Kamfor	4,70	
	Geranil asetat	2,50	
	Limonen	2,70	
Estonya	Linalol	59,60	1
	α -pinen	7,80	
	γ -terpinen	8,40	
	Kamfor	4,10	
	Geranil asetat	2,70	
	Limonen	2,60	
Finlandiya	Linalol	67,20	1
	Kamfor	4,80-4,90	
	Geranil asetat	3,40-3,60	
	Geraniol	2,00-2,40	
	D-limonen	1,90-2,60	
Fransa	Linalol	60,90	1
	α -pinen	9,70	
	γ -terpinen	6,40	
	Kamfor	3,50	
	Geranil asetat	2,90	
	Limonen	2,30	
	p-simen	8,10	
Hollanda	Linalol	58,00	1
	α -pinen	10,90	
	γ -terpinen	10,50	
	Kamfor	3,00	
	Geranil asetat	2,90	
	Limonen	2,40	
	p-simen	3,00	

Çizelge 2.1. (devam) Çeşitli ülkelerden toplanmış kişniş tohumu örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri

Kaynak	Ana Bileşikler	%	Kaynak no
Hindistan	Linalol	75,30	1
	Geranil asetat	8,12	
	α -pinen	4,09	
İran	Linalol	40,90-82,91	1
	γ -terpinen	0,10-13,60	
	p-simen	0,84-3,77	
	α -tuyen	3,98-7,87	
	α -pinen	1,20-7,10	
	Neril asetat	2,30-14,20	
İtalya	Linalol	64,50	1
	Kamfor	6,40	
	p-simen	6,30	
	Nerol	4,60	
Japonya	Linalol	69,29	24
	Limonen	7,28	
	α -pinen	5,85	
	p-simen	2,56	
	Kamfor	2,46	
	Geraniol	1,00	
Kanada	Linalol	25,90	1
	(E)-2-dekenal	20,20	
	α -pinen	2,70	
	Nonan	2,50	
Kenya	Linalol	0,32	17
	Dekanal	14,30	
	2E-Dekanal	15,90	
	2E-Deken-1-ol	14,20	
	n-Dekanol	13,60	
	2E-Trideken-1-al	6,75	
	Dokekanal	4,36	
Macaristan	Linalol	64,30	1
	α -pinen	9,40	
	γ -terpinen	8,90	
	Kamfor	3,70	
	Limonen	2,40	
	p-simen	2,30	
Mısır	Linalol	59,60	18
	Sabinen hidrat trans	4,36	
	α -tuyen	3,32	
	α -pinen	2,28	
Moldovya	Linalol	72,30	1
	α -pinen	3,20	
	γ -terpinen	7,40	
	Kamfor	4,50	
	Limonen	2,60	

Çizelge 2.1. (devam) Çeşitli ülkelerden toplanmış kişniş tohumu örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri

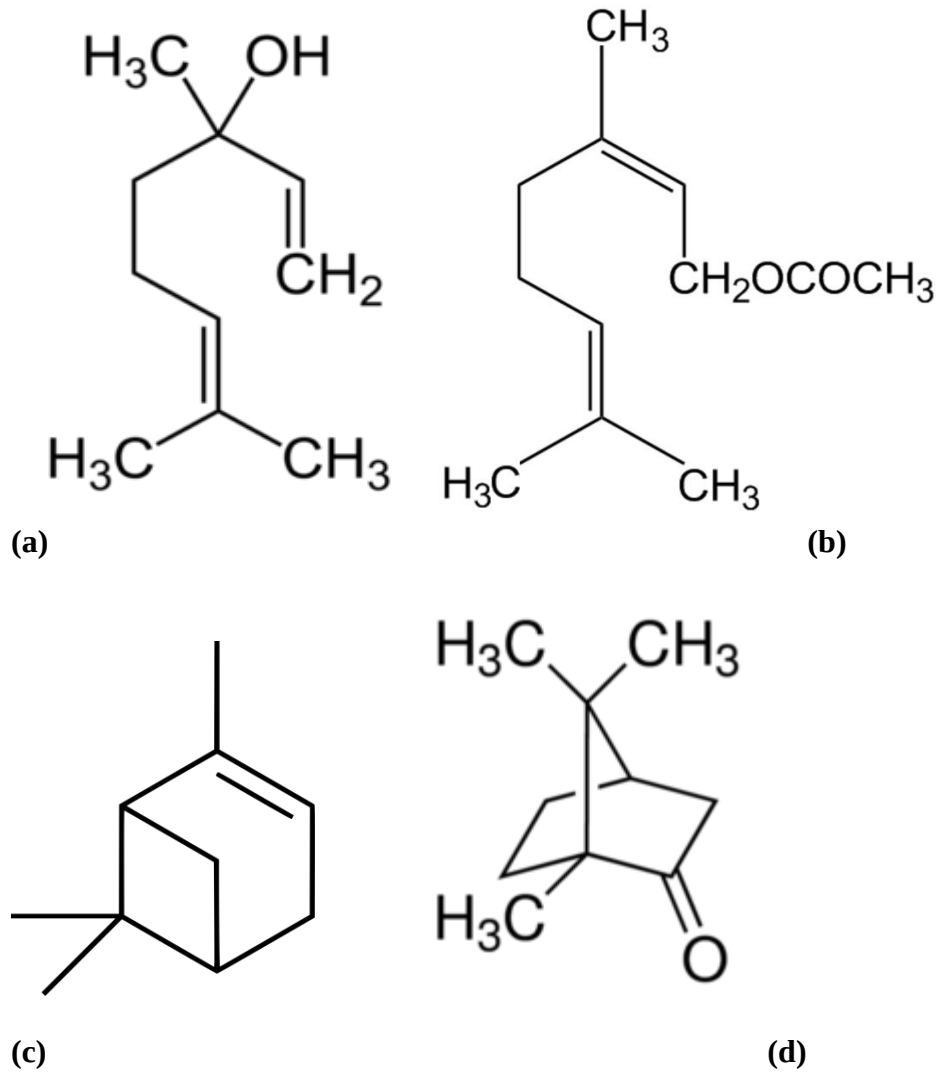
Kaynak	Ana Bileşikler	%	Kaynak no
Pakistan	Linalol	69,60	1
	Geranil asetat	4,99	
	γ -terpinen	4,17	
	p-simen	1,12	
	α -pinen	1,63	
	Anetol	1,15	
Romanya	Linalol	48,40-54,30	19
	α -pinen	5,50-9,30	
	Kamfor	5,10-5,70	
	Limonen	4,70-6,30	
Rusya	Linalol	73,70	1
	α -pinen	4,10	
	Geranil asetat	2,10	
	Kamfor	5,30	
	Limonen	2,60	
	p-simen	6,10	
Sırbistan	p-simen	4,00	1
	γ -terpinen	1,20	
	Linalol	74,60	
	Kamfor	5,90	
	Borneol	1,20	
	trans-geraniol	2,80	
	trans-anetol	1,80	
	Geranil asetat	4,60	
Tunus (Kuzey batı)	Linalol	86,10	1
	γ -terpinen	2,15	
	α -terpinen	1,65	
	Geraniol	1,63	
Tunus (Kuzey doğu)	Linalol	87,54	1
	Cis-dihidrokarvon	2,36	
	Timol	1,85	
Türkiye	Linalol	69,31-90,10	12, 13, 14, 15
	Cis-osimen	6,05	
	Δ^3 -karen	5,27-7,98	
	Neril asetat	2,90-7,30	
	Kamfor	1,59-4,03	
	Geraniol	2,37-2,53	
	Geranil asetat	1,44-2,77	
	γ -Terpinen	1,37-4,10	
	α -pinen	0,80-5,10	
	Timol	0,32-1,04	

Çizelge 2.1. (devam) Çeşitli ülkelerden toplanmış kişniş tohumu örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri

Kaynak	Ana Bileşikler	%	Kaynak no
Yunanistan	Linalol	63,70	16
	γ -terpinen	8,90	
	Geranil asetat	4,70	
	α -pinen	3,90	
	Kamfor	3,40	
	p-simen	2,50	

Distilasyon teknikleri yanısıra kişniş tohumlarından subkritik su ekstraksiyonu yöntemi ile elde edilen uçucu yağın bileşimi gaz kromatografisi-alev iyonizasyon dedektörü (GC-FID) ve GC-MS yöntemleri ile analiz edilmiştir. Bu çalışmada örneklerden su distilasyonu, Soxhlet ekstraksiyonu ve subkritik su ekstraksiyonu ile elde edilen uçucu yağların bileşimleri mukayese edilmiştir. En az uçucu yağ subkritik su ekstraksiyonu yöntemi (%14,1) ile en fazla uçucu yağ su distilasyonu (%21,7) yöntemi ile elde edilmiştir. Subkritik su ekstraksiyonu ile genellikle oksijenli bileşikler yönünden zengin uçucu yağ elde edilmiştir. Bu yöntem ile diğer iki konvansiyonel yöntemle elde edilen uçucu yağların bileşiminde bulunan sabinen, mirsen, α -tuyen, limonen, β -pinen, kamfor, sitronellal ve terpinen-4-ol subkritik su ekstraksiyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu yöntemle linalol miktarının diğer iki yöntemle göre daha fazla oranda ekstre edildiği sonucuna varılmıştır [20].

Kişniş tohumlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda, Yüksek Basıncılı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC) tekniği ile (Camag, Muttanz, Switzerland, solvan sistemi: toluen:etil asetat (9:1, h/h)) linalol ve geranil asetatın kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır. Tohum uçucu yağında linalol miktarı 52 ng/g ve geranil asetat miktarı ise 188 ng/g olarak tespit edilmiştir [21].



Şekil 2.1. Kışniş meyve ucuçu yağındaki bazı terpenik bileşikler (a) Linalol, (b) Geranyl asetat, (c) α-pinen (d) Kafur

2.2.2. Sabit yağ

Tunus'ta kültürü yapılan kışniş meyvelerinden elde edilen total lipit ekstresinin bileşiminin büyük bir kısmını nötral lipidlerin (%95,65) oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu nötral lipidlerin büyük bir kısmını da triaçilgliseroller oluşturmaktadır. Meyvelerde en çok bulunan fosfolipitlerin; fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolamin olduğu görülmüştür. Petroselinik (C18:2n-6) (%65,70-80,90), linoleik (C18:2n-6) (%13,05-16,70), palmitik (C16:0) (%0,10-3,96) ve oleik (C18:1n-9) (%0,20-7,85) asitler ana yağ asitleri olarak stearik (C18:0) (%0,78-2,91), palmitoleik (C16:1n-7) (%0,41-1,10), α-linolenik (C18:3n-3) (%0,15-0,50) ve araşidik (C20:0) (%0,10-0,25) asitler ise daha az miktarda bulunan yağ

asitleri olarak gaz kromatografisi yöntemi ile tespit edilmiştir. Meyvelerde total tokoferol ve tokol miktarı 100 g yağda 27,78 mg olarak bulunmuştur [22, 23].

2005 yılında Tunus'dan toplanmış olan kişniş meyvelerinin de benzer yağ asitleri taşıdığı görülürken; ilginç olarak gadoleik (C20:1n-9), eruzik (C22:1n-9) ve dokohekzenoik asitlerin (C22:6n-3) de %0,1'den daha az miktarlarda meyvelerde bulunduğu tespit edilmiştir [24].

2.2.3. Steroller

Kişniş tohum yağının total kolesterol içeriği 36,93-51,86 mg/g yağ arasında değişmektedir. Stigmasterol (%21,7-29,8) ve β -sitosterol (%24,8-36,8) tohumda en yoğun bulunan sterollerdir. Δ^7 -stigmasterol, Δ^5 , 24-stigmastadienol ve kampestrol da daha az miktarda bulunan sterol yapısındaki bileşiklerdir [23].

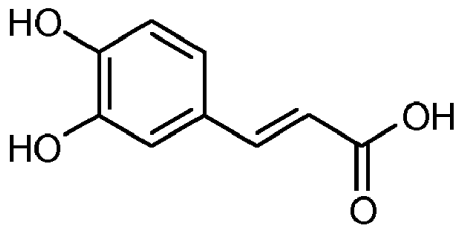
2.2.4. Polifenoller

Portekiz'de piyasadan satın alınan kişniş tohumlarından hazırlanmış olan metanol ekstralarında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-diyot dizisi detektör-elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi tekniği (HPTLC-DAD-EISMS) (Kolon: Waters Spherisorb S3 ODS2C8, 4,6 $\times$ 150 mm, mobil faz: asetonitril ve %0,1'lik sulu formik asit ile gradient) ile kaffeoil N-triptofan hekzozit (45,33 mg/kg) ve kaffeoil N-triptofan (0,71 mg/kg) ana fenolik asitler olarak tespit edilmiştir. Ayrıca tohum metanol ekstralarının p-kumarik asit, feruloil N-triptofan hekzozit, feruloil N-triptofan, di-kaffeoilkinik asit, ferulik asit ve türevleri, kafeik asit ve 3-O-kaffeoilkinik asitleri içerdiği görülmüştür [25].

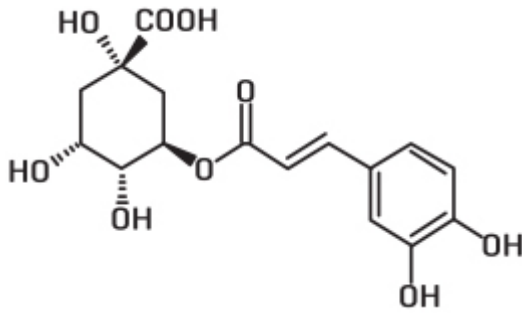
Kişniş tohumlarının etanollü ekstresinde ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografi (RP-HPLC) yöntemi ile (Kolon: RP-C18 VARIAN Pursuit XPs, 250 $\times$ 4,6 mm, mobil faz: formik asit ve asetonitril gradient sistem) yapılan kalitatif ve kantitatif analizlerin sonunda kafeik (%0,074) ve klorojenik asit (%0,45) isimli fenolik asitleri, kersetin (%0,07) ve rutin (%1,30) flavonoidleri tespit edilmiştir [26].

Tunus, Suriye ve Mısır'dan toplanmış olan kişniş örneklerinden hazırlanmış olan metanol ekstralarında RP-HPLC yöntemi (Kolon: Hypersil ODS C18, 250 $\times$ 4,6-mm, mobil faz: asetonitril ve %0,2 sulu sülfürik asit ile gradiyent) ile 11 adet fenolik asit (gallik,

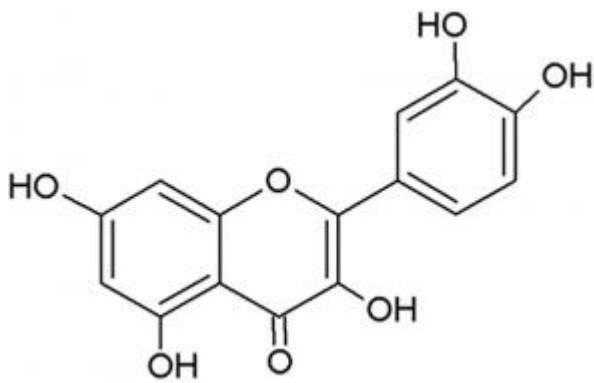
klorojenik, kafeik, vanillik, *p*-kumarik, ferulik, rosmarinik, *o*-kumarik, *trans*-hidroksisinnamik, salisilik ve *trans*-sinnamik asitler) ve 7 adet flavonoit yapısında madde (kemferol, naringin, apigenin, luteolin, kersetin-3-ramnozit, rutin trihidrat, kersetin dihidrat) tespit edilmiştir. Bu çalışmada, Tunus kişniş örneklerinde fenolik asitlerin (%81,47), Suriye örneklerinde ise flavonoitlerin (%61,34) daha fazla bulunduğu görülmüştür. Mısır'dan toplanmış olan varyetelerde fenolik asit (%49,17) ve flavonoit (%50,83) içeriklerinin birbirlerine yakın olduğu tespit edilmiştir [27].



Kafeik asit

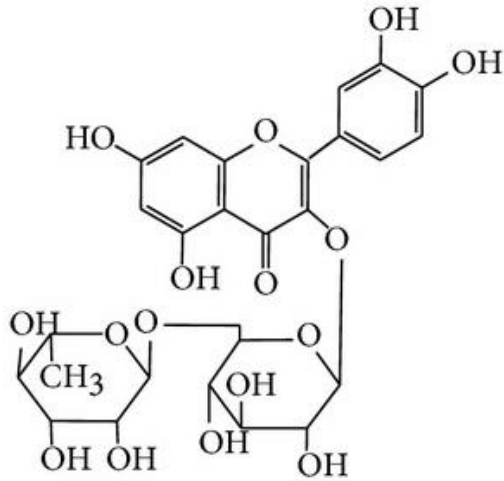


Klorojenik asit



Kersetin

Şekil 2.2.Kişniş meyvelerinde bulunan bazı flavonoit ve fenolik asitlerin kimyasal yapıları



Rutin

Şekil 2.2. (devam) Kışniş meyvelerinde bulunan bazı flavonoit ve fenolik asitlerin kimyasal yapıları

2.2.5. Diğerleri

Kalsiyum 1246-709 mg, demir 42,46-16,32 mg, fosfor 481-409 mg, magnezyum 694-330 mg, potasyum 4466-1267 mg, sodyum 211-35 mg, çinko 4,72-4,70 mg, vitamin C 566,7-21 mg, tiamin 1,252-0,239 mg, riboflavin 1,500-0,290 mg, niasin 10,707- 2,130 mg, vitamin B 120,00-0,00 µg, vitamin A retinol aktivite eşdeğeri 293-0,00 µg bulunmaktadır [28].

