

Cuminum cyminum L. (Kimyon) Meyvesi Uçucu Yağının Median Lethal Doz (LD₅₀) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması

Ebubekir Ceylan*, Hanefi Özbek**, Zahid Ağaoğlu***

Özet:

Amaç: *Cuminum cyminum* L. (kimyon) meyvesi uçucu yağının, median lethal doz (LD₅₀) düzeyinin ve sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin araştırılması.

Yöntem: Alloksanla diyabet oluşturulmuş farelere ve sağlıklı farelere *Cuminum cyminum* L. uçucu yağ ekstresi, glibenclamide (referans) ve serum fizyolojik (kontrol) uygulanıp; sıfırıncı, birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde, farelerin kuyruk veninden kan alınarak açlık kan şekeri düzeyleri ölçüldü; sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile test edildi.

Bulgular: *Cuminum cyminum* L. ekstresinin; alloksanla diyabet oluşturulmuş farelerde serum fizyolojik grubuna göre açlık kan şekerini birinci, ikinci (p<0.01), dördüncü ve 24. saatlerde (p<0.05) anlamlı derecede düşürdüğü; glibenclamide'in, serum fizyolojik grubuna göre açlık kan şekerini birinci (p<0.01), ikinci (p<0.001), dördüncü (p<0.01) ve 24. saattelerde (p<0.05) anlamlı derecede düşürdüğü; glibenclamide ile *Cuminum cyminum* L.'nin açlık kan şekerini düşürme yönünden aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir (p>0.05). Sağlıklı farelerde gruplar arasında açlık kan şekeri yönünden yapılan ölçümlerde yalnızca dördüncü saatte *Cuminum cyminum* L. grubunda kan şekerinin serum fizyolojik ve glibenclamide gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: *Cuminum cyminum* L. meyvesi uçucu yağ ekstresinin, referans ilaç olarak kullanılan glibenclamide ile aynı düzeyde olmak üzere, birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde hipoglisemik etki gösterdiği gözlemlendi. *Cuminum cyminum* L. uçucu yağ ekstresinin LD₅₀ dozu ise 0.780 ml/kg olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: *Cuminum cyminum* L., kimyon, uçucu yağ, glibenclamide, hipoglisemik etki, akut toksisite, fare.

Diyabetin (diabetes mellitus) tedavisi amacıyla tıbbi bitkilerin kullanımı Ebers papirüslerinden edinilen bilgilere göre M.Ö. 1550 yıllarına kadar gitmektedir (1). Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi için geleneksel yöntemlerle kullanılmaktadır. Kullanılan bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu alandaki çalışmaları desteklemektedir (2). Modern tıpta diyabetin tedavisinde insülin ve oral antidiyabetikler kullanılsa da özellikle gelişmekte olan ülkelere bu ilaçların sağlanması, saklanması, uygulanması

gibi nedenlerden dolayı alternatif olarak yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaç arayışlarına yönelim başlamıştır (3). Ülkemizde de çeşitli bölgelerde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte (4,5); ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır (6-8).

Cuminum cyminum L. (Kreuzkümmel (Al.), Semence de cumin (Fr.), Cumin seed (In.)), halk arasında Avcar, Acem kimyonu, Kemmon, Zira isimleriyle de bilinmektedir. Vatanı Mısır olan, Akdeniz ülkeleri ve Türkiye'nin Orta Anadolu bölgesinde (Eskişehir, Sivrihisar, Polatlı, Konya) yetiştirilen bir bitkidir. 5-6 mm. uzunlukta, iğ biçiminde ve sarımsı esmer renkli taneler halindedir. Kuvvetli kokulu ve özel lezzetlidir. Halk arasında mideyi, gaz söktürücü, uyarıcı, idrar söktürücü ve terletici olarak kullanılır. Türkiye'nin bir dışsattım ürünüdür. Meyveleri (tohumları) kullanılmaktadır (9).

