

***Foeniculum vulgare* Miller (Rezene) Uçucu Yağının Karbon Tetraklorürle Oluşturulmuş Karaciğer Fibrozu Üzerine Koruyucu Etkisinin Sıçanlar Üzerinde Araştırılması**

Hanefi Özbek*, Serdar Uğraş**, İrfan Bayram**, İlyas Tuncer***, Erol Kisli****, Murat Tunçtürk*****

Özet:

Amaç: *Foeniculum vulgare* Miller (rezene) uçucu yağının (RUY) sıçanlarda karbon tetraklorürle (CCl₄) oluşturulmuş karaciğer fibrozu modelinde karaciğeri koruyucu etkisinin araştırılması.

Yöntem: Yirmi dört adet albino sıçan, herbirinde sekizer adet olmak üzere üç çalışma grubuna ayrıldı. Çalışma süresince tüm gruplara haftada üç kez olmak üzere toplam 20 doz uygulama yapıldı. I. gruba (SF) intraperitoneal (i.p.) yolla 0.2 ml serum fizyolojik, II. gruba (CCl₄) i.p. yolla 1.5 ml/kg CCl₄-zeytin yağı (1:7) ve III. gruba (RUY) i.p. yolla 1.5 ml/kg CCl₄-zeytin yağı (1:7) + p.o yolla 0.4 ml/kg RUY uygulandı. Çalışmanın sonunda intrakardiyak girişimle kan alınarak serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ve bilirubin düzeyleri ölçüldü. Her uygulamadan önce ve çalışmanın bitiminde hayvanların vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Sıçanlar sakrifiye edilerek karaciğerleri çıkarıldı.

Bulgular: Serum bilirubin düzeyleri tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Serum AST ve ALT düzeyleri yönünden RUY ile CCl₄ grubu arasında herhangi bir farklılık görülmezken (p>0.05) bu parametreler RUY ve CCl₄ grubunda SF grubuna göre oldukça anlamlı derecede yüksekti (p<0.01). Vücut ağırlığının seyri yönünden CCl₄ grubunda gittikçe artan bir ağırlık artışı varken, SF grubunda bir miktar ağırlık artışı, RUY grubunda ise vücut ağırlığında bir miktar azalma gözlemlendi. Vücut ağırlıkları arasındaki bu farklılıklar tüm gruplar arasında anlamlı derecedeydi. Histopatolojik incelemelerde RUY'nın karaciğer üzerine koruyucu bir etkisi gözlemlenmedi.

Sonuç: Ağızdan RUY uygulamasının deneysel karaciğer fibrozu üzerinde koruyucu bir etki gerçekleştirmediği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Foeniculum vulgare* Miller; rezene uçucu yağı; carbon tetrachloride; karaciğer fibrozu; karaciğeri koruyucu etki.

Foeniculum vulgare Mill., ülkemizde “rezene, razıyane, arapsaçı, irziyan ve mayana” adları ile bilinir (1); tatlı rezene (var. *dulce*) ve acı rezene (var. *vulgare*) olmak üzere iki çeşidi bulunur (2). Bunlardan yalnızca tatlı rezene kullanılmaktadır. Rezene ülkemizin Kuzey Anadolu bölgesinde (Ordu ve Trabzon) yabancı olarak bulunur (3). Tatlı rezene ise Güney ve Batı’da yetiştirilir, bazı bölgelerde rakı üretiminde anason yerine kullanılır (2).

Meyveleri sabit yağ (% 10-20), uçucu yağ (% 3-7), protein (% 15-20), flavonoid, sterol, şeker ve apiol içermektedir. Uçucu yağında % 60-80 *trans*-anethol, % 5-10 fenchon, limonene, methyl chavicol, α -felandren, anisaldehyde, *cis*-anethol, anisik asit, anisketon, monoterpenler ve çeşitli alkoller içerir (1,2). Yaprığı yara iyileştirici, kökü idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Tohumlarından yapılan % 2’lik infüzyonu gaz söktürücü ve süt artırıcı etkilere, antispazmodik ve sekretolitik etkilere sahiptir (1, 4). Ayrıca rezeneye Sağlık Bakanlığı tarafından “Phyto-coff” ismi ile bitkisel ilaç olarak üretim ruhsatı verildiği bildirilmiştir (5). Rezenenin piyasaya sunulmuş bitkisel ilaç şekillerinin gastro intestinal sistemdeki dispepsi, şişkinlik, gaz ve spazm gibi şikayetlerde, üst solunum yollarının akıntılarında (nezle gibi) kullanılmaktadır (6-11). Yine RUY’nın spazmolitik etkisi nedeniyle pediatrik koliklerde bazı solunum sistemi hastalıklarında kullanıldığı rapor edilmiştir (12). Rezene tohumlarının kadınlarda menstrasyonu destekleyici, kadın klimakteryumunda