Ayrıca tohumlarda glukosinolatlar (27,5 µmol/g), sinapin (4 mg/g), kondanse tanenler (1,1 mg/g) ve inozitol fosfat (17,4 mg/g) bulunmaktadır [29].

Tohumların metanol ekstralarında iki yeni monoterpen, dört yeni monoterpen glikozitleri, 2 yeni monoterpenglikozidi sülfatları ve iki yeni aromatik bileşik glikozitlerini içeren 33 bileşik bildirilmiştir. Yapıları da spektral araştırmalarla açığa kavuşmuştur. Ayrıca kışniş tohumlarından iki adet 2 C-metil-D-eritritolglükozidi izole edilmiştir [1].

2.3. Biyolojik Aktivite

2.3.1. *C. sativum*'un kullanımı

Tohum olarak da bilinen kışniş meyvesi acı-ekşimsi hoş kokulu bir baharattır ve özellikle et yemeklerinde kullanılan köri karışımının ayrılmaz bir parçasıdır. Bitkinin genç yaprakları ise 'chutney' adı verilen bir çeşit Hint sosu yapımında kullanılır. Yeşil

yaprakları salatalarda ve garnitürlerde çekici aroması ve parlak yeşil rengi nedeniyle taze ot olarak da tüketilir. Kişniş uçucu yağı ise kozmetikte vücut bakım ürünlerinde ve parfüm olarak kullanılır [1].

Dâhili kullanımı

Geleneksel tıpta anoreksi, hazımsızlık, spazm, diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında kullanılırken ülkemizde ise kişniş meyvelerinin infüzyonu karminatif ve dijestif olarak iştah açmak için kullanılır [1, 2].

1-3 g taze dövülmüş ya da ezilmiş kişniş üzerine kaynar su eklenir, üzeri örtülür ve 10-15 dk sonra süzülür. Aksi öngörülmedikçe, taze hazırlanmış bir bardak infüzyon, yemekler arasında günde birkaç kez sıcakken kullanılır [30].

Harici kullanımı

Ağrılı eklem romatizması ve kas ağrılarında kullanılan ilaçlara eklenir [31].

2.3.2. *C. sativum*'un yan etkileri

Bilinen bir yan etkisi yoktur [31].

2.3.3. *C. sativum*'un kullanılmaması gereken durumlar

Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur [31].

2.3.4. İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler

Bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur [31].

2.3.5. Toksisite

Ames testinde *Salmonella typhimurium* TA98 suşuna karşı, kişniş meyvelerinin hafif ve TA1021 türünde kuvvetli mutajenik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Tuzlu su karidesi testinde ise kişniş meyvesinin LC₅₀ değeri 173 µg/ml olarak bulunmuştur. 70 hasta üzerinde yapılan çizme testinde, 26 hastada toz edilmiş kişniş meyvelerinin uygulamasının

ardından pozitif sonuçlar görülmüştür. Sıçanlarda fertilité üzerine etkileri araştırılmış teratojenik olmadığı ancak yüksek dozlarda düşük miktarda abortif etki gösterdiği gözlenmiştir. Kişniş uçucu yağı, terapötik doz seviyelerinde iritan olmayan, duyarsızlaştırıcı olmayan ve toksik olmayan olarak değerlendirilmiştir. Farelerde uçucu yağın oral LD₅₀ değeri 750 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenirken intraperitoneal olarak linalolun LD₅₀ değeri 459 mg/kg olduğu tespit edilmiştir [31].

Eczanelerde satılan preparatları

Zade Vital Moodfix yumuşak kapsül, Zade Vital Intefix yumuşak kapsül, Zade Vital Maxifix Woman yumuşak kapsül, Zade Vital Maxifix Man yumuşak kapsül, Zade Vital Kişniş yağı patlatılabilen yumuşak kapsül, Zade Vital Kişniş yağı cam şişe, Mutus mix yağ karışımı, Migral oral süspansiyon ve Bio-Koriander organik kişniş ekstresi [32].



Resim 2.3. *C. sativum*'un eczanede satılan preparatları [32].



Resim 2.3. (devam) *C. sativum*'un eczanede satılan preparatları [32].

2.4. Biyolojik aktivite çalışmaları

2.4.1. *İn vitro* çalışmalar

Antibakteriyel etki

Üç bitki çeşidinin antibakteriyel potansiyelini değerlendirmek için, *Apium graveolens*, *C. sativum* ve *Cuminum cyminum* tohumlarının alkol ekstraktları *in vitro* antibakteriyel etkinlik açısından en yaygın patojenler olan *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı test edilmiştir. Antimikrobiyal etki, etanol ekstresiyle agar difüzyon yöntemi kullanılarak, iki farklı sıcaklıkta (37°C ve 25°C) değerlendirilmiştir. Sonuçta, 25°C'de *A. graveolens*, *C. sativum* ve *C. cyminum* etanol ekstraktlarının 200 mg/ml konsantrasyonda *S. aureus* üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının gentamisinden daha geniş olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Ayrıca *A. graveolens* ekstresi 25°C'de 100 mg/ml konsantrasyonda *S. aureus* üzerinde önemli bir antibakteriyel aktivite göstermiştir. *A. graveolens* ve *C. sativum* etanol ekstraktları, 25°C'de ve 37°C'de, 100 ve 200 mg/ml konsantrasyonlarda *P. aeruginosa*'ya karşı gentamisinden daha belirgin antibakteriyel etki göstermiştir. *A. graveolens* ve *C. sativum* ekstraktları *S. aureus*'a karşı 37°C'de 200 mg/ml konsantrasyonda gentamisine benzer bir antibakteriyel etki profili gösterirken *Salmonella* spp. ve *E. coli*'ye karşı daha zayıf antibakteriyel etkiler göstermişlerdir [33].

Ticari kişniş uçucu yağının ve altı farklı antibakteriyel ilaç (sefoperazon, kloramfenikol, siprofloksasin, gentamisin, tetrasiklin ve piperasilin) arasındaki sinerjik antibakteriyel

etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, antibakteriyel etkinlik mikrodilüsyon duyarlılık testi ve dama tahtası (checkerboard) sinerji yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kişniş uçucu yağı, 32 µl/ml'den 0,25 µl/ml ye çift katmanlı dilüsyonlarının kloramfenikol, siprofloksasin, gentamisin ve tetrasiklin ile yapılan kombinasyonlarının, *Acinetobacter baumannii*'nin iki referans suşuna (LMG 1025 ve LMG 1041) karşı olası sinerjistik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Kişniş uçucu yağı tek başına test edildiğinde *A. baumannii*'nin (LMG 1025 ve LMG 1041) iki suşuna karşı 1 ve 4 µl/ml minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri göstermiştir. Antibiyotiklerle olan kombinasyonlara bakıldığında ise sinerjizmi ifade eden en iyi FIC değeri olan 0,047'nin, kişniş yağının kloramfenikol ile yapılan kombinasyonunun *A. baumannii* LMG 1041'e karşı gösterdiği inhibisyon değeri olduğu tespit edilmiştir. Kombinasyonla kloramfenikolün MİK 64 µg/ml'den 2 µg/ml'ye (FIC= 0,031), kişniş yağının MİK'i ise 4 µg/ml'den 0,064 µl/ml'ye düşmüştür (FIC= 0,016). *In vitro* çalışma sonucunda, siprofloksasin, gentamisin ve tetrasiklin ile yapılacak kombinasyonların antimikrobiyal etkinliği arttırabileceği görülmüştür [34].

Kişniş meyve uçucu yağının 10 adet klinik izolata karşı (MSSA, MRSA, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* (Lancefield grup A), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, VRE, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*) antibakteriyel etkisi test edilmiştir. Agar dilüsyon yönteminin kullanıldığı çalışmada uçucu yağ, ortalama %0,004 h/h ve %0,25 h/h MİK değerleri ile metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. pyogenes* (Lancefield grup A) suşları dahil olmak üzere tüm bakteriler üzerinde güçlü etki göstermiştir. Daha sonra uçucu yağ 40 sağlıklı kişide tıkayıcı yama testi kullanılarak yapılan irritasyon kontrolünde ciltte herhangi bir cilt iritasyonu oluşturmadığı tespit edilmiştir [35].

Mentha piperita, *C. sativum* ve *Pimpinella anisum* uçucu yağlarının ve bitki ekstrelerinin *in vitro* antibiyofilm aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, MİK testi ve Gram pozitif (*S. aureus*) ve Gram-negatif (*E. coli*) bakterilere karşı metil tetrazolyum tuzu (MTT) yöntemi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Biyofilm büyümesi ve gelişimi, kristal viyole ve 2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülfenil)2H-tetrazolyum-5-karboksanilit (XTT) indirgeme deneyleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Antibakteriyel aktivite, neredeyse tüm bitki ekstrelerinde ve her iki bakteri suşuna karşı (*S. aureus*'a karşı daha güçlü bir aktivite) tüm uçucu yağlarda gözlenmiştir. Kristal viyole ve XTT indirgeme deneyleri göstermiştir ki; kişniş uçucu yağı *S. aureus* ve *E. coli* mikroorganizmalarının oluşturdukları biyofilm

üzerinde en düşük MİK değerleri ile (0,8 µl/ml ve 1,6 µl/ml) en yüksek antibiofilm aktivitesi gösteren yağ olmuştur [36].

Antifungal etki

Buhar distilasyonu ile elde edilmiş ticari kişniş uçucu yağının antifungal etkisi klasik bakteriyolojik tekniklerle ve akış sitometrik yöntemler ile değerlendirilmiştir. Uçucu yağın önemli bir virulans faktörü olarak görülen germ tüpü oluşumu üzerine ve amfoterisin B ile kombine edilerek potansiyel sinerjizm üzerindeki etkinliği çalışılmıştır. Kişniş uçucu yağı, *Candida* suşlarına karşı %0,05 ila 0,40 (h/h) arasında değişen MİK değerlerine eşit minimum öldürücü konsantrasyon (MLC) değeri ile fungusidal etkinlik göstermiştir. Bis-oksonol (BOX), propidyum iyodit (PI) ve DRAQ5 boyama teknikleri ile akış sitometrik değerlendirmesi sonucunda, fungusit etkinin sitoplazmik membran hasarının ve bunun ardından DNA gibi hücre içi bileşenlerin sızıntısından kaynaklandığı görülmüştür. MİK değerinin altındaki konsantrasyonlar, *C. albicans* suşları için germ tüpü oluşum yüzdesinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Kişniş yağı ile amfoterisin B kombinasyonu *C. albicans* suşlarına karşı sinerjik etki oluştururken, *C. tropicalis* suşuna karşı sadece additif etki oluşmuştur. Bu çalışma, kandidozis tedavisi için yeni formülasyonların tasarlanmasında kişniş uçucu yağının antifungal etkinliğinden dolayı alternatif bir kaynak olabileceğini göstermiştir [37].

Kişniş meyvelerinden su buharı ile elde edilen uçucu yağın antifungal aktivitesinin ve kimyasal bileşiminin incelendiği bir çalışmada, uçucu yağın ana bileşeninin linalol (%58,22) olduğu tespit edilmiştir. *Microsporum canis* ve *Candida* spp.'ya karşı antifungal etki agar-kuyucuk difüzyon yöntemi ile MİK ve minimum fungusidal konsantrasyon (MFC) değerleri broth mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Uçucu yağ, *M. canis* ve *Candida* spp.'ya karşı sırasıyla $28,00 \pm 5,42$ ve $9,25 \pm 0,50$ büyüme inhibisyon zonları oluşturmuştur. *M. canis* suşları için MİK ve MFC'ler sırasıyla 78 ile 620 ve 150 ile 1,250 µg/ml arasında, *Candida* spp. suşları için MİK ve MFC'ler 310 ile 620 ve 620 ile 1,250 µg/ml arasında değişmektedir. Bütün bu sonuçlar göz önüne alındığında, kişniş uçucu yağının *in vitro* ortamda *M. canis* ve *Candida* spp.'ya karşı son derece zayıf antifungal aktivite sergilediğini söyleyebiliriz [38].

Antienflamatuvar aktivite

Çiğ ve kavrulmuş kişniş tohumlarının fonksiyonel gıda kalitesi açısından antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Çiğ kişniş tohumu (CS) ve kavrulmuş kişniş tohumu (CSR) örneklerinden hazırlanan hekzan ve metanol ekstraktları ve bunlardan izole edilen maddeler siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimleri üzerinde test edilmiştir. 100 µg/ml konsantrasyonda, hekzan ve metanol ekstraktları (CSH, CSM, CSRH ve CSRM) sırasıyla %54, %52, %56 ve %54 oranında COX-1; %36, %41, %36 ve %42 oranında COX-2 enzim inhibitör aktivite göstermişlerdir. 25 µg/ml konsantrasyonda test edilen linalol, geraniol, kafur ve (-)-β-pinen bileşikleri arasında linalol %50 inhibisyon oranı ile en yüksek COX-1 inhibitör etkiyi göstermiştir. 2-C-metil-D-eritritol ve 2-C-metil-D-eritritol 4-O-β-D-glikopiranozit ibuprofene benzer bir şekilde en yüksek COX-1 ve COX-2 inhibitör aktiviteyi gösteren bileşikler olmuştur. Petroselinik asit hem çiğ hem de kavrulmuş tohumlarda mevcuttur. Bu bileşik doz-bağımlı olarak hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe etmiştir [39].

Antihelmentik aktivite

Kişniş tohumlarının su ve sulu-alkollü ekstraktlarının *in vitro* anthelmentik aktiviteleri, erişkin nematod parazit *Haemonchus contortus* ve yumurtaları üzerinde incelenmiştir. Sulu ekstre nin anthelmentik aktivitesi *in vivo* olarak *H. contortus* paraziti ile enfekte olmuş koyunlarda da incelenmiştir. Her iki ekstrede, yumurta hücrelerinin yumurtadan çıkmasını 0,5 mg/ml'den daha düşük bir konsantrasyonda tamamen inhibe etmiştir. Sulu ekstre nin ED₅₀ değeri 0,12 mg/ml iken, sulu-alkollü ekstre nin ED₅₀ değeri 0,18 mg/ml'dir. Sulu-alkollü ekstre *in vitro* olarak yetişkin parazitler üzerinde sulu ekstre den daha iyi aktivite göstermiştir [40].

Antioksidan etki

C. sativum tohumlarından süperkritik karbon dioksit ekstraksiyonu ile elde edilen fraksiyonlar, antioksidan aktivite açısından test edilmiştir. Uçucu yağ, tohumlardan düşük yoğunluklu (0,60 g/ml) CO₂ ile ekstre edilmiş, daha sonra tohumlar 116 ila 280 bar basınç ve 311 ila 331 K sıcaklıkta yüksek yoğunlukta (0,73-0,83 g/ml) CO₂ ile ekstre edilmiştir. Elde edilen fraksiyonların antioksidan aktivitesi, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH)

yöntemi ile değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan öjenol %95,8 oranında DPPH radikalini temizlerken, 183-326 K sıcaklık aralığında ve 0,74 g/ml yoğunluğundaki CO₂ ile ekstraksiyonla elde edilen fraksiyonlar, DPPH radikalini %55,7-57,4 oranlarında temizlemiştir. Bu sonuçlar, süper kritik ekstraksiyonun, kişniş tohumlarından kokusuz ve tatsız antioksidan fraksiyonları üretmek için umut verici bir alternatif olduğunu göstermektedir [41].

Kışniş uçucu yağının, kişniş tohumlarından ve yapraklarından elde edilen etanol, diklorometan, etil asetat, butanol ve sulu ekstrelerinin antioksidan etkileri; DPPH yöntemi, 15-lipooksijenaz (15-LO) ve domuz beyin hücrelerinde Fe²⁺ nedenli fosfolipid peroksidasyonunun inhibisyonunun değerlendirildiği deneylerle incelenmiştir. Ekstredeki toplam fenolik içerik ile antioksidan aktivite arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Kışniş yaprakların tohumlardan daha güçlü bir antioksidan aktivite gösterdiği, kişniş yaprak ve tohumlarından hazırlanan etil asetat ekstrelerinin tüm ekstreler arasında en güçlü antioksidan aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir [42].

İnsan lenfositlerinde hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasara karşı, kişniş tohum ekstresinin içerdiği polifenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; sağlıklı insanlardan toplanan lenfositler H₂O₂ (50 µM) ile muamele edilmiş süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve glutatyon içerikleri önemli ölçüde azalmış, lipid peroksidasyon içeriklerinin ise arttığı tespit edilmiştir. Polifenolik bileşenlerden zengin fraksiyonlarla yapılan ön tedavi, insan lenfositlerini H₂O₂ kaynaklı oksidatif hasara karşı korumuştur. Antioksidan enzim aktiviteleri, H₂O₂ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, polifenol fraksiyonları ile muamele edilen tüm örneklerde anlamlı şekilde artmış ve H₂O₂ kaynaklı aktivitelerde oluşan azalma normal seviyelerine önemli ölçüde geri dönmüştür. Polifenolik fraksiyonlar (50 µg/ml) ile tedavi, antioksidan enzimleri ve glutatyon içeriğini arttırırken tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Lipid peroksit seviyesinde gözlemlenen azalma, peroksidatif hasar eğiliminde azalma göstermiştir. Bu deneysel koşullar altında, polifenolik bileşiklerin, H₂O₂ kaynaklı oksidatif stresi etkin bir şekilde önleyeceği sonucuna varılmıştır. Glutatyon peroksidaz aktivitesinin, *C. sativum*'dan elde edilen polifenolce zengin fraksiyonlar tarafından pozitif kontrol olarak kullanılan kersetine göre anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür [43].