Kimyon meyveleri, % 2.5-6 uçucu yağ, % 10-23 sabit yağ, % 15-25 protein, tanen, flavonoit, reçine ve zambak içerir. Sabit yağın ana asitleri % 80-90 petroselinik asit, % 10-12 palmitik asit, oleik asit ve linoleik asittir. Protein içeriğinde

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Birimi (NAB) Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, SHMYO, Van

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Van

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Van

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

Maraş Caddesi Araştırma Hastanesi

65300 VAN.

glutamik asit, aspartik asit ve glisin başta olmak üzere 18 adet amino asit tespit edilmiştir. 100 gr. baharatta: 375 kcal enerji, 8.1 gr. su, 17.8 gr. protein, 18.3 gr. yağ, 44.2 gr. karbonhidrat, 10.5 gr. lif, 7.6 gr. kül, 931 mg Ca, 66 mg Fe, 366 mg Mg, 499 mg P, 1788 mg K, 168 mg Na, 5 mg Zn, 8 mg C vitamini, 1 mg tiamin, 5 mg niasin ve 1279 IU A vitamini bulunmaktadır. Uçucu yağında: % 20-35 küminaldehit, % 10-30 γ -terpinen, % 5-25 p-menta-1,3-dien-7-al, % 15-20 β -pinen, p-menta-1,4-dien-7-11, p-ment-3-en-7-al, küminalkol, monoterpenerler, seskiterpenerler ve alkoller içermektedir. Gıda, eczacılık ve parfümeride kullanılmaktadır (10).

Kimyonla ilgili literatür taramasında kimyon uçucu yağının; gaz kromatografi ve mass spektrometrik analizi (11), yine kimyon uçucu yağının suda çözünen komponentlerinin araştırılması (12), antibakteriyel aktivitesi (13,14), sağlıklı sıçanlarda ve alloksanla diyabet oluşturulmuş sıçanlar üzerindeki hipolipidemik etkisi (15,16), galaktogog (süt getirici) etkisi (17) araştırılmış, ayrıca deneysel kolon kanserinde bakteri enzim aktivitesi üzerine etkisi (18), kimyonun anti karsinojenik etkisi (19), sıçanlar üzerinde estrojenik etkisi (20) konularında çalışıldığı tespit edilmiştir.

Cuminum cyminum L.'nin, geleneksel yollarla haftalık uygulamalarla ağızdan verilmesi sonucu hiperglisemili tavşanlardaki etkisi araştırılmış, anlamlı derecede hipoglisemik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmadan yola çıkarak, deneysel çalışmanın bir başka ayağı olan fareler üzerinde ve ham ekstre yerine daha saf olan kimyon uçucu yağı ile bu çalışmayı gerçekleştirmeyi amaçladık. Ayrıca *Cuminum cyminum* L.'nin LD₅₀ dozu üzerine yapılmış yerli ve yabancı herhangi bir araştırmaya rastlanmadığından median lethal doz araştırması da bu çalışmaya eklenmiştir. Kimyon uçucu yağının hipoglisemik etkisi, sağlıklı ve alloksanla diyabet oluşturulmuş farelerde araştırıldı, bu çalışmada standart hipoglisemik ajan olarak glibenclamide kullanıldı (22).

Gereç ve Yöntem

Bitki Materyali:

Cuminum cyminum L. meyveleri Van'daki baharatçılardan temin edildi. Referans için örnek kimyon meyveleri laboratuvarında (örnek no: B-18) bulundurulmaktadır.

Bitki Materyalinin Ekstraksiyonu:

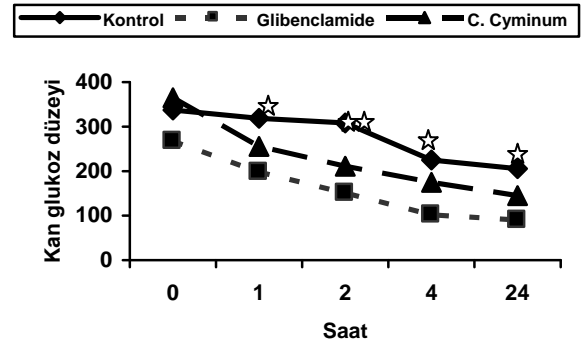
Kurutulmuş meyveler elektrikli değirmende öğütülüp, Clevenger cihazına konularak kaynatıldı. Cihazda toplanan uçucu yağ tüplere alınarak saklandı ve uçucu yağ verimi % 1.5 olarak saptandı.