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı,

**** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

*****Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Van.

Yazışma Adresi:Dr.Hanefi ÖZBEK

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD
65300 VAN

semptomları giderici ve ayrıca libidoyu artırıcı olarak kullanıldığı bildirilmektedir (13). *Özbek* ve arkadaşları i.p. yolla uygulanan RUY'nın CCl₄'le oluşturulmuş akut karaciğer toksisitesi üzerinde karaciğeri koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (14). Yine *Özbek* bir çalışmada RUY'nın farelerdeki ortalama letal dozunu (LD₅₀) 1,038 ml/kg olarak bildirmiştir (15).

Tablo I. *Foeniculum vulgare* Miller uçucu yağının gaz kromatografik analizi.

İçerik	%
(E)-anethole	74.8
limonene	11.1
methyl chavicol	4.7
fenchone	2.5
α -pinene	1.3
(Z)- β -ocimene	1.2

Rezene bitkisi ülkemizde gerek yabancı olarak yetişen gerekse tarımı yapılan bir bitkidir (2,3). Ülkemiz, çok zengin bir bitki örtüsüne sahip olmakla birlikte bunu yeterince değerlendiremeyen bir görüntü arz etmektedir. Bitki zenginliğimizin ekonomimize yansıtılması için bu bitkilerle ilgili olarak birçok alanda ve çeşitli çalışmalara gereksinim vardır. Bu yönden ele alındığında, sağlık alanında da gelecek vaad eden bir bitki olan rezenenin farmako-toksikolojik etkilerinin çalışılması ve elde edilecek sonuçlardan uygun olanlarının sağlık ve ekonomiye kazandırılması, gelişmekte olan ülkemizin kıt olanaklarının ülke yararına olacak şekilde kullanılması gibi güzel bir amaca hizmet edecektir. Bu nedenle rezene bitkisinin tüm farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin araştırılarak bu bitkiye ait farmako-toksikolojik etki profilinin ortaya konması için bir dizi çalışma planlandı. Şimdiki çalışmada, sıçanlarda kronik CCl₄ uygulamasıyla oluşturulmuş deneysel karaciğer fibrozu üzerine oral yolla rezene uçucu yağı uygulamasının karaciğer üzerine koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bitki Materyali: *Foeniculum vulgare* Mill. meyveleri Van'daki baharatçılardan temin edildi. Referans için örnek rezene meyveleri laboratuvarında (örnek no: B-02) bulundurulmaktadır.

Kimyasal: Carbon tetrachloride Merck KgaA (64271 Darmstadt, Germany)'den alındı.

Bitki Materyalinin Ekstraksiyonu: Kurutulmuş meyveler elektrikli değirmende öğütülüp, Clevenger cihazına konularak kaynatıldı. Cihazda

toplanan uçucu yağ tüplere alınarak saklandı ve uçucu yağ verimi % 5 olarak saptandı.

Deney Hayvanları: Çalışmada 15 haftalık, 170-210 gram ağırlıkta, erkek ve dişi sıçanlar (Sprague-Dawley rats) 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 $\pm$ 2 °C'de, 12 saat karanlık-12 saat ışık ortamında tutuldu. Hayvanlar standart pelet sıçan yemi (Van Yem Fabrikası) ve çeşme suyu ile beslendi. Çalışmaya başlamadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay karar sayısı: 2002/01-08).

Uçucu Yağ Analizi: Rezene meyvelerinden elde edilen uçucu yağın kimyasal analizi "Anadolu Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi"nde gaz kromatografi cihazında yapılmıştır. Gaz kromatografi analizleri için Shimadzu GC-9A gaz kromatografi cihazı, FID detektör ve Thermon-600 T kapiller kolon (50 ml., 0.25 mm I.D.) kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak azottan yararlanılmış, split oranı 60:1, sıcaklık programı ilk 10 dakika için 70°C'ye, ardından 2°C/dk'lık artışlarla 180°C'ye gelmiş ve bu sıcaklıkta 30 dakika tutulmuştur. Enjektör ve detektör sıcaklığı 250°C olarak belirlenmiştir.