Tunus, Suriye ve Mısır'dan toplanmış olan kişniş meyvelerinin metanol ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri; DPPH Radikal Süpürme Aktivite ve İndirgeme Gücü Tayini ve β -Karoten Beyazlatma Yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. DPPH radikal süpürücü aktivite için pozitif kontrol olarak kullanılan BHT'nin IC_{50} değeri $18,00 \pm 1,61 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunurken meyve metanol ekstrelerinin IC_{50} değerlerinin $27,00 \pm 6,57$ ila $36,00 \pm 3,22 \mu\text{g/ml}$ arasında değiştiği görülmüştür. Örneklerin indirgeme güçleri test edildiğinde ise EC_{50} değerlerinin $54,20 \pm 6,22$ ila $122,01 \pm 13,25 \mu\text{g/ml}$ arasında değiştiği; pozitif kontrol olarak kullanılan askorbik asitin EC_{50} değerinin ise $40,00 \pm 5,23$ olduğu tespit edilmiştir. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi için kullanılan üçüncü yöntem olan β -karoten beyazlatma testinde ise meyve metanol ekstrelerinin IC_{50} değerleri $160,00 \pm 18,63$ ve $240,00 \pm 26,35 \mu\text{g/ml}$ arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bu yöntem için pozitif kontrol olarak kullanılan BHT'nin IC_{50} değeri ise $85,00 \pm 9,68 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Sonuçlar, kişniş meyvelerinin bugün kullanılan antioksidanlarla karşılaştırıldığında doğal ve potansiyel bir antioksidan olarak kullanılabileceğini göstermiştir [27].

CS ve CSR örneklerinin fonksiyonel gıda kalitesi açısından antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Örneklerden hazırlanan hekzan ve metanol ekstreleri metil tetrazolyum tuzu (MTT) ve lipid peroksidasyon (LPO) yöntemleri ile test edilmiştir. Hem ham hem de kavrulmuş tohumların metanol ekstreleri ($100 \mu\text{g/ml}$) güçlü antiLPO aktivite göstermişlerdir. Bu ekstrelerden değişik kromatografik teknikler kullanılarak izole edilen petroselinik asit ve 2-C-metil-D-eritritol %61,3, 2-C-metil-D-eritritol 4-O- β -D-glikopiranozit %60,7 oranında LPO inhibisyonu göstermiştir [39].

Antiprotozoal etki

Bu çalışmada, *Aloe vera*, *C. sativum* ve *Ricinus communis* hekzan, klorofom, etil asetat ve metanol ekstrelerinin *Leishmania infantum* promastigotları ve amastigotları üzerindeki *in vitro* etkisini değerlendirmek ve fare monositik hücrelerine (RAW 264,7) karşı toksisitesi analiz edilmiştir. Etki MTT yöntemi ve amastigotlarda ise *in situ* olarak ELISA testi ile değerlendirilmiştir. Tüm fraksiyonların, *L. infantum* promastigotlarına karşı etkili olduğu ancak pozitif kontrol pentamidinden daha güçlü bir etki görülmediği gözlenmiştir. *C. sativum* metanol ekstresi yanı sıra *R. communis* etil asetat ve kloroform ekstrelerinin de amastigotlara karşı etkili olduğu ancak amfoterisin B'den daha güçlü bir etkiye sahip olmadıkları tespit edilmiştir [44].

C. sativum tohum uçucu yağının *Leishmania chagasi* promastigotları ve amastigotları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için promastigotlar üzerinde MTT testi, amastigotlar üzerinde de *in situ* ELISA testi yapılmıştır. Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan pentamidin'in IC₅₀ değeri 2,149 µg/ml; amfoterisin B'nin IC₅₀ değeri ise 9,754 µg/ml olarak bulunurken *C. sativum* uçucu yağı *L. chagasi*'nin promastigotlarına karşı etkili bulunmamıştır. Amastigotlar üzerinde ise amfoterisin B'ye yakın bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [45].

Larvisidal ve repelent etki

C. sativum'un yapraklarından elde edilen uçucu yağ üç çeşit pirinç zararlısı (*Sitophilus oryzae*, *Rhyzopertha dominica* ve *Cryptolestes pusillus*) üzerinde toksisite açısından test edilmiştir. Aktif fraksiyonlar kolon kromatografisi ve gaz kromatografisi/kütle spektrometresiyle analiz edilmiş, kişnişteki linalolün (1617 ppm) üç zararlıya karşı aktif ana bileşen olduğu tespit edilmiştir [46].

C. sativum meyvelerinden su distilasyonu ile elde ettikleri uçucu yağ dünya genelinde en yaygın olan *Aedes albopictus* sivrisineğine karşı larvisidal ve sinek kovucu aktivite yönünden test edilmiştir. Kişniş uçucu yağı, *A. albopictus* larvalarına karşı toksik aktivite göstermiştir (LC₅₀= 421 ppm, LC₉₀=531,7 ppm). Uçucu yağın sinek kovucu aktivitesi son derece yüksek bulunmuştur (RD₅₀= 0,0001565 µl/cm² cilt için, RD₉₀= 0,002004 µl/cm²). En yüksek dozda (0,2 µl/cm² cilt), *C. sativum* uçucu yağının sinek kovucu etki süresinin 60 dk.dan fazla olduğu tespit edilmiştir [47].

Sitotoksik etki

Uçucu yağların muhtemel genotoksik profilini değerlendirebilmek için *Origanum compactum* (çiçekler), *C. sativum* (meyva), *Artemisia herba alba* (çiçekler), *Cinnamomum camphora* (yaprak) ve *Helichrysum italicum* (çiçek)'dan elde edilmiş uçucu yağlar, *Saccharomyces cerevisiae* kullanılarak test edilmiştir. Diploid maya suşu D7'de açık hücrelere toksik etkiler gözlemlenmiş; konsantrasyona bağlı olarak hücre gelişimini inhibe etmişlerdir. Sitotoksosite şu sırayla azalmıştır: *O. compactum* > *C. sativum* > *A. herba alba* > *C. camphora* > *H. italicum*. Aynı sırayla, *H. italicum*'dan elde edilen uçucu yağ hariç

tüm uçucu yağlar, mitokondriyal DNA'ya zarar veren sitoplazmik mutasyonları açıkça uyarmıştır [48].

CS ve CSR örneklerinden elde edilen hekzan ve metanol ekstratlarının fonksiyonel gıda kalitesi açısından sitotoksik etkileri test edilmiştir. 100 µg/ml konsantrasyonda CSR örneklerinin hekzan ve metanol ekstratları AGS (gastrik karsinom, %21 ve %22 inhibisyon), DU-145 (%26 ve %28 inhibisyon), LNCaP (prostat kanseri, %14 ve %14 inhibisyon), HCT-116 (kolon kanseri, %32 ve %16 inhibisyon), MCF-7 (meme kanseri, %20 ve %11 inhibisyon) ve NCI-H460 (akciğer kanseri, %22 ve %8 inhibisyon) hücre hatlarında zayıf etkiler göstermiştir. Linalol, geraniol, kafur, (-)-β-pinen, petroselinik asit, 2-C-metil-D-eritritol ve 2-C-metil-D-eritritol 4-O-β-D-glikopiranozit de 25 µg/ml konsantrasyonda aynı hücre hatlarında zayıf inhibitör aktivite gösterdiği tespti edilmiştir [39].

2.4.2. *İn vivo* çalışmalar

Alzheimer üzerine etki

Bu çalışmada, *C. sativum* var. *microcarpum* meyvalarından elde edilen uçucu yağın (21 gün boyunca % 1 ve % 3 inhale) mekânsal hafıza performansı üzerindeki etkileri amiloid β (1-42) (400 pmol, i.c.v.) nedenli deneysel Alzheimer sıçan modeli üzerinde araştırılmıştır. Amiloid β (1-42) uygulanmış sıçanlarda; Y-labirent testinde spontan değişim yüzdesinde azalma, çalışma belleği hatalarının, referans bellek hataları ve radyal kol labirent görevindeki beş yemi tüketmek için harcanan sürede artış gözlenmiştir. Kışniş uçucu yağıyla tedavi, bu parametreleri önemli ölçüde geliştirmiş ve mekânsal hafıza oluşumu üzerinde olumlu etkiler yaratmıştır. Amiloid β (1-42) uygulanan sıçanlarda hipokampal dokuda oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesinde, süperoksit dismutaz (SOD), laktat dehidrojenaz (LDH) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde artmayla birlikte glutasyon peroksidaz (GPx) spesifik aktivitelerinde azalma olduğu görülmüştür. Kışniş uçucu yağı, SOD ve LDH aktivitelerini önemli ölçüde azaltmış, GPx aktivitesini arttırmış ve artan MDA seviyelerini azaltmıştır. Kışniş uçucu yağıyla tedavinin, sıçan hipokampusundaki oksidatif stresin azaltılarak Amiloid β (1-42) kaynaklı mekânsal bellek bozukluğunu iyileştirebileceği ve nöroprotektif etkiler oluşturabileceğini göstermiştir [49].

β -amiloid (1-42) nedenli deneysel Alzheimer sıçan modeli üzerinde kişniş tohum uçucu yağının (%1 ve %3) inhale edilmesi ile olası anksiyolitik, antidepresan ve antioksidan etkileri araştırılmıştır. İn hale kişniş uçucu yağının anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkileri, yükselmiş artı labirent ve zorlamalı yüzme testi modelleriyle incelenmiştir. Pozitif kontrol olarak diazepam 1,5 mg/kg ve tramadol 10 mg/kg (ip.) kullanılmıştır. Hipokampustaki antioksidan aktivite, katalaz spesifik aktivite ve indirgenmiş glutasyon içerikleri parametre olarak değerlendirilmiştir. Beta-amiloid (1-42) uygulaması sıçanlarda, lokomotor aktivitede, harcanan zaman yüzdesinde ve yükselen artı-labirent testinde açık koldaki girişlerin sayısında ve zorla yüzme testi sırasında yüzme ve hareketsizlik sürelerinde azalmalar meydana getirirken, kişniş uçucu yağıyla yapılan tedavi, bu parametreleri önemli ölçüde geliştirmiş ve anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkilere işaret etmiştir. Ayrıca, kişniş uçucu yağı, katalaz aktivitesini azaltırken hipokampusta glutasyon seviyesini artırmıştır. Sonuçlar kişniş uçucu yağıyla yapılan çoklu maruziyetin, Alzheimer hastalığında anksiyete, depresyon ve oksidatif strese karşı koymak için kullanılabileceğini göstermiştir [50].

Analjezik etki

Albino fareler üzerinde sıcak tabla yöntemi kullanılarak kişniş tohumunun alkollü ekstresi 50, 100, 200 mg/kg (i.p.) dozlarda referans olarak morfine karşı test edilmiştir. Ekstre, sıcak tabla deney modelinde 50, 100, 200 mg/kg (%50 den fazla inhibisyon) dozlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde analjezik etki göstermiştir. Çalışmanın sonucunda kişnişin analjezik etkisinin santral ağrı reseptörlerini inhibe etmesinden kaynaklandığı ve bu etkiyi sağlayan maddelerin ise bitkinin bileşimindeki sterol, tanen ve flavonoidlerden ileri geldiği düşünülmüştür [51].

Anksiyolitik etki

Erkek albino farelerde kişniş tohumunun sulu ekstresinin (10, 50, 100 ve 500 mg/kg dozlarda, ip.) anksiyolitik etkisi, yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, ekstrenin nöromusküler koordinasyon ve spontan aktivite üzerindeki etkileri Animex aktivite Meter ve Rotarod cihazları kullanılarak analiz edilmiştir. Yükseltilmiş artı labirent testinde, ekstre grubu (100 mg/kg) hayvanlarının kontrol grubu hayvanlarına göre labirentin iki kolunda geçirmiş oldukları süre ve açık

kollara giriş yüzdelerinde artış görülmüştür. Kontrol grubu hayvanlarına diazepam (0,3 mg/kg) verilmiştir. Nöromusküler koordinasyon testinde 50, 100 ve 500 mg/kg dozlarda, doz bağımlı olarak sulu ekstre grubunda Rotarod cihazında hayvanların alet üzerinde kalma sürelerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, kişniş tohum ekstresinin anksiyolitik, sedatif ve kas gevşetici aktivitelerinin olabileceğini göstermiştir [52].

Kışnişin anksiyolitik etkisini görmek için, albino fareler üzerinde sıcak tabla ve yükseltilmiş artı labirent yöntemleri kullanılarak kişniş tohumunun alkollü ekstresinin etkisi 50, 100, 200 mg/kg (i.p.) dozlarda referans olarak diazepam ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında; 200 mg/kg dozda kişniş tohum alkol ekstresi uygulanan hayvanların açık kollarda harcadıkları süre ve açık kollara giriş yüzdelerinde artış oluşturarak anksiyolitik etki gösterdikleri tespit edilmiştir. 100 mg/kg dozda alkollü ekstrenin 0,3 mg/kg diazepamla neredeyse eşit anksiyolitik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda kişnişin anksiyolitik etkisinin tip A gama-amino bütirik asit (GABA_A) reseptörleri üzerinden olduğu ve bu etkiyi sağlayan maddelerin ise bitkinin bileşimindeki sterol, tanen ve flavonoidlerden ileri geldiği raporlanmıştır [51].

Antiaterojenik etki

In vitro düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu nedenli makrofaj modifikasyonunun önlenmesinde, *C. sativum* tohumlarının metanol ekstresinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, LDL'nin bakır aracılıklı hücre dışı oksidasyonu, MDA, lipid hidro peroksit (LHP) ve protein karbonil (PC) endeksleri ve CD seviyelerinde bir artış meydana getirdiği görülmüş, buna karşın kişniş ekstresi oluşan bu değişiklikleri normal hale getirmiştir. Hücre aracılıklı LDL oksidasyonu (RAW 264,7 hücreleri kullanılarak), kişniş ekstresinin düşük MDA üretimi ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein (Ox-LDL) aracılıklı hücre ölümü oluşturduğunu ve aynı zamanda güçlü antioksidan ve serbest radikal süpürme potansiyelleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca sıçanlarda yüksek kolesterol diyetinin neden olduğu aterosklerozun patofizyolojik değişikliklerinin hafifletilmesinde kişniş tohum ekstresinin etkinliğini teyit etmek için bir *in vivo* çalışma da yapılmıştır. Yüksek kolesterolle beslenen aterojenik sıçanlarda lipid indekslerinde yükselmeler, LDL oksidasyonuna ait biyokimyasal değişimler, torasik aortada plak oluşumu görülürken bu sıçanlara uygulanan kişniş takviyesi, aterosklerozun başlangıcının ve ilerlemesinin

önlenmesinde etkili olmuş ve belirtilen parametrelerin önemli ölçüde düzelmesini sağlamıştır [53].

Antidiyabetik etki

Yüksek kolesterolü diyetle beslenen sıçanlarda diyetle %10 oranında eklenen kurutulmuş kişniş tohum tozunun karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 90 gün boyunca kişniş tohumu ile beslenen sıçanlarda sadece yüksek kolesterolü diyet ile beslenen sıçanlarla karşılaştırıldığında glikojen sentazın artan etkinliğinden dolayı önemli bir hipoglisemik etki görülmüş ve hepatik glikojen konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir. Kişniş ile beslenen sıçanların karaciğerinde glikojen fosforilaz aktivitesinde düşüş meydana gelmiştir. Bu durum glikojenoliz oranının azalmasına sebep olmuştur. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve glikolitik enzimlerin artmış aktivitelerinin, pentoz fosfat yolu ve glikoliz ile glikoz kullanımını arttırdıklarını düşündürmüştür. Kişniş tohumları uygulanan sıçanlarda karaciğerde heksokinaz, fosfoglukomutaz ve glikojen sentaz aktiviteleri artmış ve glikojen fosforilaz seviyesinde deney grubunda kontrol grubuna kıyasla azalma görülmüştür. Diyetlerine kişniş tohumu eklenmiş sıçanların glikoz-6-fosfataz aktivitesinde belirgin azalma gözlenirken, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitelerinde ise belirgin bir artış görülmüştür. Kişniş tohumunun, glikojenez ve glikolizi artırırken glikojenoliz ve glikoneogenezi azaltarak hipoglisemik etkinlik sağladığı rapor edilmiştir [54].

Sağlıklı aç bırakılan sıçanlarda 200 ve 250 mg/kg (i.p.) dozlarda kişniş tohumu etanol ekstresi 1-5 saat süren önemli bir hipoglisemik etki meydana getirmiştir. 100, 200 ve 250 mg/kg (i.p.) dozlarda kişniş tohumu etanol ekstresi, streptozotosin (STZ) nedenli diyabetik aç hayvanlarda serum glikoz seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Kontrol grubu hayvanlarına glibenklamit (600 µg/kg, i.p.) verilmiştir. Sağlıklı sıçanlarla karşılaştırıldığında, STZ uygulaması insülin salgılayan beta hücrelerinin sayısını azaltmıştır. Bununla birlikte kişniş tohum ekstresi (200 mg/kg i.p.) uygulanan sıçanlarda, aktif beta hücre sayısı diyabetik kontrol sıçanlarına kıyasla belirgin bir şekilde artmıştır. Çalışmanın sonucunda kişnişin glikoz toleransını azalttığı, pankreastan insülin salınımını arttırarak serum glikoz seviyelerini azalttığı düşünülmüştür [55].