Deney Hayvanları:

Çalışmada 13 haftalık, 24-30 gram ağırlıkta, erkek fareler (*Mus Musculus Swiss albino*) kullanıldı. Deney hayvanları "Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Birimi (NAB) Deney Hayvanları Ünitesi"nden temin edildi; standart kafeslerde barındırılıp, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Hayvanların bulunduğu oda 22 ± 2 °C'de, 12 saat karanlık-12 saat ışık ortamında tutuldu. Her çalışma öncesi hayvanlar, çalışma prosedürü gereği 18 saat aç bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay karar sayısı: 2003/02-05).

Akut Toksikite Çalışması:

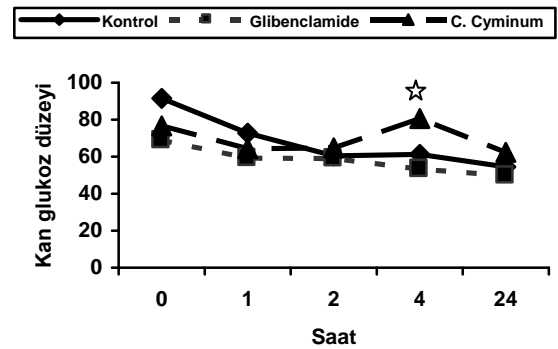
Her biri 8 adet erkek fare içeren 7 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna sadece 0.2 ml SF (% 0,9'luk serum fizyolojik) uygulandı.



☆ : p<0.01

☆☆ : p<0.001

Grafik 1. Alloksan diyabetli farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.



Grafik 2. Sağlıklı farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.

Diğer gruplara ise sırayla 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 ml/kg kimyon uçucu yağı ekstresi uygulandı.

Tüm uygulamalar i.p. yolla yapıldı. 72 saat sonra çalışma gruplarındaki ölü hayvanlar sayıldı. Probit analiz metodu uygulanarak letal doz düzeyleri (LD₁, LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀ ve LD₉₉) ölçüldü (23, 24).

Farelerde Deneysel Diyabet Oluşturulması:

On sekiz saat aç bırakılan farelere 150 mg/kg alloksan, serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülerek, periton içi yolla verildi. Bu işlem 48 saat arayla toplam 3 kez uygulandı (25). Son uygulamadan yedi gün sonra fareler 18 saat aç bırakılarak kan şekeri seviyelerine bakıldı (sıfırinci saat), 200 mg/dL ve üzerinde açlık kan şekeri değerlerine sahip fareler diyabetli olarak kabul edilip çalışmaya alındı ve diğer fareler çalışma dışı bırakıldı.

Biyolojik Analizler:

Cuminum cyminum L. meyvesi ekstresinin diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin ölçümü: Alloksanla diyabet oluşturulmuş fareler kullanılarak herbirinde sekizer fare olacak şekilde üç çalışma grubuna ayrıldı. Birinci gruba serum fizyolojik (SF: 0.2 ml), ikinci gruba (referans grup) glibenclamide (3 mg/kg) ve üçüncü gruba Cuminum cyminum L. uçucu yağ ekstresi (0.3 ml/kg) intraperitoneal yoldan uygulandı. Uygulamayı takiben birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde kuyruk venlerinden kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden “glukoz-oksidad peroksidaz” metodundan hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla MediSense Optium Blood Glucose System (Abbott) cihazında kan şekeri düzeylerine bakıldı.

Cuminum cyminum L. meyvesi ekstresinin sağlıklı farelerde hipoglisemik etkisinin ölçümü:

Sağlıklı farelerden herbirinde sekizer fare olacak şekilde üç çalışma grubu oluşturuldu. On sekiz saatlik açlığı takiben birinci gruba 0.2 ml serum fizyolojik ikinci gruba (referans grup) glibenclamide (3 mg/kg) ve üçüncü gruba 0.3 ml/kg Cuminum cyminum L. uçucu yağ ekstresi intraperitoneal yoldan uygulandı. Uygulamayı takiben birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde kuyruk venlerinden kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden “glukoz-oksidad peroksidaz metodundan” hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla MediSense Optium Blood Glucose System (Abbott) cihazında kan şekeri düzeylerine bakıldı.