Karbon Tetraklorürle Deneysel Karaciğer Fibrozu Oluşturma Modeli: Çalışma için *Rojkind*'in tanımladığı (16) karbon tetraklorürle karaciğer fibrozu oluşturma modelinden yararlanılmıştır. Bu amaçla 1:7 oranında zeytin yağı ile karıştırılmış (1 birim CCl₄: 7 birim zeytin yağı) CCl₄ haftada üç kez olmak üzere toplam yedi hafta süreyle (20 doz) i.p. yolla 1.5 ml/kg olacak şekilde sıçanlara uygulanmıştır.

Deney Prosedürü: 24 adet albino sıçan (her birinde sekizer adet sıçan olmak üzere) üç çalışma grubuna ayrıldı. Grup I kontrol grubu olarak kabul edildi ve çalışma süresince 0.2 ml izotonik NaCl (serum fizyolojik) solüsyonu haftada üç kez i.p. yolla uygulandı. Grup II ve grup III'e çalışma süresince haftada üç kez CCl₄:zeytin yağı (1:7) solüsyonundan 1.5 ml/kg, i.p. yolla uygulandı. Grup III'e ayrıca haftada üç kez p.o. yolla (gastrik gavaj aracılığıyla) 0.4 ml/kg RUY verildi. Deney hayvanları çalışma süresince gözlendi ve vücut ağırlıkları her uygulamadan önce tartılarak kaydedildi. İlaç dozlarının hesaplanması bu kayıtlara dayanılarak yapıldı.

Çalışma süresince haftada üç kez sabah saat 08-09 arasında yapılan vücut ağırlığı ölçümlerinin ortalaması alınarak haftalık vücut ağırlığı ortalaması elde edildi. Vücut ağırlığındaki

Tablo II. *Foeniculum vulgare* Miller uçucu yağının deneklerin serum AST, ALT, LDH ve bilirubin düzeyleri üzerine etkisi.

Uygulama	AST	ALT	Bilirubin
	Serum (U/L)	Serum (U/L)	mg/dl
Kontrol	103.33±026.41	77.33±019.79	0.125±0.015
CCl ₄	^b 1392.50±300.50	^a 1269.66±231.39	0.153±0.035
RUY	^b 1354.66±354.45	^b 1756.66±463.50	0.131±0.019
<i>F-value</i>	7.453	8.332	0.362
<i>p-value</i>	(<i>p</i> <0.01)	(<i>p</i> <0.01)	(<i>p</i> >0.05)

Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir.

Post-hoc LSD (least-significant difference) sonuçları:

a: *p*<0.05 kontrol grubuyla karşılaştırma.

b: *p*<0.01 kontrol grubuyla karşılaştırma.

Tablo III. Çalışma gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri (%).

Gruplar	Ölçümler (Ortalama ± Standart Hata Ortalaması)					
	1	2	3	4	5	6
Kontrol	0.57±0.45	5.10±0.66	4.62±0.82	4.08±0.83	5.68±0.84	6.67±1.10
CCl ₄	^c 4.92±0.90	^c 11.56±1.61	^b 14.76±3.00	^c 16.62±2.66	^c 22.05±3.68	^c 24.46±3.60
RUY	^{bd} -	^{cd} -3.67±0.38	^{bd} -3.60±0.45	^{bd} -3.04±0.41	^{ad} -2.65±0.38	^{ad} -2.02±0.77
	2.70±0.28					
<i>F-value</i>	39.297	54.555	25.686	37.339	32.824	36.978
<i>p-value</i>	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001

Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir.

Post-hoc LSD (least-significant difference) sonuçları:

a: *p*<0,05 kontrol grubuyla karşılaştırma.

b: *p*<0,01 kontrol grubuyla karşılaştırma.

c: *p*<0,001 kontrol grubuyla karşılaştırma.

d: *p*<0,001 CCl₄ grubuyla karşılaştırma.

haftalık değişim seyri aşağıdaki formül kullanılarak 100 üzerinden standartlaştırıldı ve istatistik hesaplamalarda ham vücut ağırlığı verileri yerine standartlaştırılmış % değişim verileri kullanıldı.

Vücut ağırlığı değişimi % = 100 X (Vücut ağırlığı_n - Vücut ağırlığı_{ilk}) / Vücut ağırlığı_{ilk}

Vücut ağırlığı_{ilk}: Deney hayvanının çalışmanın başında ölçülen ağırlığı.