Normal ve obez-hiperglisemik-hiperlipidemik (OHH) sıçanlarda kişniş tohumu sulu ekstresinin akut (20 mg/kg, p.o.) ve subakut olarak (20 mg/kg, 30 gün) hipoglisemik ve hipolipidemik aktiviteleri test edilmiştir. Normal ve OHH sıçanlarında (hiperkalorik diyet ve zorla sınırlı fiziksel aktivite), kişniş sulu ekstresinin (20 mg/kg) tek doz uygulanmasının ardından plazma glikozu, insülin, total kolesterol (TC) ve trigliserit (TG) değerleri ölçülmüştür. Glibenklamid (2,5 mg/kg) referans olarak kullanılmıştır. Normal ve OHH sıçanlarda kişniş ekstresinin ve glibenklamid'in vücut ağırlığı, plazma glikozu, insülin, TC, LDL-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, TG, üre ve kreatinin üzerindeki etkisi belirlenmiş; insülin direnci, aterosklerotik ve kardiyoprotektif indeksler hesaplanmıştır. Kişniş sulu ekstresinin ve glibenklamidin tek bir dozu OHH sıçanlarında hiperglisemiyi önlemiştir. Lipidler, TG veya insülin seviyeleri üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Ancak insülin direnci önemli ölçüde azalmıştır. Normal sıçanlarda hipoglisemik etki düşük bulunmuştur. OHH sıçanlarında kişniş ekstresi; plazma glikozunu (21. gün normoglisemi), insülin ve insülin direnci, TC, LDL-kolesterol ve TG seviyelerini azaltmıştır. Aterosklerotik indeks azalırken, kardiyoprotektif indeksler sadece kişniş ekstresi ile artmış, vücut ağırlığı, üre veya kreatinin üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Kişniş ekstresinin OHH'de subkronik olarak uygulanması sıçanlarda yükselen kan glikoz seviyelerini normale döndürmüş, artmış insülin, insülin direnci, TC, LDL-kolesterol ve TG düzeylerini de azaltmıştır. Sonuçlar, toksik olmayan kişniş tohumlarının düzenli olarak tüketilmesinin hiperglisemiyi azaltmasının yanı sıra pre-diabet, Tip2-Diyabet ve metabolik sendrom gibi patolojilerde dislipidemi/hiperlipideminin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonları önleyebileceğini veya azaltabileceğini düşündürmüştür [56].

C. sativum kuru meyve sulu ekstresinin antidiyabetik etkinliği, STZ-nedenli (50 mg/kg i.p.) diyabetik sıçanlar üzerinde incelenmiştir. Referans ilaç olarak glimepirid (0,1 mg/kg) kullanılmıştır. Ekstre 21 gün boyunca 250 ve 500 mg/kg dozlarda sıçanlara oral olarak verilmiştir. Ekstre 500 mg/kg dozda (kan şekeri $361,83 \pm 14,72$ 'den $128,67 \pm 2,40$ mg/dl'ye düşmüştür) diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (kan şekeri $368,33 \pm 5,05$ 'den $375,33 \pm 4,46$ mg/dl'ye yükselmiştir) 250 mg/kg dozdan daha etkili bir şekilde kan şekerini düşürmüştür [57].

Antihelmentik aktivite

C. sativum meyvelerinin sulu ekstresinin anthelmentik aktivitesi, *H. contortus* ile enfekte koyunlarda araştırılmıştır. *In vivo* çalışmada, *H. contortus* paraziti ile enfekte olmuş koyunlara sulu ekstre oral olarak 0,45 ve 0,9 g/kg dozlarda uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak albendazol (3,8 mg/kg) kullanılmıştır. Etkinlik için fekal yumurta sayısındaki azalma (FECR) ve toplam kurt sayısındaki düşüş (TWCR) parametrelerindeki azalma göz önüne alınmıştır. Tedaviden 2 gün sonra, ekstrenin yüksek dozda uygulandığı grupta ($p<0,05$) ve albendazol ($p<0,001$) grubundaki hayvanların FECR değerlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür. Tedaviden sonraki 7. ve 14. günlerde, *C. sativum* ekstresi ($p>0,05$) her iki dozda da FECR'yi anlamlı olarak azaltmıştır. TWCR ise tedavi edilmemiş grup ile karşılaştırıldığında ise yüksek dozlarda ekstre ($p>0,05$) uygulanan hayvanlarda azalmıştır. Erkek solucanlardaki azalma dişi solucanlara göre daha fazla olmuştur [40].

Antikarsinojenik etki

Sıçanlardaki 1,2-dimetil hidrazin (DMH) nedenli kolon kanserinde kişniş tohumlarının lipid parameterleri üzerindeki etkisinin incelendiği 30 haftalık bir çalışmada 15 hafta boyunca sıçanlara DMH enjekte edilmiştir. Deneyde bir grup sadece normal kontrol diyeti ile beslenmiş, ikinci grup normal diyet ile beslenirken DMH enjekte edilmiş, üçüncü grubun kontrol diyetine %10 oranında kişniş tohumu karıştırılmış ve DMH enjekte edilmiştir. DMH kontrol grubunda fosfolipid seviyesi, kişniş uygulanan gruba kıyasla belirgin şekilde artarken deney grubunda kolesterol seviyesinin ve kolesterol-fosfolipit oranının düştüğünü görülmüştür. Dışkının kuru ağırlığı, dışkıdaki nötr steroller ve safra asitleri, kişniş grubunda DMH verilen gruba kıyasla belirgin bir artış göstermiştir. Sonuç olarak kişnişin, deneysel kolon kanserinde lipid metabolizması üzerinde koruyucu bir rol oynadığı görülmüştür. Kişniş kolesterol-fosfolipid oranındaki değişiklikleri engellemekte, böylece kolon hücre zarının geçirgenliğini, bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumaktadır. Bu nedenle kişnişin günlük diyet içerisine dâhil edilmesinin, kolonun kimyasal karsinogenezise karşı korunmasında önemli bir rol oynayabileceği tespit edilmiştir [58].

Antioksidan etki

Kurşun nitrat nedenli toksisiteye karşı kişniş tohumlarının sulu ve etanollü ekstralarının antioksidan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, farelere yedi gün boyunca kurşun nitrat (oral olarak 40 mg/kg) verilmiştir. Sekizinci günden itibaren, deney hayvanlarına sulu ekstre (300 ve 600 mg/kg) ve etanol ekstresi (250 ve 500 mg/kg) 33 gün boyunca oral olarak uygulanmıştır. Yumuşak dokulardaki histopatolojik değişimler, karaciğer ve böbrekteki oksidatif stres ve biyokimyasal parametrelerdeki kurşun kaynaklı değişiklikler üzerinde ekstraların etkileri araştırılmıştır. Veriler, kurşun nitrata maruz kalan hayvanlarda karaciğer ve böbrek LPO düzeylerinde belirgin bir artış (karaciğer için +%62,80, böbrek için +%38,87) gözlenirken, ekstraların (karaciğer için sulu ekstralar -%27,11-29,07; etanol ekstraları -%31,65-32,83, böbrek için -%15,28-18,80) bu artışı azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca kurşun, antioksidan enzim aktivitesinde belirgin bir düşüşe neden olmuş ve ekstralar bu etkiyi tersine döndürmüştür. Sonuç olarak, kişniş tohumlarının sulu ve etanollü ekstralarının kurşun toksisitesine maruz kalmış hayvanların karaciğer ve böbreklerindeki oksidatif strese bağlı olarak değişen biyokimyasal parametrelerin çoğunda oluşan olumsuz etkileri önemli ölçüde iyileştirmiştir. Kurşun nedenli oluşan olumsuz histopatolojik değişimler de ekstraların uygulanmasının ardından iyileşme eğilimi göstermeye başlamıştır [59].

Soğuk sıkım kişniş yağının karbon tetraklorür (CCl_4) nedenli karaciğer toksisitesine karşı koruyucu etkisi, sıçanlarda incelenmiştir. Kişniş yağı yüksek oranda tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri, tokoferoller ve fenolik bileşikler taşımaktadır. Erkek Wistar sıçanları, 8 hafta süreyle CCl_4 (1 ml/kg, zeytinyağı içinde 1:1) ile birlikte iki farklı dozda kişniş yağı (100 ve 200 mg/kg) ile oral yoldan tedavi edilmiştir. Sonuçlar, kişniş yağının CCl_4 'e bağlı toksisiteye karşı antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirdiğini açıkça ortaya koymuştur ve kişniş yağının serbest radikal aracılıklı hastalıklarda terapötik bir role sahip olabileceğini göstermiştir. Kişniş yağı ile yapılan tedavi, sıçanların CCl_4 nedenli karaciğer hasarını, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve alkalen fosfataz, böbrek fonksiyon göstergeleri, protein ve lipid profili ve antioksidan parametreler üzerindeki CCl_4 toksisitesini önemli ölçüde azaltmıştır. Kişniş yağının hepatoprotektif etkisi ayrıca histopatolojik olarak da desteklenmiş, yapılan incelemede, CCl_4 ile tedavi edilen sıçanlarda kişniş yağının karaciğerde yağlı

dejenerasyon, sitoplazmik vakuolizasyon ve nekrozu azalttığını göstermiştir. Sonuçlar, kişniş yağının CCl₄'ün neden olduğu oksidatif hasarı önlediğini göstermiştir [60].

Antiülserojenik etki

Kışniş tohumlarının sulu süspansiyonu sıçanlarda etanol, sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum klorür (NaCl) nedenli mide ülseri modelinde test edilmiştir. %80'lik etanolün sıçanlara uygulanmasından (po.) 30 dk. önce 250 ve 500 mg/kg dozlarda kişniş ekstreleri oral olarak verilmiş ve etanolden 1 saat sonrada hayvanlara ötenazi uygulanmıştır. Etanol verilmeden önce uygulanan kişniş tohum süspansiyonu özellikle 500 mg/kg dozda sıçanların gastrik mukozasında oluşan farklı histopatolojik değişimleri (tıkanıklık, kanama, ödem, nekroz, enflamatuvar ve displastik değişiklikler, erozyonlar ve ülserasyon) önemli ölçüde azaltmış ve herhangi bir patolojik değişikliğin oluşumuna karşı gastrik mukozayı korumuştur. Pilor bağlanmasından sonra her iki dozda da kişniş tohum süspansiyonu, gastrik içeriğin hacminde ve ülser indeksinde anlamlı azalmalara sebep olmuştur. İndometazin kaynaklı ülserde kişnişin gastroprotektif olarak kullanımının başarısız olduğu görülmüştür. Gastrik mukoza üzerindeki koruyucu etkinin; mide yüzeyinde hidrofobik etkileşimlerle koruyucu bir tabaka oluşturması ve bileşenlerinin antioksidan etkisinden olduğu düşünülmüştür [61].

Diüretik etki

Kışniş tohumunun sulu ekstresini anestezi uygulanmış erkek sıçanlara iki farklı dozda (40 ve 100 mg/kg) sürekli intravenöz infüzyon (120 dk.) şeklinde uygulayarak akut diüretik etkisi incelenmiştir. Rereferans ilaç olarak furosemit (10 mg/kg) kullanılmıştır. Ardından idrarda su ve elektrolit (sodyum, potasyum ve klorür) atılımı ölçülmüş ve glomerüler filtrasyon hızı belirlenmiştir. Kışnişin, furosemide benzer olarak doz bağımlı bir şekilde diürez oluşturduğu, elektrolitlerin atılımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırdığı görülmüştür. Etki mekanizmasının furosemidinkine benzer olduğu düşünülmüştür [62].

Kışniş meyvelerinin dispepsi, abdominal kolik, diyare, hipertansiyon tedavisinde ve diüretik olarak kullanımını kanıtlamak için *in vivo* olarak fare ve sıçanlarda *in vitro* olarak guinea-pig ileumu ve tavşan jejunumu üzerinde atropinin oluşturduğu değişikliklere karşı etkileri değerlendirilmiştir. %70-sulu alkollü kişniş meyve ekstresi, izole kobay ileumunda

(0,1-10 mg/ml) atropinin oluşturduğu duyarlılık için uyarıcı etki yaratmıştır. Tavşan jejunum preparatlarında ekstre benzer bir kontraktıl yanıt uyandırmış ancak atropin varlığında hem spontan hem de yüksek K^+ (80 mM) kaynaklı kontraksiyonlara karşı gevşeme göstermiş ve verapamil'in neden olduğuna benzer şekilde Ca^{2+} konsantrasyon-yanıt eğrileri sağa kaydırılmıştır. Ekstre (1-30 mg/ml) anestezi altındaki hayvanların arteriyal kan basıncında düşmeye, kısmen atropin ile tıkanmaya neden olmuş tavşan aortunda fenilefrin ve K^+ (80 mM) kaynaklı kasılmalara karşı vazodilatasyon ve kobay atriyumunda kardiyodepresan etkiler göstermiştir. 1-10 mg/kg dozda ekstre sıçanlarda diüretik etki yapmıştır. Bu sonuçlar, kişniş meyvesinin muhtemelen kolinerjik, Ca^{2+} antagonisti etkileri ve bu mekanizmaların kombinasyonunun neden olduğu bağırsak hareketlerini uyarıcı, inhibe edici ve hipotansif etkiler sergilediğini göstermektedir [63].

Hepatoprotektif etki

Kişniş tohumlarının sıçanlarda heksaklorosikloheksan (HCH) nedenli lipit peroksidasyon seviyeleri üzerindeki etkileri test edilmiştir. Dört deney grubu oluşturulmuştur. Birinci ve ikinci grup kontrol diyeti ile beslenirken üçüncü grup sadece kişniş tohum tozu ile dördüncü grup ise %10 kişniş tohum tozu içeren kontrol diyeti ile 12 hafta boyunca beslenmişlerdir. Öldürülmeden bir gün önce ikinci ve dördüncü grup hayvanlarına 300 mg/kg (ip.) HCH, birinci ve üçüncü gruba ise fındık yağı enjekte edilmiştir. Kişniş ile beslenen hayvanların karaciğer konjuge dien, hidroperoksit ve MDA içeriklerinde HCH'ye bağlı oluşan artışın azaldığı bulunmuştur. HCH, karaciğerde SOD, katalaz, glutatyon s-transferaz (GST), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerini düşürürken hepatik GPx ve böbrek γ -glutamil transpeptidaz (GGT) aktivitelerini artırmıştır. Kişniş, hepatik SOD, katalaz, GST, G6PD ve GR aktivitelerini artırmıştır. Bu çalışma kişnişin, HCH nedenli değişen hepatik antioksidan sistemi düzenlediği ve serbest radikal oluşumuna karşı antioksidatif etki oluşturduğunu göstermiştir [64].

Kardiyoprotektif etki

C. sativum'un kalp hasarı üzerine koruyucu etkisi, erkek Wistar sıçanlarında izoproterenol kaynaklı kardiyotoksisite modeli üzerinde incelenmiştir. Sıçanlara, önce 30 gün boyunca oral 100, 200 veya 300 mg/kg dozda tohumların metanol ekstresi, son iki gün boyunca da

izoproterenol (85 mg/kg, s.c.) uygulanmıştır. İzoproterenol uygulanan sıçanlarda kardiyak hasar parametrelerinde ve plazma lipit seviyelerinde artış görülmekle beraber kardiyak dokudaki ATPaz ve endojen antioksidanların seviyelerinde azalma, lipit peroksidasyonda ise artma görülmüştür. Trifeniltetrazolyum klorit (TTC) boyaması aratan enfarkt alanlarını, hematoksilin eozin (HXE) boyaması miyofibriller hipertrofi ve bozulmayı göstermiştir. *C. sativum* metanol ekstresinin (200 ve 300 mg/kg) hayvanlara 30 gün boyunca izoproterenolden önce verilmesi tüm bu değişiklikleri önemli ölçüde önlemiştir. Sonuçlar *C. sativum* metanol ekstresinin miyofibriller hasarı inhibe ederek miyokard enfarktüsünü önleyebildiği düşünülmüştür. Ayrıca, kişniş ekstresinin zengin polifenolik içeriğinin izoproterenol nedenli oluşan reaktif oksijen türlerini etkili bir şekilde temizleyerek oksidatif hasarın önlenmesinden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır [65].

Kolit üzerine etki

C. sativum meyvelerinin %80'lik etanol ekstresinin ve su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın sıçanlarda asetik asit-nedenli kolit modeli üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada, pozitif kontrol olarak prednizolon (4 mg/kg, p.o.) kullanılmıştır. Kolit oluşturulmadan 2 saat önce etanol ekstresi (250; 500; 1000 mg/kg) ve uçucu yağ (0, 25; 0,5; 1 ml/kg) değişik dozlarda 5 gün boyunca uygulanmıştır. Kolit, hayvanlara asetik asitin intrarektal yoldan uygulanması ile oluşturulmuştur. Son uygulamadan 24 saat sonra hayvanlar anestezi edilerek öldürülmüş, kolonda histopatolojik inceleme yapılmış ve MPO aktivitesi ölçülmüştür. Kolon ağırlığı, ekstre (500 ve 1000 mg/kg) ve uçucu yağ (0,5 ml/kg) ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla azalmıştır. MPO düzeyleri, ülser şiddeti ve alanı ile birlikte toplam kolit indeksi ile ilgili sonuçlar; ekstrenin 500 ve 1000 mg/kg dozlarında, uçucu yağın ise 0,5 ve 1 ml/kg dozlarında kolit modelinde etkili olduğunu göstermiştir [66].