İstatistik Analiz:

Grupların kan şekeri seviyeleri ortalama ± standart hata ortalaması (Ort ± SHO) olarak gösterildi. Verilere One-sample Kolmogorov

Smirnov testi uygulanarak veriler dağılım yönünden analiz edildi. Bu test sonuçlarına göre normal dağılım gösteren verilere (p>0.05) parametrik bir test olan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Bu testte anlamlı çıkan gruplar için post-hoc Tukey testi uygulandı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Akut toksisite çalışması sonuçlarının (Letal Doz) değerlendirilmesinde probit analiz metodu kullanıldı (26, 27).

Bulgular

Akut toksisite çalışmasının sonuçları (letal doz düzeyleri) aşağıda verilmiştir:

LD₁: 0.162 ml/kg,

LD₁₀: 0.440 ml/kg,

LD₅₀: 0.780 ml/kg,

LD₉₀: 1.121 ml/kg,

LD₉₉: 1.399 ml/kg.

Alloksan diyabetli farelerden oluşturulmuş çalışma gruplarının farklı zamanlardaki açlık kan şekeri seviyeleri Tablo 1 ve grafik 1’de, sağlıklı farelerden oluşturulmuş çalışma gruplarının farklı zamanlardaki açlık kan şekeri seviyeleri ise Tablo 2 ve Grafik 2’de verilmiştir. Elde edilen kan şekeri değerlerinin zaman içindeki seyri dikkate alındığında, örneğin 400 mg/dL değerinin bir saat sonra 300 mg/dL’ye düşmesi ile (100 mg/dL’lik yani % 25’lik bir düşme) 200 mg/dL değerinin bir saat sonra 100 mg/dL’ye düşmesinin (yine 100 mg/dL ama % 50’lik bir düşme) aslında birbiriyle aynı seviyede bir düşme olamayacağı açıktır. Bu nedenle elde edilen verilerin sıfırinci satte ölçülen ilk değere göre 100 üzerinden standardize edilmesi gereklidir. Bu standardizasyon işlemi için aşağıdaki formül kullanılmış olup, Tablo 1 ve Tablo 2’nin devamında bu standardize edilmiş % değerler verilmiş ve tartışma bu değerler üzerinden yapılmıştır.

Kan şekeri seviyesinin düşmesi (%) = $100 \times \frac{(\text{Kan şekeri}_n - \text{Kan şekeri}_0)}{\text{Kan şekeri}_0}$

Kan şekeri_n: n. yani 1., 2., 4. veya 24. saatteki kan şekeri değeri.

Kan şekeri₀: Sıfırinci saatte ölçülen kan şekeri değeri.

Tartışma

Ülkemizde çeşitli bölgelerde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte (4,5); ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Akev ve arkadaşları (6)

Tablo I: Alloxan diyabetli farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.

Gruplar	Açlık kan şekeri düzeyleri (mg/dl)				
	0. saat	1. saat	2. saat	4. saat	24. saat
Kontrol (SF)	337,20 ± 23,4	318,40 ± 25,3	308,00 ± 34,2	225,00 ± 34,4	205,40 ± 19,3
Glibenclamide	267,33 ± 37,7	197,83 ± 47,3	150,50 ± 39,7	101,83 ± 10,6	90,16 ± 15,4
<i>C. cyminum</i>	365,00 ± 51,1	255,60 ± 45,7	210,80 ± 37,8	174,80 ± 34,7	145,00 ± 31,3
	Sıfırıncı saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)				
	0-1. saat	0-2. saat	0-4. saat	0-24. saat	
Kontrol (SF)	-4,79 ± 4,45	-5,81 ± 8,88	-29,40 ± 9,65	-38,08 ± 4,27	
Glibenclamide	^b -30,16 ± 4,98	^c -47,10 ± 4,96	^b -59,56 ± 3,36	^a -57,21 ± 2,97	
<i>C. cyminum</i>	^b -31,01 ± 6,09	^b -42,36 ± 5,78	^a -52,20 ± 5,93	^a -58,94 ± 6,36	
<i>F değerleri</i>	7.870	11.559	5.822	6.163	
<i>p değerleri</i>	<i>P</i> <0,01	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> <0,01	<i>P</i> <0,01	

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi.

Post-hoc Tukey HSD testi için p değerleri:

a: p<0.05 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

b: p<0.01 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

c: p<0.001 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo II: Sağlıklı farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.