Vücut ağırlığı_n: Deney hayvanının çalışma süresince günlük olarak ölçülen ağırlığı (1. gün, 2. gün,... n. gün).

Çalışmanın bitiminde (son uygulamadan bir gün sonra) tüm çalışma gruplarından hafif eter anestezisi altında intrakardiyak girişimle kan alınarak antikoagülsüz tüpe konuldu, serumu ayrıldı ve biyokimyasal incelemeler için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Burada aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ve bilirubin seviyeleri ölçüldü. Daha sonra derin eter anestezisi ile sakrifiye edilen sıçanların karaciğerleri çıkarılarak tamponlu % 10 formalin içerisine

konuldu ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: Serum AST, ALT ve total bilirubin değerleri ticari kitler (Roche) aracılığı ile Roche Modular Autoanalyzer'de ölçüldü.

Karaciğerin Histopatolojik İncelemesi: Sıçan karaciğerleri % 10'luk tamponlu formalin içerisinde fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Mikrotom aracılığıyla 4 µm kalınlıkta kesitler alındı ve bunlar hematoxilen-eozin (HE), retikülin ve Masson trikrom boyaları ile boyandı.

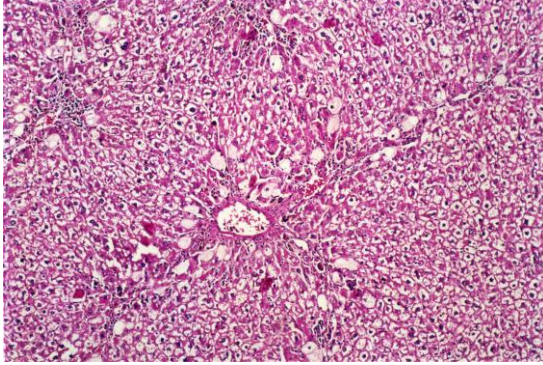
İstatistik Analiz: Biyokimya sonuçları ve vücut ağırlıkları "ortalama ± standart hata ortalaması" şeklinde ifade edildi. Grup sayısı ikiden fazla olduğu için çalışma gruplarına ait istatistik işlemlerde tek yönlü varyans analizi (*One-way ANOVA*) kullanıldı. İstatistik olarak anlamlı bulunan parametreler için farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını öğrenmek amacıyla post-hoc LSD (*Least Significant Difference*) testi uygulandı (17). *P* değeri

(olasılık düzeyi) için 0.05'den daha küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

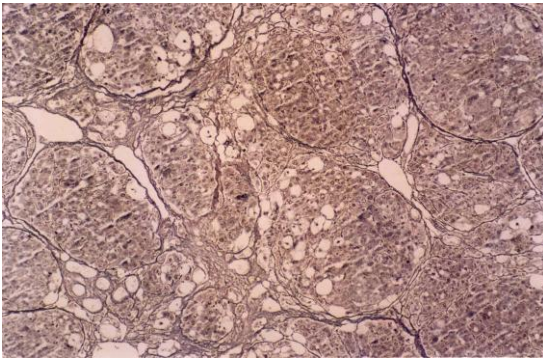
Bulgular

Uçucu Yağ Analizi: *Foeniculum vulgare* uçucu yağının gaz kromatografik analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. (E)-anethol ve limonene uçucu yağın iki majör komponenti olarak belirlenmiştir.

***Foeniculum Vulgare* Mill. Uçucu Yağının AST, ALT ve Bilirubin Düzeyleri Üzerine Etkisi:** *Foeniculum vulgare* Mill. uçucu yağının, biyokimyasal parametreler yönünden, CCl₄'le oluşturulmuş deneysel karaciğer fibrozu üzerine olan etkileri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre serum AST ve ALT değerlerinin CCl₄ ve RUY gruplarının her ikisinde SF grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, serum bilirubin değerlerinin tüm çalışma grupları arasında bir farklılık göstermediği görülmektedir.



Resim 1: Karaciğer hücrelerinde çok sayıda balon dejenerasyon (Hematoksilen eozin, orijinal büyütme, X25).



Resim 2: Karaciğerde çok sayıda sirotik nodüller (Retikülin boyası, orijinal büyütme, X10).