Sinir sistemi üzerine etki

Lavandula angustifolia ve *C. sativum* uçucu yağları, Adenilil siklaz tip 1 (ADCY1)'in ve hücre dışı sinyalle düzenlenmiş ekstrasellüler sinyal-düzenleyici protein kinaz (ERK) ekspresyonunun moleküler mekanizmalarında yer alıp alamayacağını araştırmak ve olası nöronal elektrofizyolojik etkilerini incelemek için test edilmişlerdir. *L. angustifolia* toprak

üstü kısımlarından ve *C. sativum* meyvelerinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağlarının ana bileşeninin linalol (sırasıyla %33,1 ve %67,8) olduğu GC ve GC-MS yöntemleri ile tespit edilmiştir. SH-SY5Y hücreleri, farklı konsantrasyonlarda uçucu yağlar ve linalolle inkübe edilmiş, hücre canlılığı ve ADCY1 ve ERK ekspresyonu üzerindeki etkileri, sırasıyla 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür MTT ve Western Blot yöntemiyle incelenmiştir. Hücresel elektrofizyolojide değişiklikler, sıçan kortikal nöronlarının birincil kültürlerinde MEA tabanlı bir yaklaşımla incelenmiştir. Uçucu yağlar ve linalool, farklı sitotoksik aktiviteler göstermiştir. Linalol, ADCY1 ve ERK ekspresyonunu inhibe etmiştir. Lavanta ve kişniş uçucu yağına maruz kalmış nöron ağlarında, spontan elektriksel aktivitenin konsantrasyona bağlı bir inhibisyon oluşmuştur [67].

Çizelge 2.2. *C. sativum*'un Biyolojik Aktivitelerinden Sorumlu Bileşikler [68]

Kimyasal Bileşik	Antitümör	Antienflamatuvar	Antiaging	Antikanser	Antioksidan	Antidiyabetik	Antimikrobiyal	Antiülser
Asetik asit							✓	
α -felandren							✓	
α -pinen		✓		✓			✓	
α -terpinen							✓	
α -terpineol							✓	
Anjelisin	✓						✓	
Apigenin	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Askorbik asit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
β -karoten	✓		✓	✓	✓			✓
β -pinen		✓						
β -sitosterol	✓	✓		✓			✓	
Borneol		✓					✓	
Bornil asetat							✓	
Kafeik asit	✓			✓	✓		✓	
Kamfen					✓			
Karvon				✓				
Karyofillen	✓	✓					✓	✓
Klorojenik asit	✓			✓		✓	✓	✓
Krom			✓			✓		
Cis-osimen							✓	
Sitronellol		✓					✓	
Bakır						✓		
Dipenten							✓	
Elemol								✓
Lif	✓			✓				✓
Fruktoz						✓		
γ -terpinen				✓	✓			
Geranial	✓			✓			✓	
İzokersitrin	✓				✓		✓	
Limonen	✓	✓		✓			✓	
Linoleik asit		✓						
Magnezyum		✓				✓		
Mirsen	✓						✓	
Miristik asit					✓			
Miristisin		✓		✓	✓			
Nerol							✓	
Nerolidol							✓	
Niasin				✓		✓		
Oleik asit		✓		✓				
p-simen							✓	
p-hidroksi benzoik asit	✓				✓		✓	
Psöralen	✓			✓				
Kersetin	✓	✓		✓			✓	
Palmitik asit					✓			
Pektin	✓					✓	✓	✓
Prokateşuik asit	✓	✓			✓	✓		
Ramnetin		✓		✓			✓	
Rutin	✓	✓		✓		✓	✓	
Sabinene		✓					✓	✓
Tanen	✓			✓			✓	✓
Terpinen-4-ol					✓		✓	✓
Terpinolen					✓			
Trans-anetol					✓			
Umbelliferon	✓	✓					✓	
Vanillik asit	✓	✓		✓				
Çinko						✓	✓	✓

2.4.3. Klinik alışmalar

Antidiyabetik etki

35-60 yaşı arası toplam 26 gönüllüye (10 adet erkek ve kadın tip-2 diyabet hastası, 10 adet oral antidiyabetik kullanıp yeterli fayda göremeyen hasta, 6 tane de kontrol grubunu oluşturan) günde 3 kez düşük dozda (2,5 g) ve yüksek dozda (4,5 g) 14 gün boyunca toz edilmiş kişniş tohumunun kurutulmuş toz hali, sulu ve alkollü ekstraktları verilmiştir. Tip-2 diyabet hastaları; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1986 Genva teknik raporunda yer alan diyabet çalışmasına göre açlık glikoz seviyeleri 140 mg/dl ve daha yüksek olan hastalar arasından seçilmiştir. 14 gün sonra kan glikoz seviyeleri ve idrardaki glikoz seviyeleri incelenmiştir. Yüksek dozda (4,5 g) kuru toz, sulu ve alkollü ekstre alan tüm hastaların kan glikoz seviyelerinde düşüş görülürken; oral antidiyabetik kullanıp yeterli fayda göremeyen hastaların kan glikoz seviyelerindeki düşüş te belirgin olarak gözlenmiştir. Glikozüri hem düşük hem yüksek dozlarda görülmemiştir. Kontrol grubunda ise belirgin bir değişim olmamıştır. Bazı hastalarda yüksek doz kişniş tozu, sulu ve alkollü ekstre alımından sonra; mide bulantısı, karın ağrısı, kusma ve diyare görülürken bu etkiler 5 gün içinde kendiliğinden düzelmiştir. Antihiperglisemik etkinin, kişnişin insülin salımını artırması ve insülin benzeri etki göstermesi nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür [69].

Antifungal etki

Randomize, prospektif, plasebo kontrollü, bireyler arası karşılaştırmalı pilot bir çalışmada interdigital tinea pedis (*Candida* sp., *Trichophyton mentagrophytes* ve *T. rubrum* nedenli) tedavisi için %6 kişniş yağı içeren merhem formülasyonunun etkinliği incelenmiştir. Araştırmaya 40 katılımcı (ortalama yaş 52,5 yıl, %60 erkek) dâhil edilmiş ve hastalara günde iki kere mantar olan bölgeye krem formülasyonu uygulatılmıştır. 14. ve 28. günlerde uygulamanın sonuçları değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirmelerde oldukça anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir ($p < 0,0001$). Mantar kültürlerinin sayısında azalma tespit edilmiş ve test edilen krem formülasyonunun hastalar tarafından iyi tolere edilebildiği de görülmüştür [70].

Artrit üzerindeki etkisi

Kişnişin artrit hastalarındaki etkisinin incelendiği bir klinik çalışmada, 40-60 yaş arasında her iki cinsiyetten de toplam 40 hastaya 60 gün boyunca her gün iki eşit dozda taze toz edilmiş kişniş yaprağı (5 g) verilmiştir. Uygulamadan önce ve sonra olmak üzere biyokimyasal ve klinik parametreler, hiçbir şey uygulanmamış hastalarla mukayese edilerek analiz edilmiştir. Toz edilmiş yaprak verilen osteoartritli hastalarda eritrosit antioksidan enzimlerinde (glutasyon S-transferaz) ve azalan glutasyon içeriğinde artış, alkale fosfataz aktivitesinde, eritrosit sedimentasyon oranında ve artan serum kalsiyum seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Artrit hastalarında görülen artan lipit peroksidasyon ve katalaz aktivitesi, azalan serum β karoten ve C vitamini seviyelerinin kişniş yaprak tozu verilen hastalarda düzeldiği de rapor edilmiştir. Sonuç olarak bu etkilerin kişniş yapraklarında bulunan biyoaktif bileşiklerle (Örneğin; apigenin, kafeik asit, klorojenik asit, protokateşurik asit, askorbik asit, β -karoten, kersetin, ramnetin, rutin, terpinen, trans-anetol, umbelliferon, borneol vb.) ilgili olduğu düşünülmüştür. Artrit hastalarının, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında da herhangi bir olumsuz etki göstermeden tüm parametrelerde anlamlı etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir [71].

Dermatit üzerine etki

Non-randomize bir klinik çalışmada, bebeklerde görülen bebek bezine karşı gelişen dermatite karşı kişniş tohumlarından elde edilen yağdan hazırlanmış krem formülasyonu test edilmiştir. Kişniş tohum yağı vanishing krem içerisinde homojenize edilmiştir (Kişniş tohum yağı, stearik asit, setil alkol, polietilen glikol, propilen glikol, trietanolamin ve distile su). Bebekler; test grubu (37 kişi) ve kontrol grubu (21 kişi) olarak iki gruba bölünmüştür. Kontrol grubu bebeklere %1 hidrokortizon içeren merhem sürülmüştür. Bebekler uygulamanın 3. ve 10. günlerinde incelendiğinde, kişniş krem formülasyonunun uygulanan grupta tedavi oranı %54,1 iken; %1 hidrokortizon kremi uygulanan grupta bu oran %90'a yükselmiştir. Çalışma, kişniş tohum yağından hazırlanan krem formülasyonunun bebek bezi dermatitinde çok başarılı olmadığını göstermiştir [72].

Hipoalerjen etki

40 sağlıklı kişide prospektif, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör klinik bir çalışmada kişniş meyvelerinden elde edilen uçucu yağdan hazırlanan krem ve losyon formülasyonlarının eritem oluşturma potansiyelleri test edilmiştir. %0,5 ve %1 kişniş meyve uçucu yağı içeren krem ve losyon formülasyonlarının cilt irritasyonu yapma potansiyelleri yama testi ile hassas fotometrik cihazlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Gönüllülerde herhangi bir alerjik reaksiyon oluşmamıştır [35].

Migren üzerine etki

Uluslararası baş ağrısı derneği teşhis kriterlerine göre seçilmiş 68 migren hastası yapılan randomize üç kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada iki eşit gruba ayrılmıştır. Hem plasebo hem de test grubunun şurup şişelerinin içine 500 mg/gün sodyum valproat eklenerek hastalara bir ay boyunca günde 3 kere verilmiştir. Plasebo grubuna sadece sükroz şurubu, test grubuna kurutulmuş kişniş meyvelerinden elde edilen etanol ekstresi farmakopede belirtilen sükroz şurubu içinde formüle edilerek (5 ml. şurup içinde 100 mg kurutulmuş etanol ekstresi, 15 ml/gün) uygulanmıştır. 1., 2., 3. ve 4. haftalarda hastaların şikayetleri (migren ataklarının şiddeti ve süresi) değerlendirilmiştir. Kişniş şurubu, migren süresini, şiddetini ve sıklığını plasebo grubuna göre %50 azaltmıştır ($p<0,001$). Çalışmanın sonuçları kişniş meyvesinin migren ataklarının süresini ve sıklığını azaltmada ve ağrı derecesinin azalmasında etkili olduğunu göstermiştir [73].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Deneysel çalışmamızda bitkisel materyal olarak 12 farklı aktardan kişniş adıyla satılan örnekler tez gereçlerimizi oluşturmuştur. Satın alınan örneklerle ilgili bilgiler çizelge 3.1.de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Kişniş örneklerinin satın alındıkları tarih ve yerler ile aktar/üretici firma bilgileri

Numune no	Alınan yer	Alınma tarihi	Aktar Adı
1	Fatih, Ankara	Mayıs 2013	Özüpek lokman hekim
2	Sincan, Ankara	Mayıs 2013	Özdefne Baharat
3	Sincan, Ankara	Mayıs 2013	Sincan Baharat
4	Sincan, Ankara	Mayıs 2013	Güneşli Baharat
5	Sincan, Ankara	Mayıs 2013	Duygu Baharat
6	Eryaman, Ankara	Mayıs 2013	Anatolia Doğal Ürünler
7	Narlıdere, İzmir	Temmuz 2013	Botanik Sağlık
8	Çarşı, Isparta	Ağustos 2013	Cinbaş Baharat
9	Etimesgut, Ankara	Aralık 2013	Zencefil Organik Kozmetik ve Gıda
10	Elvankent, Ankara	Aralık 2013	Karamanoğlu Baharat
11	Elvankent, Ankara	Aralık 2013	Öztürk Baharat
12	Etimesgut, Ankara	Aralık 2013	Vahdet Binbir Lokman Hekim

3.2. Yöntemler

12 farklı aktardan alınan numuneler üzerinde Avrupa Farmakopesi 8,0 referans alınarak makroskobik ve mikroskobik incelemeleri, İTK analizi, yabancı madde miktarı, kurutmada kayıp, bütün kül ve uçucu yağ miktar tayini yapılmıştır.

3.2.1. Coriandri fructusun Avrupa Farmakopesi 8,0 'a göre analizi

CORIANDER

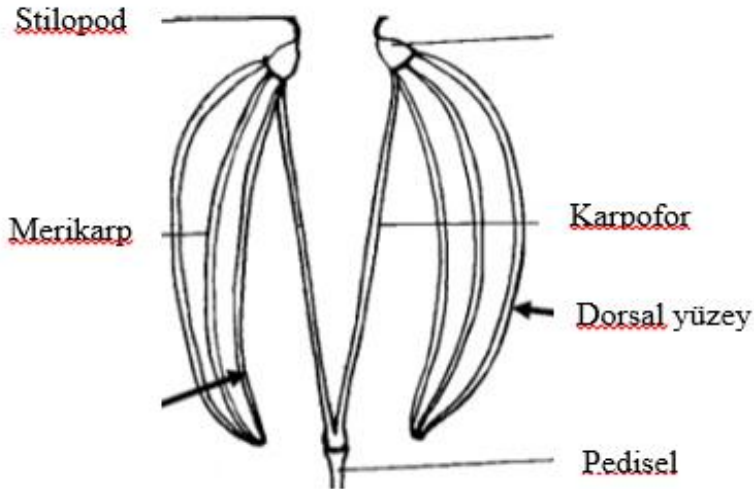
Coriandri fructus

Tanım: Kurutulmuş *Coriandrum sativum* L. kremokarplarından oluşur.

Bileşimi: Kuru drogun 1 kilogramında minimum 3 ml uçucu yağ bulunur.

Teşhis

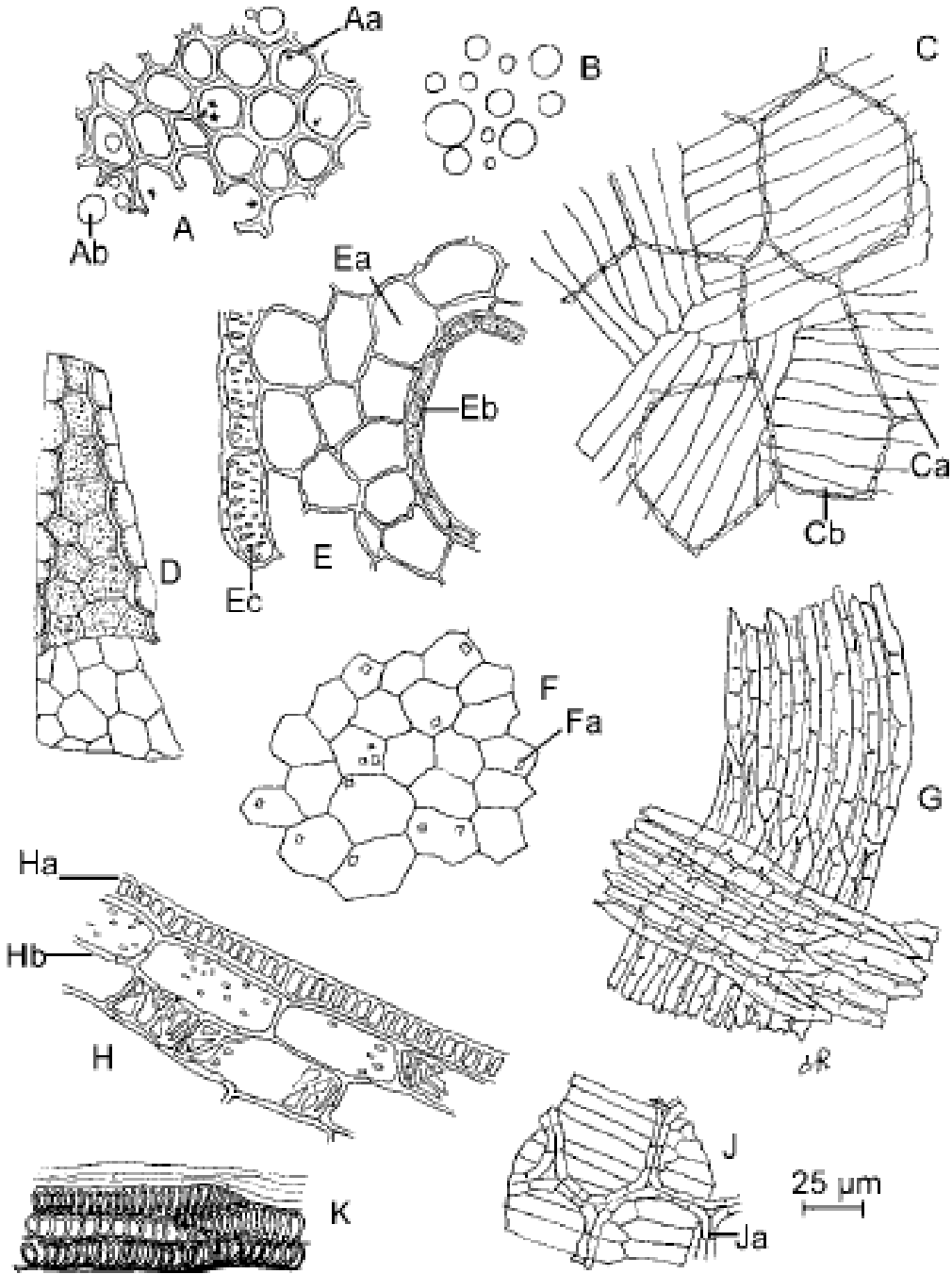
A. *Coriandrum sativum* meyvesi, kahverengi veya açık kahverengi, az çok küresel, çapı yaklaşık 1,5-5 mm veya oval 2-6 mm uzunluğundadır. Merikarpları genellikle sıkıca bağlı olan, kremokarptan oluşur/ibarettir. Meyve tüsüzdür ve 10 tane dalgalı, hafifçe yükseltilmiş birincil çizgilerden ve 8 tane düz ve daha belirgin ikincil çizgilerden oluşur. Merikarplar iç yüzeyde konkavdır. Apekte stilopodyum ve pediselin küçük bir parçası görülebilir.