Gruplar	Açlık kan şekeri düzeyleri (mg/dl)				
	0. saat	1. saat	2. saat	4. saat	24. saat
Kontrol (SF)	91.50±12.8	72.75±7.2	60.50±4.1	61.25±4.1	54.50±3.0
Glibenclamide	68.75±01.3	59.25±4.8	59.00±3.6	53.25±2.9	49.75±2.0
<i>C. cyminum</i>	76.66±06.1	64.33±7.2	64.83±6.6	80.66±4.8	62.33±9.0
	Sıfırıncı saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)				
	0-1. saat	0-2. saat	0-4. saat	0-24. saat	
Kontrol (SF)	-19.04±3.6	-31.34±7.0	-30.00±9.0	-38.13±5.9	
Glibenclamide	-14.08±5.5	-14.34±4.0	-22.60±3.6	-27.66±2.3	
<i>C. cyminum</i>	-15.62±8.1	-13.69±8.8	^{ab} 8.21±9.2	-14.73±17.0	
<i>F değerleri</i>	0.115	1.512	6.180	0.806	
<i>p değerleri</i>	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> <0,05	<i>p</i> >0,05	

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi.

Post-hoc Tukey HSD testi için p değerleri:

a: p<0.05 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

b: p<0.05 ilgili grubun glibenclamide referans grubu ile karşılaştırılması

Türkiye’de (Tokat, Amasya yöreleri) halk arasında kan şekerini düşürücü olarak kullanıldığı belirtilen *Prunus mahaleb* tohumlarının (İdris ağacının kurutulmuş tohumları, mahlep tohumu) kan şekerini düşürücü etkisini tavşanlar üzerinde çalışmışlar, fakat bitki ekstresinin bu etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir. Kavalalı ve arkadaşları (7) *Urtica pilulifera* (kara ısırgan) bitkisinin meyvelerinden elde ettikleri ekstrenin

sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hazırlanan ekstrenin istatistiksel olarak anlamlı derecede hipoglisemik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Özbek ve ark. (8) Van ili ve civarında tüketilen *Rheum ribes (uşkun)* kökünün kan şekerini düşürmek amacıyla kullanıldığını gözlemişler ve normal farelerde ve alloxan’la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisini araştırarak, bitki

ekstresinin fareler üzerinde hipoglisemik etkili olduğunu göstermişler, ayrıca *Secale cereale* L. (çavdar) bitkisi ve rezene (*Foeniculum vulgare* Miller) meyveleri dekoksasyon ekstresinin hipoglisemik etkisi üzerinde çalışmışlardır (28,29).

Deney hayvanlarında alloksanla oluşturulmuş diyabet modeli, aslında Tip I diyabet modeline uymaktadır ve glibenclamide gibi Tip II diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara cevap vermemesi beklenir. Fakat deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, oluşturulan diyabet modelinin hem insüline hem de glibenclamide gibi oral antidiyabetik bir ilâca cevap verdiğini göstermektedir. Yapılan literatür taramasında diyabetle ilgili yapılmış deneysel çalışmaların çok büyük bir kısmında glibenclamide'in referans ilâç olarak kullanıldığı gözlenmiştir (30-33). Bilim çevrelerinin bu eğiliminden dışarı çıkmamak amacıyla yapılan çalışmada referans grup için glibenclamide uygulaması tercih edilmiştir.

Bu çalışmada *Cuminum cyminum* L. meyvesi uçucu yağ ekstresinin sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisi araştırılmış, sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 1 incelendiğinde, *Cuminum cyminum* L. meyvesi uçucu yağ ekstresinin kan şekeri seviyesini, alloksan diyabetli farelerde SF grubuna göre birinci, ikinci ($p<0.01$), dördüncü ve 24. saatlerde ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü görülmektedir. Glibenclamide'in ise kan şekeri seviyesini, alloksan diyabetli farelerde SF grubuna göre birinci ($p<0.01$), ikinci ($p<0.001$), dördüncü ($p<0.01$) ve 24. saatlerde ($p<0.05$) anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmektedir. Glibenclamide'in ile *Cuminum cyminum* L.'nin kan şekerini düşürme yönünden istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) gözlenmiştir. Tablo 2 incelendiğinde; sağlıklı farelerde gruplar arasında kan şekeri yönünden yalnızca dördüncü saatte *Cuminum cyminum* L. uçucu yağ ekstresinin hem serum fizyolojik, hem de glibenclamide grubuna göre kan şekerini anlamlı derecede yüksek tuttuğu ($p<0.05$) gözlenmiştir.