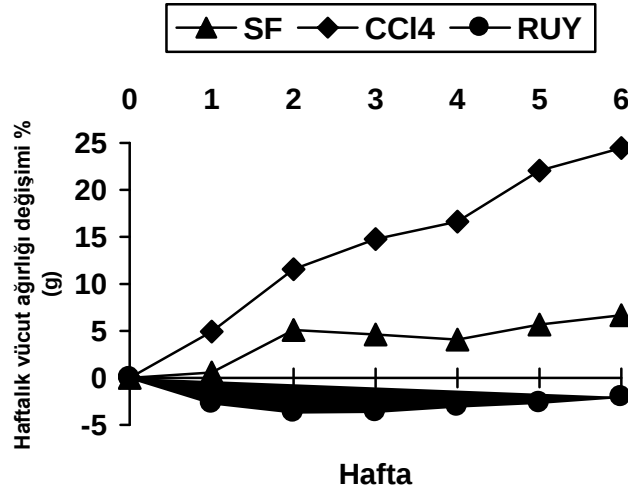
Histopatolojik İnceleme: SF grubuna ait karaciğerler normal olarak değerlendirilmiştir. CCl₄ grubuna ait karaciğerlerin histopatolojik incelemelerinde; çok sayıda balon dejenerasyonu, hepatositlerde apoptoz, sirotik nodüller ve portal alanlarda lenfositik infiltrasyon gözlenmiştir (Resim 1,2). RUY + CCl₄ uygulanan gruba ait

karaciğerlerin histopatolojik bulguları da CCl₄ grubundan bir farklılık göstermemiştir.

RUY'nın Sıçan Vücut Ağırlığına Etkisi: Çalışma gruplarına ait vücut ağırlığı değişiklikleri haftalık ortalama vücut ağırlığı değişiminin 100 üzerinden standardize edilmiş şekliyle Tablo 3 ve Grafik 1'de verilmiştir. Buna göre CCl₄ grubundaki hayvanların vücut ağırlığı, çalışmanın ilk haftasından itibaren tedricen artmış ve çalışmanın son haftasında ölçülen ilk ağırlıklarına göre yaklaşık % 25'lik bir ağırlık artışı gerçekleşmiştir. RUY grubundaki hayvanların vücut ağırlıklarında ise CCl₄ grubunun tam tersine ilk ağırlıklarına göre yaklaşık % 2-3 oranında bir azalma meydana gelmiştir. SF grubunda ise yaklaşık % 6.5'lik bir ağırlık artışı söz konusudur. CCl₄ grubundaki ağırlık artışı hem SF, hem de RUY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. RUY grubundaki vücut ağırlık azalması ise SF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma süresince günlük olarak deney hayvanlarının beslenmeleri ve davranışları izlenmiş, SF ve CCl₄ grubunda anormal bir durum dikkati çekmezken, RUY grubundaki hayvanların iştahsız oldukları ve hareketlerinde bir isteksizliğin hakim olduğu gözlenmiştir.

Tartışma

Histopatolojik çalışmalar CCl₄'ün deney hayvanlarında akut ve kronik karaciğer hasarına yol açtığını göstermektedir. Buradan esinlenerek CCl₄'le oluşturulmuş deneysel karaciğer hasarı modelleri geliştirilmiştir (16,18). Bu modellerle geliştirilen deneysel karaciğer fibrozunda AST ve ALT değerleri oldukça yükselmekte (19), total bilirubin değeri ise kolestaz gelişmesi durumunda artmaktadır (20). Yaptığımız çalışmada tüm çalışma gruplarının bilirubin değerleri karşılaştırılmış, anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, deney hayvanlarında kolestaz gelişmediğini göstermektedir. Ancak serum AST ve ALT değerleri CCl₄ grubunda SF kontrol grubuna göre son derecede anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca histopatolojik bulgular da bunu desteklemektedir. Bu sonuçlar CCl₄ grubunda deneysel karaciğer fibrozunu (siroz) gerçekleştirdiğimizi göstermektedir. RUY grubuna da aynı şekilde çalışma süresince CCl₄ uygulanmış, buna ek olarak 0.4 ml/kg p.o. RUY verilmiştir. Fakat gerek biyokimyasal parametreler gerekse histopatolojik göstergeler RUY grubu ile CCl₄ grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Daha önce yapmış olduğumuz ve sonuçları açısından oldukça yüz güldürücü olan bir çalışmada (15) i.p. yolla hayvanlara uygulanan RUY'un CCl₄'le



Grafik 1. Çalışma gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri (%).

oluşturulmuş akut karaciğer toksisitesinde etkili olduğunu bulmuştuk. Hatta bu sonuçları teyit etmek açısından çalışmamızı yinelemiş ve bulduğumuz ilk sonuçlara benzer sonuçlar elde etmiştik. Bunun üzerine RUY'un kronik karaciğer toksisitesi üzerinde anlamlı bir sonuç verip vermeyeceğini anlamak amacıyla bu çalışma planlandı. Ancak yukarıda sunulan veriler göstermektedir ki p.o. RUY uygulaması deneysel karaciğer fibrozu üzerinde etkili bir koruma sağlayamamıştır.