Şekil 3.1. Kremokarp görünüşü ve kısımları [75]

B. Toz drog kahverengidir. Mikroskopta kloralhidrat çözeltisiyle incelenir. Tozun karakteristik özellikleri; çok sayıda yağ damlası (B), mikrokürecikler (Aa) ile kalsiyum okzalattan oluşan mikrokristaller ve yağ damlaları (Ab) içeren düzenli hücreli ve küçük kalın duvarlı endosperm parçaları (A), yüzey görünümü (C, J) ya da enine kesitte (H), parke görünümlü çok dar hücrelerden (Ca, Ha) ve genellikle ince duvarlı bir tabakadan oluşan (Cb, Hb) ya da mezokarpın daha kalın duvarlı dikdörtgen görünümündeki taş hücrelerinden (Ja) oluşan endokarp parçaları, bitişik katmanların hücreleriyle yaklaşık

olarak birbirlerine dik açılı; kısa, kalınlaşmış, oyuklu fusiform hücrelerden oluşan mezokarpın sklarenkima tabakasından alınan parçalar (G), salgı kanalı kalıntıları (Eb), ve taş hücrelerinden (Ec) oluşan hafifçe kalın duvarları olan küçük hücreli (Ea) enine kesitte mezokarp parankiması parçaları (E), bazıları küçük kalsiyum oksalat prizmaları içeren (Fa) ince duvarlı çok yüzlü hücrelerden oluşan epikarp parçaları yüzey görünümü (F) nadiren ise kahverengi hücreli salgı kanallarının parçalarının yüzey görünümü (D) ara sıra görülen iletim demetleri parçalarından (K) oluşur.



Şekil 3.2. Toz drogun mikroskop görüntüsü [5]

A: Küçük kalın duvarlı endosperm parçaları, **Aa:** Mikrokürecikler, **Ab:** Yağ damlaları, **B:** Çok sayıda yağ damlası, **C, Ca, Cb, Ha, Hb, Ja:** Parke görünümlü çok dar hücrelerden ve genellikle ince duvarlı bir tabakadan oluşan ya da mezokarpın daha kalın duvarlı dikdörtgen görünümündeki taş hücrelerinden oluşan endokarp parçaları, **D:** Kahverengi hücreli salgı kanalları, **E, Ea, Ec:** Taş hücrelerinden oluşan hafifçe kalın duvarlı olan küçük hücreli mezokarp parankimasi parçaları, **F:** İnce duvarlı çok yüzlü hücrelerden oluşan epikarp parçaları yüzey görünümü, **G:** Kısa, kalınlaşmış, oyuklu fusiform hücrelerden oluşan mezokarpın sklerankima tabakasından alınan parçalar, **H:** Kalsiyum okzalattan oluşan mikrokristaller, **K:** İletim demeti parçaları

C. İTK

Test çözeltisi: 0,5 g toz drog üzerine 5 ml hekzan ilave edilir ve 2-3 dk çalkalanır. 2 g susuz sodyum sülfat ile süzülür.

Mukayese çözeltisi: 15 µl linalol ve 25 µl zeytinyağı 5 ml hekzan içinde çözülür.

Plak: İTK silikajel 60 F₂₅₄

Mobil faz: Etil asetat/toluen (5:95 h/h)

Uygulama: 20 µl test çözeltisinden 10 µl mukayese çözeltisinden bant şeklinde tatbik edilir.

Sürükleme: Plak üzerindeki örnekler ve referans maddeler bir kez mobil fazda sürüklendikten sonra tanktan çıkartılıp kurutulur ve tekrar tanka sokularak tekrar mobil faz ile bir kez daha sürükletilir.

Kurutma: Açık havada kurutulur.

Revelatör: Anisaldehit revelatörü püskürtülerek 100-105 °C de 5-10 dk ısıtılır.

Tespit: Mukayese ve test çözeltisinde benzer olarak kromatogramın alt yarısında linalolden dolayı menekşe veya gri-menekşe bir bölge görülürken üst yarısında ise trigliseritlerden dolayı mavimsi-mor bir bölge görülür. Test çözeltisinde geraniolden kaynaklanan kahverengimsi lekeler de görülebilir.

Deneyler

Yabancı madde aranması: Kremokarpların hiçbirinde böceklerden kaynaklanan delikler görülmemelidir.

Kurutmada kayıp: 1 g toz droğun 100-105 °C de 2 saat kurutulmasıyla olan kayıp %10'u geçmemelidir.

Toplam kül miktarı: % 8'den fazla olmamalıdır.

Uçucu yağ miktarı: Kuru drog üzerinden kilogram başına 3 ml. uçucu yağ içermesi istenir.

3.3. Avrupa Farmakopesi'ne Göre Yöntemlerin Uygulanması

3.3.1. Mikroskopik analiz

Aktar numunelerinden 1'er g alınarak havanda toz edildi. Toz edilen bu numuneler toplu iğne yardımıyla lam ve lamele alındı. Lam üzerine 1 damla reaktif damlatıldı. Reaktif olarak Kloralhidrat kullanıldı, Sartur reaktifi kullanılanlar ayrıca belirtildi. Mikroskopik analiz için mikroskop olarak Olympus CH2 (Japan) marka elektrik mikroskobu kullanıldı. Hazırlanan numuneler 10 x 10 ve 10 x 40 mikroskopik büyütme gücü ile bakılmış olup, fotoğraf makinesinin zoom özelliği kullanılarak çekimler yapıldı. Mikroskoptaki görüntüler Sony DSC-HX5VN 10,2 MP dijital fotoğraf makinesi ile çekildi.

3.3.2. Yabancı madde analizi

Avrupa Farmakopesi 8,0'a göre, kremokarpların hiçbirinde böceklerden kaynaklanan deliklerin görülmemesi istenmektedir. Çalışmada, örneklerde bulunan kabuk, böcek vb. kirliliklerin miktarları da farmakopede belirtilmemesine rağmen hesaplanmıştır.

Aktarlardan alınan kişniş örneklerinden 30'ar g tartılıp, bir kağıt üzerine ince bir tabaka halinde yayıldı. Yabancı maddeler çıplak gözle incelendi, ayrıldı, tartıldı ve yüzdesi hesaplandı.

3.3.3. Kurutmada kayıp

Etüvde ısıtılarak sabit ağırlığa getirilmiş ve darası alınmış cam kapaklı tartı kapları içine her örnekten 1 g olacak şekilde toz edilmiş 3'er örnek tartıldı. Kapağı açık olarak 105 °C'lik etüvde 2 saat kurutuldu. Kapaklar kapatılarak desikatöre alındı, soğutuldu ve tartıldı. Sabit ağırlığa gelinceye kadar işleme devam edildi. Numunelerdeki % (a/a) nem miktar tayini hesaplandı.

3.3.4. Bütün kül

Önceden fırında 600 °C'de ısıtılarak sabit ağırlığa getirilmiş krozelerin içine her örnekten 1 g olacak şekilde toz edilmiş 3'er örnek tartıldı. 600 °C'lik fırında 3 saat boyunca yakma işlemi gerçekleştirildi. Fırından çıkartılıp desikatöre alındı, soğutuldu ve tartıldı. Sabit

ağırlığa gelinceye kadar işleme devam edildi. Numunelerdeki miktar üzerinden % (a/a) kül miktarları hesaplandı.

3.3.5. Uçucu yağ analizi

Distilasyon apareyine orta kısımdan su konarak ve bileşik kaplar prensibine göre su seviyeleri eşitlendi. Dereceli kısma 0,5 ml ksilen eklendi. 500 ml şilifli balona 200 ml su konularak kaynamaya bırakıldı. 15 dk sonra dereceli kısımdan ksilen miktarı ölçüldü. 30 g kaba toz edilmiş drog kaynayan suya eklenerek 2 saat distile edildi. Soğuduktan sonra dereceli kısımdan uçucu yağ miktarı ölçülerek miktar tayini yapıldı.

3.3.6. İstatistiksel analiz

Deneyler sonucu bulunan değerlerin standart hata (SEM) değerlerini hesaplayabilmek için GraphPad Software InStat programı kullanıldı. SEM değeri hesaplanan çalışmalar için en az üç deneyin sonuçları kullanıldı.

4. BULGULAR

12 farklı aktardan toplanan kişniş örnekleri üzerinde yapılan tayinler sonucunda elde edilen bulgular bu bölümde verilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıdaki sıra ile sunulmuştur.

1. Mikroskobik Analiz
2. İTK Analiz Sonuçları
3. Yabancı Madde
4. Kurutmada Kayıp
5. Bütün Kül
6. Uçucu yağ miktar tayini

4.1. Aktardan Satın Alınan Örneklerin Morfolojik Görünümleri



Numune 1



Numune 2



Numune 3

Resim 4.1. Numune 1, 2 ve 3'e ait meyveler



Numune 4



Numune 5



Numune 6

Resim 4.2. Numune 4, 5 ve 6'ya ait meyveler



Numune 7



Numune 8



Numune 9

Resim 4.3. Numune 7, 8 ve 9'a ait meyveler



Numune 10



Numune 11



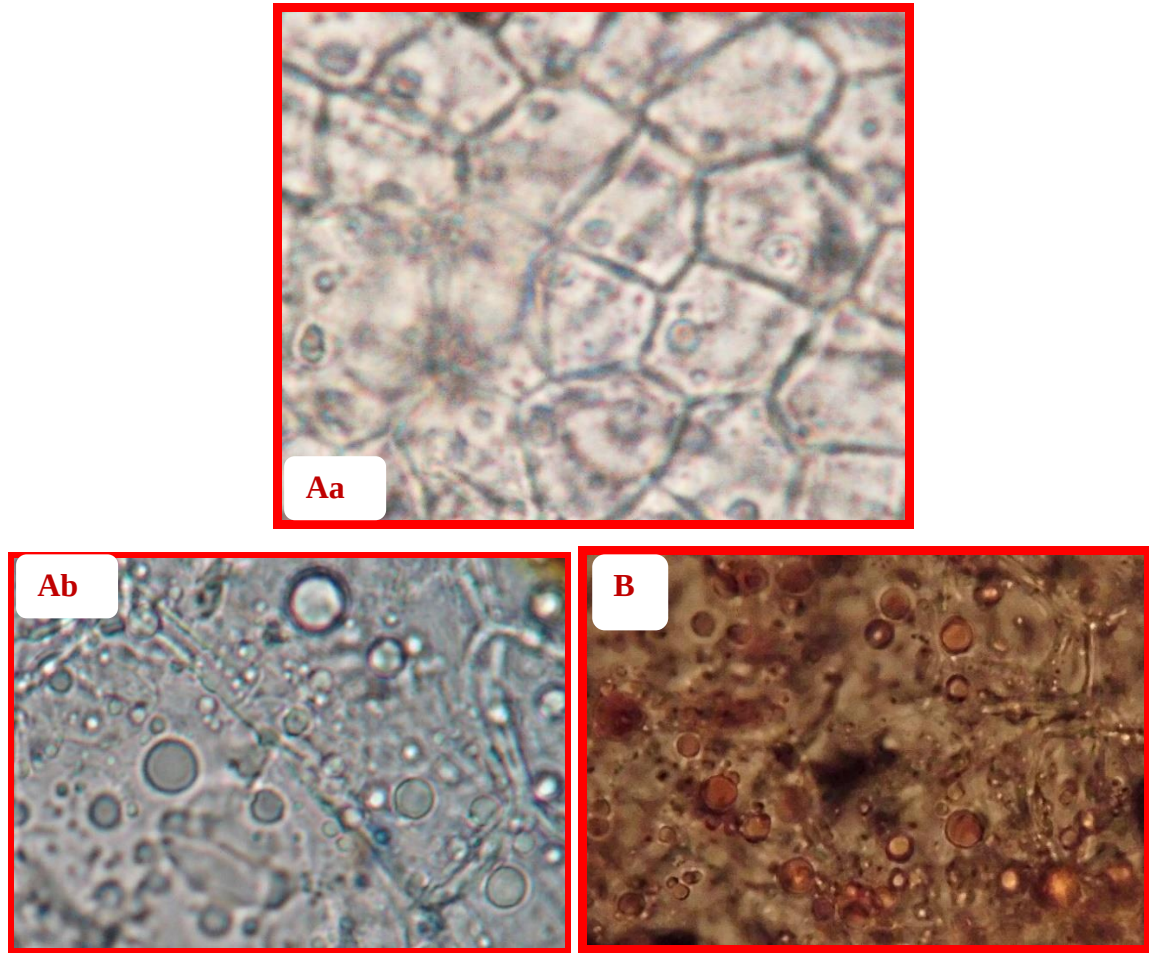
Numune 12

Resim 4.4. Numune 10, 11 ve 12'ye ait meyveler

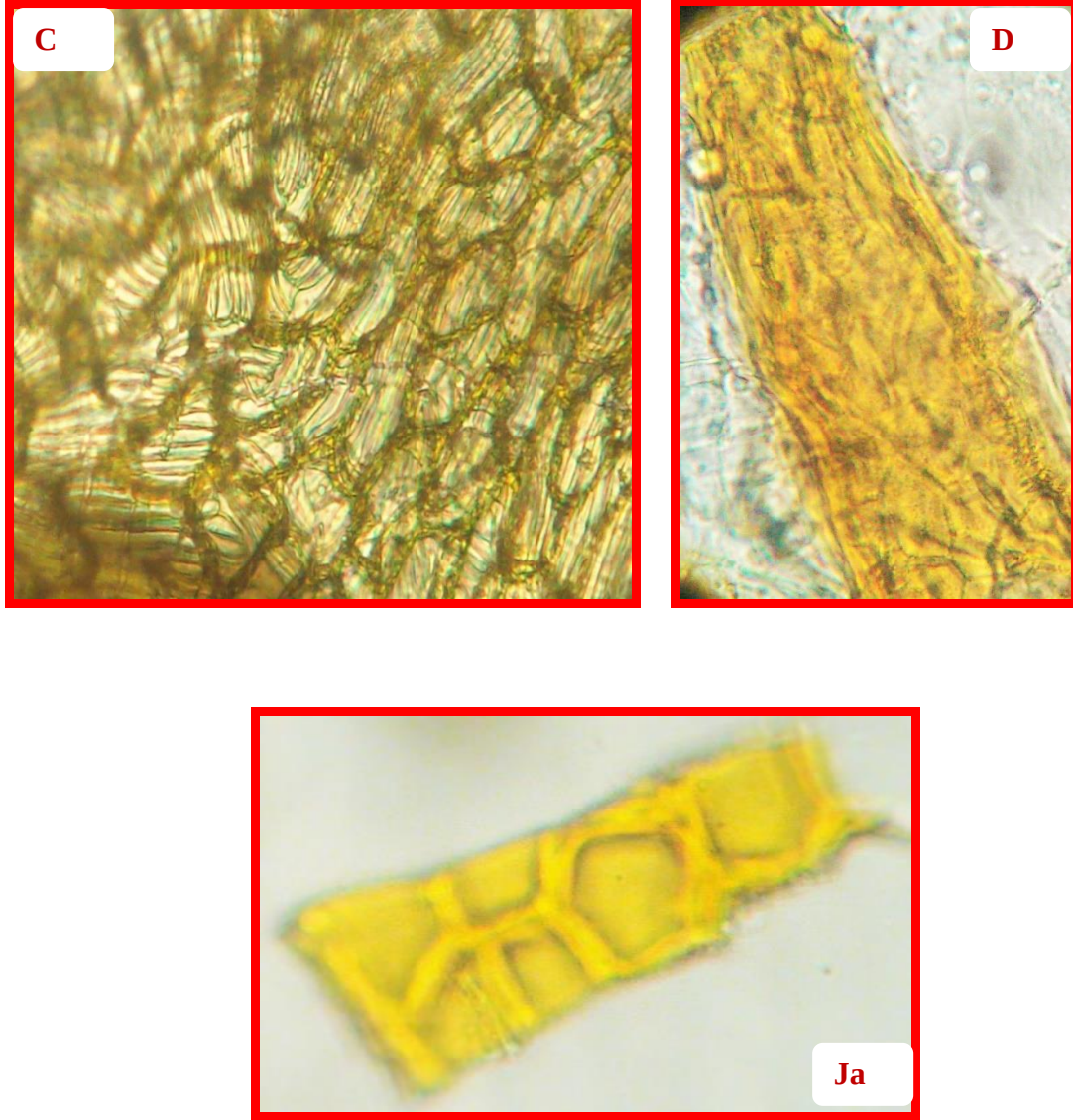
4.2. Mikroskopik analiz

Yapılan mikroskopik analizde tüm numunelerde;