Yukarıdaki bulgular, Roman-Ramos R. ve arkadaşlarının çalışmasını (21) destekler niteliktedir. Sonuç olarak *Cuminum cyminum* L. uçucu yağ ekstresinin uygulamadan sonraki birinci saatte başlayan ve 24. saate kadar süren ve standart referans grup olarak kullanılan glibenclamide ile denk bir hipoglisemik etkiye sahip olduğu, sağlıklı fareler üzerinde ise herhangi bir hipoglisemik etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Investigation of The Level of The Median Lethal Dose (LD₅₀) and The Hypoglycemic Effect of *Cuminum cyminum* L. Fruit Essential Oil Extract in Healthy and Diabetic Mice

Abstract:

Aim: Investigation of the level of the median lethal dose (LD₅₀) and the hypoglycemic effect of *Cuminum cyminum* L. fruit essential oil extract in healthy and diabetic mice.

Method: Extract of *Cuminum cyminum* L., glibenclamide (as a reference group) and physiologic saline (control group) were administered perorally to the healthy and alloxan-induced diabetic mice. In the first, second, zero, fourth and 24th hours, blood was taken from the vena coccygea of the mice. Blood glucose levels were measured. Results were tested by One-way ANOVA.

Results: When compared with physiologic saline group it was observed that *Cuminum cyminum* L. extract decreased blood glucose values significantly in a diabet occurred mice with alloxan in the first, second ($p<0.01$), fourth and 24th hour ($p<0.05$). Glibenclamide decreased blood glucose values significantly in the first ($p<0.01$), second ($p<0.001$), fourth ($p<0.01$) and 24th hours ($p<0.05$). There was not a significant difference of blood glucose values measurements between glibenclamide and *Cuminum cyminum* L. groups.

When compared with *Cuminum cyminum* L. extract it was observed that physiologic saline group and glibenclamide group decreased blood glucose values significantly in groups of healthy mice in the fourth hour ($p<0.05$).

Conclusion: It was observed that the essential oil extract of *Cuminum cyminum* L. has significantly hypoglycemic effect in the first, second, fourth and 24th hour when compared with physiologic saline group which was used as a control group. The median lethal dose (LD₅₀) of the extract of *Cuminum cyminum* L. was determined as 0.780 ml/kg..

Key words: *Cuminum cyminum* L., essential oil, glibenclamide, hypoglycemic effect, acute toxicity, mice.

Kaynaklar

1. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH: Effects of *Averrhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. J Ethnopharmacol 72:69-76, 2000.
2. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus, Second Report. Technical Report Series 646. WHO, Geneva, p: 61, 1980.
3. Marles RJ, Farnsworth NR: Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine 2(2):137-189, 1995.
4. Bozan B, Koşar M, Tunalıer Z, Değirmenci İ, Üstüner C, Başaran A, Başer KHC: Şeker hastalığında kullanıldığı bilinen bazı bitkilerin

- kan aminoasit düzeylerine etkisinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 369-378.
5. Erol MK, Tuzlacı E: Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 466-475.
6. Akev N, Can A, Sütülpınar N: Effect of Prunus mahaleb seeds on blood glucose level. IX. BİHAT, 16-19 Mayıs 1991 Eskişehir, Bildiriler. Ed: Başer KHC, Anadolu Üniv Yay No: 641: 33-39.
7. Kavalalı G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi H: Urtica pilulifera (kara ısırğan) bitkisinin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisinin araştırılması. XII. BİHAT, 20-22 Mayıs 1998 Ankara, Abstract Book, P-90.
8. Özbek H, Ceylan E, Kara M, Özgökçe F, Koyuncu M: *Rheum ribes (uşkun)* kökünün normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisi. XIV. BİHAT, 29-31 Mayıs 2002 Eskişehir, Bildiri Özetleri. Anadolu Üniv Ecz Fak Farmakognozi AD ve TBAM, Eskişehir, B-13.
9. Baytop T: Therapy with Medicinal Plants in Turkey. 2nd Edition, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 269-270, 1999.
10. Akgül A: Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, 111-112, 1993.
11. Yan JH, Tang KW, Zhong M, Deng NH. Determination of chemical components of volatile oil from Cuminum cyminum L. by gas chromatography-mass spectrometry. Se Pu 2002 Nov;20(6):569-572.
12. Ishikawa T, Takayanagi T, Kitajima J. Water-soluble constituents of cumin: monoterpenoid glucosides. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2002 Nov;50(11):1471-1478.
13. Singh G, Kapoor IP, Pandey SK, Singh UK, Singh RK. Studies on essential oils: part 10; antibacterial activity of volatile oils of some spices. Phytother Res 2002 Nov;16(7):680-682.
14. Agnihotri S, Vaidya AD. A novel approach to study antibacterial properties of volatile components of selected Indian medicinal herbs. Indian J Exp Biol 1996 Jul;34(7):712-715.
15. Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of Cuminum cyminum L. on alloxan-induced diabetic rats. Pharmacol Res 2002 Sep;46(3):251-255.
16. Sambaiah K, Srinivasan K. Effect of cumin, cinnamon, ginger, mustard and tamarind in induced hypercholesterolemic rats. Nahrung 1991;35(1):47-51.
17. Agrawala IP, Achar MV, Boradkar RV, Roy N. Galactagogue action of Cuminum cyminum and Nigella sativa. Indian J Med Res 1968 Jun;56(6):841-844.
18. Nalini N, Sabitha K, Viswanathan P, Menon VP. Influence of spices on the bacterial (enzyme) activity in experimental colon cancer. J Ethnopharmacol 1998 Aug;62(1):15-24.
19. Aruna K, Sivaramakrishnan VM. Anticarcinogenic effects of some Indian plant products. Food Chem Toxicol 1992 Nov;30(11):953-956.
20. Malini T, Vanithakumari G. Estrogenic activity of Cuminum cyminum in rats. Indian J Exp Biol 1987 Jul;25(7):442-444.
21. Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. J Ethnopharmacol 1995 Aug 11;48(1):25-32.
22. Amalraj T, Ignacimuthu S: Evaluation of the hypoglycaemic effect of *Memecylon umbellatum* in normal and alloxan diabetic mice. J Ethnopharmacol 62:247-250, 1998.
23. Kouadio, F., Kanko, C., Juge, M., Grimaud, N., Jean, A., Guessan, Y.T.N. and Petit, J.Y. (2000). Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. Phytother. Res. 14. 635-637.
24. Litchfield, J.T., and Wilcoxon, F.W.J. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J Pharmac Exp Ther 96, 99-113.
25. Rodriguez H, Perez RM, Muñoz H, Perez C, Miranda R: Inducción de diabetes en raton por medio de aloxana. Acta Med XI: 33-36, 1975.
26. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biostatistics. 8th Edition, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 1998.
27. Hayran M, Özdemir O: Bilgisayar İstatistik ve Tıp. Ankara, Hekimler Yayın Birliği Medikal Araştırma Birimi, Medikomat Basımevi, 1995.
28. Özbek H, Özgökçe F, Ceylan E, Taş A, Tunçtürk M: *Secale cereale L. (Çavdar)* Meyvesi Dekoksasyon Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması. Van Tıp Dergisi 2002; 9(3): 73-77.
29. Özbek H. *Foeniculum vulgare* Mill. (rezene) meyvesi uçucu yağının lethal doz 50 (LD₅₀) düzeyi ve sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin araştırılması. Van Tıp Dergisi, 2002; 9(4): 98-103.
30. Afaf AES. Effect of some oral antidiabetic drugs on glucose and mineral metabolism in with ethylene diamine alloxan diabetic tetraacetic acid rats pretreated disodium salt. Indian Journal of Pharmacology 1992; 24: 201-206.
31. Stanely MPP, Venugopal PM. Antioxidant activity of *Tinospora cordifolia* roots in experimental diabetes. Journal of Ethnopharmacology 1999; 65: 277-281.

32. Pari L, Venkateswaran S. Hypoglycaemic Activity of Scoparia dulcis L. Extract in Alloxan Induced Hyperglycaemic Rats. *Phytother. Res.* 2002; 16: 662–664.
33. Skim F, Kaaya A, Jaouhari JT, Lazrek HB, Jana M, El Amri H. Hypoglycaemic activity of Globularia alypum leaves in rats *Fitoterapia* 1999; 70: 382-389.