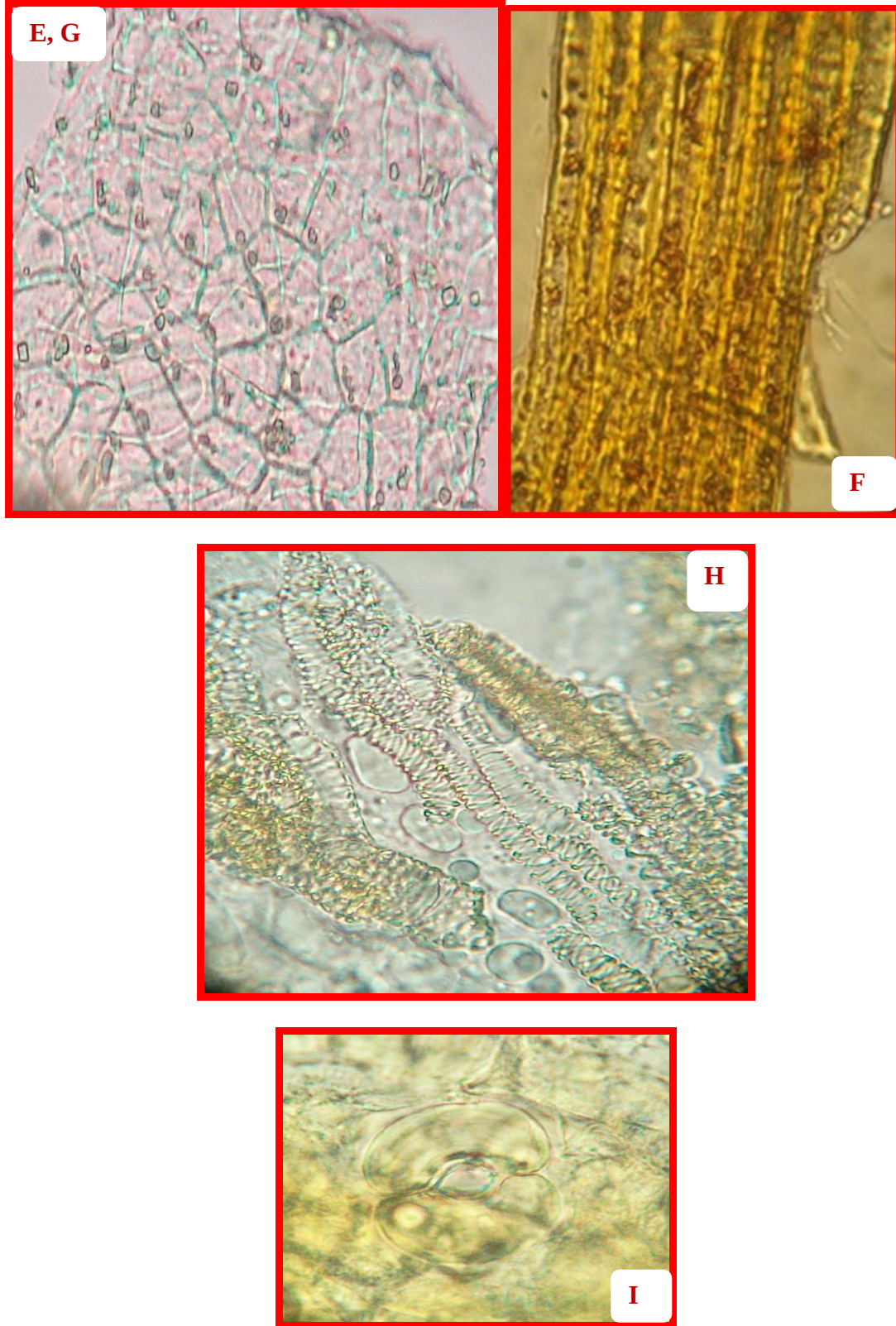
A: Küçük kalın duvarlı endosperma parçaları, **Aa:** Mikrokürecikler, **Ab:** Yağ damlaları, **B:** Çok sayıda yağ damlası, **C, Ca, Cb, Ha, Hb, Ja:** Parke görünümlü çok dar hücrelerden ve genellikle ince duvarlı bir tabakadan oluşan ya da mezokarpın daha kalın duvarlı dikdörtgen görünümündeki taş hücrelerinden oluşan endokarp parçaları, **D:** Kahverengi hücreli salgı kanalları, **E:** İnce duvarlı çok yüzlü hücrelerden oluşan epikarp parçaları yüzey görünümü, **F:** Kısa, kalınlaşmış, oyuklu fusiform hücrelerden oluşan mezokarpın sklerankima tabakasından alınan parçalar, **G:** Kalsiyum okzalattan oluşan mikrokristaller, **H:** İletim demeti parçaları, **I:** Stoma içeren epikarp parçaları tespit edilmiştir.



Resim 4.5. Endosperma ve Mikrokürecikler (Aa), Yağ damlası (Ab, B) (10x40)

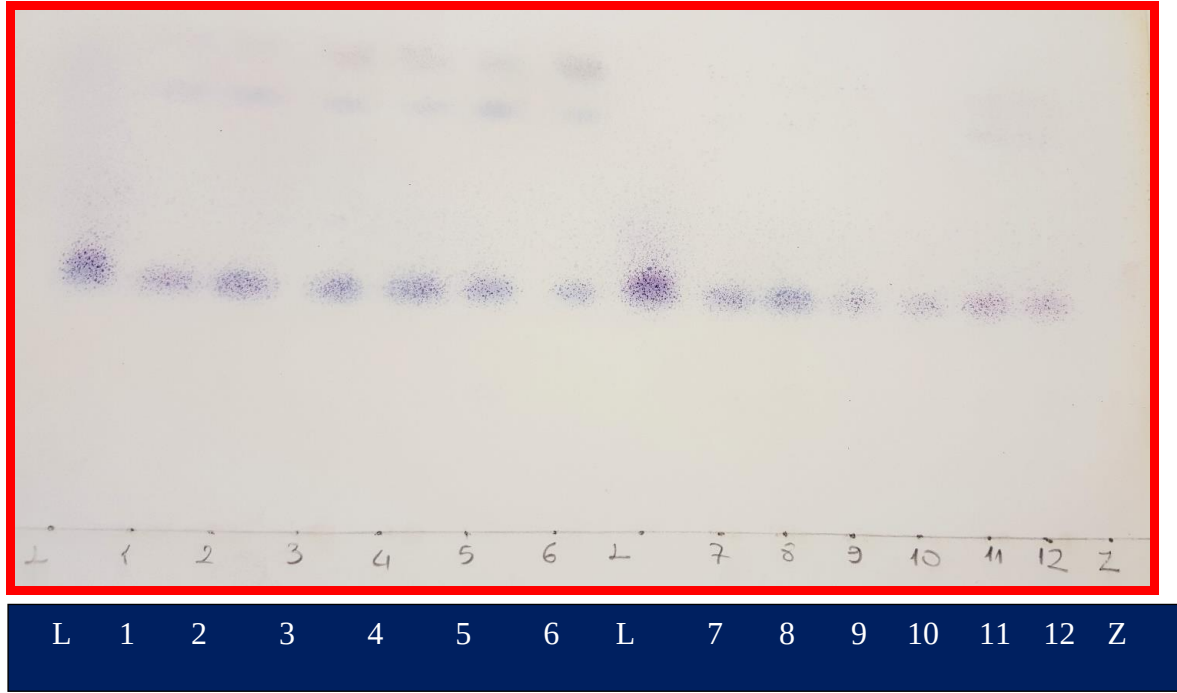


Resim 4.6. Endokarp altındaki mezokarpın dikdörtgen biçimindeki sklereitleri (C), Salgı kanalları (D), Taş hücrelerinden oluşan endokarp parçaları (Ja) (10x40)



Resim 4.7. Epikarp parçaları ve kalsiyum okzalat kristalleri (E, G), Mezokarpın sklerenkima parçaları (F), İletim demetleri (H), Stoma içeren epikarp (I) (10x40)

4.3. İTK Analizi



Resim 4.8. Kişniş örneklerinin İTK analizi (Mobil faz: Etil asetat/toluen 5:95 h/h, Anisaldehit Revelatörü (110° C, 5 dk.) L: Linalol, Z: Zeytinyağı)

Avrupa Farmakopesi 8,0'a göre piyasadan alınan kişniş örneklerinden hekzan ile hazırlanan ekstrelerde referans olarak kullanılan linalole ait menekşe renkli lekeler tüm örneklerde görülmüştür. Farmakopeye göre referans olarak kullanılan zeytinyağından dolayı kromatogramın üst kısmında trigliserit varlığını gösteren mavi-mor lekelerin görülmesi gerektiği belirtilmektedir (Resim 4.8). Örnek 1-6'da bu lekeler görülürken örnek 7-12 ve ilginç olarak zeytinyağı örneğinde bu lekeler görülememiştir.

4.4. Yabancı madde

Avrupa Farmakopesi 8,0'a göre, kremokarpların hiçbirinde böceklerden kaynaklanan deliklerin görülmemesi istenmektedir.

Yapılan makroskobik analizlerin sonucunda 3 ve 4 numaralı örneklerin dışındaki tüm örneklerde kremokarplarda böceklerden kaynaklandığı düşünülen delikler görülmüştür. Resim 4.9' da bazı örneklerin kremokarplarında görülen deliklerden görünümeler sunulmuştur.



Resim 4.9. Örneklerin kremokarplarında görülen delikler

Çalışmada farmakopeye kayıtlı olmamakla birlikte örneklerde bulunan yabancı maddeler ayrılıp tartılmış ve % a/a cinsinden yabancı madde miktarı bulunmuştur. Örneklerin yabancı madde miktarlarının %0,23-3,46 (a/a) arasında değiştiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.1). Örneklerde bitkiye ait sap ve dallar, rezene gibi droglara ait meyve parçaları, larva kılıfı gibi kirliliklerin olduğu tespit edilmiştir (Resim 4.10.).

Çizelge 4.1. Örneklerle ait yabancı madde miktarları

Örnek no	Yabancı madde miktarı % a/a	Örnek no	Yabancı madde miktarı % a/a
1	3,46	7	1,71
2	0,59	8	1,58
3	1,92	9	1,10
4	0,58	10	0,46
5	0,23	11	0,95
6	0,80	12	2,27



Numune 1



Numune 2



Numune 3

Resim 4.10. Numune 1, 2 ve 3'e ait yabancı madde örnekleri



Numune 4



Numune 5



Numune 6

Resim 4.11. Numune 4, 5 ve 6'ya ait yabancı madde örnekleri



Numune 7



Numune 8



Numune 9

Resim 4.12. Numune 7, 8 ve 9'a ait yabancı madde örnekleri



Numune 10



Numune 11



Numune 12

Resim 4.13. Numune 10, 11 ve 12'ye ait yabancı madde örnekleri

4.5. Uçucu yağ, kurutmada kayıp ve kül miktar tayini analiz bulguları

Avrupa Farmakopesi 8,0, kişniş meyvalarının kuru drog üzerinden kilogram başına 3 ml. uçucu yağ içermesi istenir.

Çizelge 4.2. Kişniş örneklerine ait yabancı madde, uçucu yağ, kurutmada kayıp ve kül miktarları

Örnek no	Uçucu yağ miktarı ml/kg	Kurutmada kayıp %±SEM	Kül miktarı % ±SEM
1	1,3±0,4	5,82±0,03	6,13±0,06
2	1,9±0,2	6,12±0,01	5,64± 0,05
3	1,8±0,3	6,46±0,02	5,65±0,06
4	2,7±0,5	6,58±0,02	5,33±0,09
5	10,8±0,5	7,24±0,02	4,88±0,03
6	1,5±0,1	7,20±0,04	5,46±0,03
7	1,6±0,2	7,08±0,11	6,23 ±0,03
8	1,0±0,1	6,85±0,12	6,44±0,06
9	1,6±0,2	6,52±0,30	6,20±0,02
10	1,0±0,1	7,59±0,09	5,43±0,04
11	5,1±0,5	7,89±0,08	6,49±0,04
12	8,3±0,2	7,68±0,06	5,40±0,05

* SEM: Ortalama standart hata

Avrupa Farmakopesi 8,0, kişniş meyvalarında kül miktarının %8'i geçmemesi gerektiğini belirtir. Analiz sonucuna göre tüm örnekler (%4,88 ± 0,03-6,49 ± 0,04) kül miktarı açısından farmakopeye uygunluk göstermiştir (Çizelge 4.2.).

Avrupa Farmakopesi 8,0, kişniş meyvalarında kurutmada kayıp miktarının %10'u geçmemesi gerektiğini belirtir. Analiz sonucuna göre tüm örnekler (%5,82 ± 0,03-7,89 ± 0,08) kurutmada kayıp miktarı açısından farmakopeye uygunluk göstermiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Coriandrum sativum L. halk arasında “kişniş, aş otu, aş uti, kinzi, kişniç, kişnit, kuzbere, yumurca veya yumurcak” olarak bilinmektedir [76]. Halk arasında bitkinin meyveleri infüzyon veya dekoksasyon şeklinde hazırlanıp baş ve mide ağrılarında, dispepside, baş dönmesinde ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır [77].

Bu çalışmada, Ankara’daki 12 farklı aktardan “kişniş” adıyla satılan örneklerde (Bkz. Çizelge 3.1.) Avrupa Farmakopesi 8,0’da “Coriander, *Coriandri fructus*” monografında belirtilen analizler (mikroskopik çalışma, İTK, kurutmada kayıp, kül ve uçucu yağ miktar tayinleri, yabancı madde analizi) yapılmıştır.

Aktardan temin edilen numuneler, Avrupa Farmakopesi 8,0’da olması gerektiği belirlenen doku elementleri göz önüne alınarak mikroskopik olarak analiz edilmiştir. Yapılan analizde farmakopede olması istenen mikrokürecikler, yağ damlası, epikarp parçaları ve kalsiyum okzalat kristalleri, salgı kanalları, mezokarpın sklerenkima parçaları, iletim demetleri, endokarp altındaki mezokarpın dikdörtgen biçimindeki sklereitleri, taş hücrelerinden oluşan endokarp parçaları ve stoma içeren epikarp tüm örneklerde tespit edilmiştir (Bkz. Resim 4.5.-4.7.).

İTK ile kişniş meyvelerinden hazırlanan hekzan ekstreleri referans olarak kullanılan zeytin yağı ve linalolle karşılaştırılmış ve (Bkz. Resim 4.8.) 12 örneğin hepsinin linalol içerdiği görülmüştür. **Avrupa Farmakopesi’nde geraniol için belirtilen kahverengi lekeler hiçbir örnekte gözlenmemiştir.** Referans olarak kullanılan zeytinyağında görülmesi beklenen menekşe renkli trigliseritlere ait olan lekeler örnek 1-6’da görülürken, örnek 7-12 ve zeytinyağında tespit edilememiştir. İlginç olarak referans olarak kullanılan zeytinyağının da farmakopeye uygun olmadığı ortaya çıkmıştır.

“Kurutmada kayıp” Avrupa Farmakopesinde kişniş meyvalarında yapılması istenen fizikokimyasal analizlerden biridir. Kişniş örneklerinde kurutmada kayıp miktarının %10’u geçmemesi istenir. Analiz sonucunda tüm örneklerin kurutmada kayıp miktarı açısından farmakopeye uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Kurutmada kayıp miktarı en az 1 numaralı örnekte ($5,82 \pm 0,03$), en fazla 11 numaralı örnekte ($7,89 \pm 0,08$) bulunmuştur

(Bkz. Çizelge 4.2.). Bu sonuç bize örneklerin kurutulması, taşınması ve saklanması sırasında rutubetli bir alanda tutulmadıklarını da göstermektedir.

“Bütün kül miktarı” bitkide doğal olarak bulunan anorganik maddeler ve bitki yüzeyine yapışmış toprak, kum gibi fizyolojik olmayan kül miktarını tespit etmek amacıyla yapılır. Bütün kül miktarının Avrupa Farmakopesi’ne göre kişniş örneklerinde %8’i geçmemesi gerekmektedir. Analiz sonucunda tüm örneklerin kül miktarlarının farmakopeye uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Total kül miktarı en az 4 numaralı örnekte ($5,33 \pm 0,09$), en fazla 11 numaralı örnekte ($6,49 \pm 0,04$) tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.2.).

Avrupa Farmakopesi kuru drogun 1 kilogramında minimum 3 ml uçucu yağ bulunması gerektiğini belirtir. 1-4 ve 6-9 numaralı örneklerde uçucu yağ miktarı $1,0 \pm 0,1$ - $2,7 \pm 0,5$ ml/kg arasında bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.2.). **Bu örnekler farmakopenin istediği uçucu yağ miktarını taşımamaktadır.** 5 numaralı ($10,8 \pm 0,5$ ml/kg), 11 numaralı ($5,1 \pm 0,5$ ml/kg) ve 12 numaralı örneklerin ($8,3 \pm 0,2$ ml/kg) farmakope kriterlerini karşıladıkları tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonucunda aktarlarda hazımsızlık ve gaz şikâyetlerinde önerilen kişniş meyva örneklerinin Avrupa Farmakopesi 8,0’daki “Coriandri fructus” monografında belirtilen bazı kriterler yönünden uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Örneklerin %75’i hazımsızlık ve gaz şikâyetlerinde etkili olduğu bilinen uçucu yağ oranlarını karşılamamaktadır.

Bu çalışma sonucunda, halk arasında birçok rahatsızlığa karşı kullanılan ve özellikle aktarlardan temin edilen kişniş örneklerinin Avrupa Farmakopesi standartlarına uygun olmadıkları tespit edilmiştir. Tıbbi çay mevzuatı şu an Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmaya başlanmıştır. Bu mevzuatla beraber aktarlarda satılan bu tip kalitesiz drogların belirli bir kalite standartına kavuşturulduktan sonra eczanelerde ambalajlanmış halde insan sağlığına sunulması sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sahib, N.G., Anwar, F., Gilani, A. Hamid, H., Saari, N., and Alkharfy, K.F. (2012). Coriander (*Coriandrum sativum* L.): A potential source of high-value components for functional foods and nutraceuticals-a review. *Phytotherapy Research*, 27(10), 1439-1456.
2. İnternet: *Coriandrum sativum*, *tubives*. URL: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.tubives.com%2Findex.php%3Fsayfa%3D1%26tax_id%3D4123+&date=2018-08-01, Erişim Tarihi: 28.1.2018.
3. Deniz, E.U., Yeğenoğlu, S., Şahne, B.S., Özkan, A.M.G. (2018). Kişniş (*Coriandrum sativum* L.) üzerine bir derleme.*Marmara Pharmaceutical Journal*, 22(1): 15-28
4. Tanker, N., Koyuncu, M., ve Coşkun, M. (2004). *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 277-278.
5. European Pharmacopoeia Commission. (2014). European Pharmacopoeia 8.0. Strasbourg, 1220-1221.
6. Davis PH, ed) (1997). *Flora of Turkey and the east aegean islands*. Vol. 4. Edinburgh: Edinburgh University Press. (Eserin orijinali 1984’de yayımlandı.) 332
7. Diederichsen, A. (1996). *Coriander (Coriandrum sativum L.) promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops*. 3. Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research, Gatersleben/ International Plant Genetic Resources Institute, Rome.
8. İnternet: *coriander*, *fairkumseeds*. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Ffairdinkumseeds.com%2Fproducts-page%2Fbrassica-lettuce-and-asian-greens%2Fcoriander-seeds-coriandrum-sativum%2F+&date=2018-08-01>, Erişim Tarihi: 17.06.2018.
9. İnternet: *cilantro*, *backyardnature*. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.backyardnature.net%2Fmexnat%2Fcilantro.htm+&date=2018-08-01> Erişim Tarihi: 17.06.2018.
10. Pathak, N.L., Kasture, S.B., Bhatt N.M., and Rathod, J.D. (2011). Phytopharmacological properties of *Coriander sativum* as a potential medicinal tree: an overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 20-25.
11. Sweetman, S. C. (2009). *Martindale* (Thirty sixth edition). London: The Pharmaceutical Press.
12. Kiralan, M., Calikoglu, E., Ipek, A., Bayrak, A. ve Gurbuz, B. (2009). Fatty acid and volatile oil composition of different Coriander (*Coriandrum sativum*) registered varieties cultivated in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 45(1), 100-102.
13. İzgi M.N., Telci, İ., Elmastaş, M. (2017). Variation in essential oil composition of Coriander (*Coriandrum Sativum* L.) varieties cultivated in two different ecologies. *Journal of Essential Oil Research*, 29(6), 494–498.

14. Inan, M., Kirici, S., Giray, E.S., Turk, M., Taghikhani, H. (2014). Determination of suitable Coriander (*Coriandrum sativum* L.) cultivars for eastern mediterranean region. *Turkish Journal of Field Crops* 19(1), 1-6.
15. Özkinali, S., Şener, N., Gür, M., Güney, K., Olgun, C. (2017). Antimicrobial activity and chemical composition of Coriander & Galangal essential oil. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 51(3), 221-224.
16. Orav, A., Arak, E., Raal, A. (2011). Essential oil composition of *Coriandrum sativum* L. fruits from different countries. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(1) 118-123.
17. Mataysoh J.C., Maiyo Z.C., Ngure R.M., Chepkorir R. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Coriandrum sativum*. *Food Chemistry*, 113: 526-529.
18. Mohamed, M.A., Ibrahim, M.E., Wahba, H.E. (2018). Flavoring compounds of essential oil isolated from agriculture waste of Coriander (*Coriandrum sativum*) Plant. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 9(1), 77-82.
19. Tsagkli, A., Hancianu, M., Aprotosoia, C., Cioanca, O., and Tzakou, O. (2012) Volatile constituents of Romanian Coriander fruit. *Records of Natural Products*, 6(2), 156-160.
20. Eikani, M.H., Golmohammad, F. and Rowshanzamir, S. (2007). Subcritical water extraction of essential oils from coriander seeds (*Coriandrum sativum* L.) *Journal of Food Engineering*, 80, 735-740
21. Singh, K., Rani, R., Bansal, P., Medhe, S. and Srivastava, M.M. (2015). Antioxidant activity of essential oil of *Coriandrum sativum* and standardization of HPTLC method for the estimation of major phytochemicals. *Journal of Analytical Chemistry*, 70(2), 220-224
22. Sriti, J., Wannes, W.A., Talou, T., Mhamdi, B., Hamdaoui, G. and Marzouk, B. (2010). Lipid, fatty acid and tocol distribution of Coriander fruit's different parts. *Industrial Crops and Products* 31(2):294-300
23. Laribi, B., Kouki, K., M'Hamdi, M. and Bettaieb, T. (2015). Coriander (*Coriandrum sativum* L.) and its bioactive constituents. *Fitoterapia*. Jun;103:9-26.
24. Msaada, K., Hosni, K., Taarit, M.B., Hammami, M., Marzouk, B. (2012). Effects of crop season and maturity stage on the yield and composition of essential oil of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruit. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 6 (Special Issue 1), 115-122
25. Barros, L., Dueñas, M., Dias, M.I., Sousa, M.J., Santos-Buelga, C. and Ferreira I.C.F.R. (2012) Phenolic profiles of *In vivo* and *In vitro* grown *Coriandrum sativum* L. *Food Chemistry*, 132(2),841–848.
26. Rajeshwari C.U., Andallu B. (2012). Reverse phase HPLC for the detection of flavonoids in the ethanolic extract of *Coriandrum sativum* L. seeds. *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 1(1), 21-26.
27. Msaada, K., Jemia, M.B., Salem, N., Bachrouch, O., Sriti, J., Tammar, S., Bettaieb, I., Jabri, I., Kefi, S., Limam, F. and Marzouk B. (2017). Antioxidant activity of methanolic

- extracts from three Coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruit varieties. *Arabian Journal of Chemistry* Volume 10, Supplement 2, 3176-3183
28. Al-Snafi, A.E., (2016). A review on chemical constituents and pharmacological activities of *Coriandrum sativum*, *Journal of Pharmacy*, 6(7), 17-42
 29. Mahendra, P., Bisht, S. (2011). *Coriandrum sativum*: A daily use spice with great medicinal effect. *Pharmacognosy Journal*, 3(21), 84-88
 30. Czygan, F.C., Frohne, D., Hölzel C., Nagell A., Pfänder, H.J., Willuhn G., and Buff, W. (1994). Herbal drugs and phytopharmaceuticals. *Medpharm Scientific Publisher*, Stuttgart 159-160
 31. Bradley, P. (2006). *British Herbal Compendium* (Vol. 2). British Herbal Medicine Association, Bournemouth 119-121.
 32. Üstünes, L. RxMediaPharma® GEMAŞ programından 17.06.2018 tarihinde alınmıştır.
 33. Mahdi, O.S. (2011). Evaluation of inhibitory activity of extracts of *Apium graveolens*, *Coriandrum sativum* and *Cuminum cyminum* against number of pathogenic bacteria. *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 2(2), 37-50.
 34. Duarte, A., Ferreira, S., Silva, F., and Domingues, F.C. (2012). Synergistic activity of Coriander Oil and conventional antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Phytomedicine*, 19(3-4), 236-238.
 35. Casetti, F., Bartelke, S., Biehler, K., Augustin, M., Schempp, C.M., and Frank, U. (2012). Antimicrobial activity against bacteria with dermatological relevance and skin tolerance of the essential oil from *Coriandrum sativum* L. fruits. *Phytotherapy Research*. 26(3), 420-424.
 36. Bazargani, M.M., Rohloff, J. (2016). Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms. *Food Control*, 61, 156-164.
 37. Silva, F., Ferreira, S., Duarte, A., Mendonça, D.I., and Domingues, F.C. (2011). antifungal activity of *Coriandrum sativum* essential oil, its mode of action against *Candida* species and potential synergism with amphotericin B. *Phytomedicine*, 19(1), 42-47.
 38. Soares, B.V., Morais, S.M., Fontenelle, R.O.D.S., Queiroz, V.A., Vila-Nova, N.S., Pereira, C.M.C., Brito, E.S., Neto, M.A.S., Brito, E.H.S., Cavalcante, C.S.P., Castelo-Branco, D.S.C.M., and Rocha, M.F.G. (2012). Antifungal activity, toxicity and chemical composition of the essential oil of *Coriandrum sativum* L. fruits. *Molecules*, 17(7), 8439-8448.
 39. Zhang, C.R. Dissanayake, A.A., Kevseroğlu, K., and Nair, M.G. (2015). Evaluation of coriander spice as a functional food by using *In vitro* bioassays. *Food Chemistry*, 167, 24-29.
 40. Eguale, T., Tilahun, G., Debella, A., Feleke, A., and Makonnen, E. (2007). *In vitro* and *In vivo* anthelmintic activity of crude extracts of *Coriandrum sativum* against *Haemonchus contortus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3), 428-433.

41. Yepez, B., Espinosa, M., López, S., and Bolaños, G. (2002). Producing antioxidant fractions from herbaceous matrices by supercritical fluid extraction. *Fluid Phase Equilibria*, 194-197, 879-884.
42. Wangensteen, H., Samuelsen, A.B., and Malterud, K.E. (2004). Antioxidant activity in extracts from Coriander. *Food Chemistry*, 88(2), 293-297.
43. Hashim, M.S., Lincy, S., Remya, V., Teena, M., and Anila, L. (2005). Effect of polyphenolic compounds from *Coriandrum sativum* on H₂O₂-induced oxidative stress in human lymphocytes. *Food Chemistry*, 92(4), 653-660.
44. Rondon, F.C.M., Bevilaqua, C.M.L., Accioly, M.P., Morais, S.M., Andrade-Junior, H.F., Lyeghyna K.A. Machado, L.K.A., Cardoso, R.P.A., Almeida, C.A., Queiroz-Junior, E.M., and Rodrigues, A.C.M. (2011). *In vitro* effect of *Aloe vera*, *Coriandrum sativum* and *Ricinus communis* fractions on *Leishmania infantum* and on murine monocytic cells. *Veterinary Parasitology*, 178(3-4), 235-240.
45. Rondon, F.C.M., Bevilaqua, C.M.L., Accioly, M.P., Morais, S.M., Andrade-Júnior, H.F., Carvalho, C.A., Lima, J.C., and Magalhães, H.C.R. (2012). *In vitro* efficacy of *Coriandrum sativum*, *Lippia sidoides* and *Copaifera reticulata* against *Leishmania chagasi*. *The Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 21(3), 185-191.
46. Lopez, M.D., Jordan, M.J., and Pascual-Villalobos, M.J. (2008). Toxic compounds in essential oils of Coriander, Caraway and Basil active against stored rice pests. *Journal of Stored Products Research*, 44(3), 273-278.
47. Benelli, G., Flamini, G., Fiore, G., Cioni, P.L., and Conti, B. (2013). Larvicidal and repellent activity of the essential oil of *Coriandrum sativum* L. (Apiaceae) fruits against the filariasis vector *Aedes albopictus* skuse (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, 112(3), 1155-1161.
48. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Zhiri, A., and Idaomar, M. (2005). Cytotoxicity and gene induction by some essential oils in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 585(1-2), 1-13.
49. Cioanca, O., Hritcu, L., Mihasan, M., and Hancianu, M. (2013). Cognitive-enhancing and antioxidant activities of inhaled Coriander volatile oil in Amyloid β (1–42) rat model of Alzheimer's disease. *Physiology & Behavior*, 120, 193-202.
50. Cioanca, O., Hritcu, L., Mihasana, M., Trifan, A., and Hancianu, M. (2014). Inhalation of coriander volatile oil increased anxiolytic-antidepressant-like behaviors and decreased oxidative status in Beta-amyloid (1–42) Rat Model of Alzheimer's Disease. *Physiology & Behavior*, 131, 68-74.
51. Pathan, A.R., Kothawade K.A., and Logade. M.N. (2011). Anxiolytic and analgesic effect of seeds of *Coriandrum sativum* Linn. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1(4), 1087-1099.
52. Emamghoreishi, M., Khasaki, M., and Aazam, M.F. (2005). *Coriandrum sativum*: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze. *Journal of Ethnopharmacology*, 96(3), 365-370.

53. Patel, D., Desai, S., Gajaria, T., Devkar, R., and Ramachandran, A.V. (2013). *Coriandrum sativum* L. seed extract mitigates lipotoxicity in Raw 264.7 Cells and prevents atherogenic changes in rats. *EXCLI Journal*, 12, 313-334.
54. Chithra, V., Leelamma, S. (1999). *Coriandrum sativum*- mechanism of hypoglycemic action. *Food Chemistry*, 67(3), 229-231.
55. Eidi, M., Eidi, A. (2011). Effect of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) seed ethanol extract in experimental diabetes. *Nuts & Seeds in Health and Disease Prevention*. 395-400.
56. Aissaoui, A., Zizi, S., Israili, Z.H., and Lyoussi, B. (2011). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Coriandrum sativum* L. in meriones shawi rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 652-661.
57. Naquvi, K.J., Ali, M., and Ahamad, A.J. (2012). Antidiabetic activity of aqueous extract of *Coriandrum sativum* L. fruits in Streptozotocin-induced rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(Suppl 1), 239-240.
58. Chithra, V., Leelamma, S. (2000). *Coriandrum sativum*- effect on lipid metabolism in 1,2-Dimethyl hydrazine-induced colon cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(3), 457-463
59. Kansal, L., Sharma, V., Sharma, A., Lodis, S., and Sharma, S.H. (2011). Protective role of *Coriandrum sativum* (Coriander) extracts against lead nitrate-induced oxidative stress and tissue damage in the liver and kidney in male mice. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2(3), 65-83.
60. El-Hadary, A.E., Ramadan M.F. (2016). Potential protective effect of cold-pressed *Coriandrum sativum* oil against carbontetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 40(2), 190-200.
61. Al-Mofleh, I.A., Alhaider, A.A., Mossa, J.S., Al-Sohaibani, M.O., Rafatullah, S., Qureshi, S. (2006). Protection of gastric mucosal damage by *Coriandrum sativum* L. pretreatment in Wistar albino rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22(1), 64-69.
62. Aissaoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., and Lyoussi, B. (2008). Acute diuretic effect of continuous intravenous infusion of an aqueous extract of *Coriandrum sativum* L. in anesthetized rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1), 89-95
63. Jabeena, Q., Bashira, S., Lyoussic, B., and Gilania, A.H. (2009). Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 123-130.
64. Anilakumar, K.R., Nagaraj, N.S., and Santhanam, K. (2001) Effect of Coriander seeds on hexachlorocyclohexane-induced lipid peroxidation in rat liver. *Nutrition Research*, 21(11), 1455-1462.
65. Patel, D.K., Desai, S.N., Gandhi, H.P., Devkar, R.V., and Ramachandran, A.V. (2012). Cardioprotective effect of *Coriandrum sativum* L. on isoproterenol induced myocardial necrosis in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(9), 3120-3125.
66. Heidari, B., Sajjadi, S.E., and Minaian M. (2016). Effect of *Coriandrum sativum* hydroalcoholic extract and its essential oil on acetic acid- induced acute colitis in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(2), 205-214.

67. Caputo, L., Souza, L.F., Alloisio, S., Cornara, L., and De Feo, V. (2016). *Coriandrum sativum* and *Lavandula angustifolia* essential oils: chemical composition and activity on central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 1999.
68. Rajeshwari, U., Andallu, B. (2011). Medicinal benefits of Coriander (*Coriandrum sativum* L.), *Spatula DD*, 1(1), 51-58
69. Waheed, A., Miana, G.A., Ahmad, S.I., and Khan, M.A. (2006). Clinical investigation of hypoglycemic effect of *Coriandrum sativum* in Type-2 (NIDDM) diabetic patients. *Pakistan Journal of Pharmacology*, 23(1), 7-11.
70. Beikert, F.C., Anastasiadou, Z., Fritzen, B., Frank, U., and Augustin, M. (2013). Topical treatment of tinea pedis using 6% Coriander Oil in unguentum leniens: a randomized, controlled, comparative pilot study. *Dermatology*, 226(1), 47-51.
71. Rajeshwari, C.U., Siri, S., and Andallu, B. (2012). Antioxidant and antiarthritic potential of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) leaves. *e-SPEN Journal*, 7(6):e223-e228.
72. Dastgheib, L., Pishva, N., Saki, N., Khabnadideh, S., Kardeh, B., Torabi, F., Arabnia, S., and Heiran, A. (2017). Efficacy of topical *Coriandrum sativum* extract on treatment of infants with diaper dermatitis: a single blinded non-randomised controlled trial. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(4), 97-101.
73. Kasmaei, H.D., Ghorbanifar, Z., Zayeri, F., Minaei, B., Kamali, S.H., Rezaeizadeh, H., Amin, G., Ghobadi, A., and Mirzaei, Z. (2016). Effects of *Coriandrum sativum* Syrup on migraine: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(1), e20759.
74. İnternet: Marwa A.A. Fayed, Fruits, slideshare. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.slideshare.net%2FMarwaFayed1%2Ffruits-52154708+&date=2018-08-01>, Erişim Tarihi: 17.06.2018.
75. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Türk Farmakope Komisyonu (2004). *Türk Farmakopesi I, Avrupa farmakopesi adaptasyonu*. Ankara: Gökçe Ofset Ltd. Şti. 121.
76. Baytop T. (2007). *Türkçe bitki adları sözlüğü*. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları, 179.
77. Bulut, G., Tuzlacı, E., Doğan, A., and Şenkardeş İ. (2014). An ethnopharmacological review on the Turkish Apiaceae species. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44(2), 163-179

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ULUTAŞ Erek
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 22.11.1989, Diyarbakır
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 05452495767
 e-mail : erek03@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Fitoterapi Programı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Süleyman Demirel Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012, devam ediyor	Erek Eczanesi	Sahip ve Mesul Müdür

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Deliorman Orhan D., Ulutaş. E., Piyasadaki Kışniş Örneklerinin Avrupa Farmakopesi Kriterleri Yönünden Değerlendirilmesi, XXIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT 2018) Poster- P9, Antalya, Türkiye.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