Tüm çalışma boyunca yapılan vücut ağırlığı ölçümlerinde RUY grubunun vücut ağırlığındaki anlamlı azalma dikkati çekmektedir. Çalışma süresince günlük olarak gözlem altında tutulan SF ve CCl₄ gruplarında yem ve su alımı yönünden herhangi bir normal dışı davranış gözlenmezken, RUY grubunda; iştahın azaldığı, günlük hareketlerin isteksiz yapıldığı dikkati çekmiştir. Bu arada CCl₄ grubundaki hayvanların vücut ağırlığı SF grubuna göre çalışma süresince anlamlı bir şekilde artmıştır. CCl₄ grubundaki bu anlamlı artış i.p. yolla verilen CCl₄-zeytin yağı karışımındaki CCl₄'ün karaciğer fonksiyonlarını bozması ve buna bağlı olarak aynı karışımındaki zeytinyağının vücutta işlenemeyerek birikmesine bağlanmıştır. Aynı şekilde CCl₄-zeytin yağı uygulanan RUY grubunda vücut ağırlığının azalması; verilen RUY'un sindirim sistemi üzerinde olumsuz etkiler yapmış olabileceğini, hayvanlarda görülen genel iştahsızlığın da bunu desteklediğini düşündürmektedir. Yine RUY'nın karaciğer hasarını önleyememiş olması, p.o. yolla verilen RUY'un midenin asit ortamından etkilenecek kimyasal yapısının değişmiş

olabileceği ve bu yüzden yeterli bir etki gösteremediği şeklinde de yorumlanabilir.

Sonuç olarak CCl₄'le oluşturulmuş karaciğer fibrozu modelinde p.o. RUY uygulaması hem biyokimyasal hem de histopatolojik yönden etkili bulunmamıştır. RUY'un, ayrıca i.p. yolla verilerek bu model üzerinde tekrar denenmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

Yazarlar, bitki materyalini identifiye ettiği için sayın Prof. Dr. Mehmet Koyuncu'ya teşekkür eder. Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2002-TF-074 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Investigation of hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* Miller essential oil in Carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats

Abstract:

Aim: Investigation of hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* Miller essential oil (FEO) in Carbon tetrachloride induced liver fibrosis model in rats.

Method: Twenty-four albino rats were divided into three groups of eight animals each. Group I (control) received isotonic saline solution (ISS) 0.2 ml intraperitoneally (i.p.), group II (CCl₄) received CCl₄:olive oil (1:7) 1.5 mL/kg, i.p. and group III received CCl₄ 1.5 mL/kg + *Foeniculum vulgare* essential oil (FEO) 0.4 mL/kg, orally (p.o.) three times a week for seven weeks (totally are 20 doses). At the end of the treatment, blood samples were collected by direct cardiac puncture and the serum

was used for the assay of marker enzymes, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin. Body weights of the rats were measured three times on a week during seven weeks. The rats were sacrificed and the liver tissue was removed.

Results: In the *Foeniculum vulgare* group and CCl₄-treated group serum AST and ALT levels were quite high when compared with the control group ($p<0.01$). The bilirubin levels had not changed in all the groups ($p>0.05$). The weekly body weight changes indicated that CCl₄ group had a significant increase compared to the ISS and the FEO groups and FEO group had a significant decrease compared to the control group. *Foeniculum vulgare* essential oil had no significant protective effect on the rat livers in the histopathologic examinations.

Conclusion: It was observed that the essential oil of *Foeniculum vulgare* Mill. that applied orally has not significantly hepatoprotective effect in the liver fibrosis model in rat.

Key words: *Foeniculum vulgare* Miller; fennel essential oil; carbon tetrachloride; liver fibrosis; hepatoprotective effect.

Kaynaklar

1. Baytop T: Therapy with Medicinal Plants in Turkey. 2nd Edition, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999.
2. Akgül A: Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, 1993.
3. Zeybek N: Medical Plants of Turkey (I. The North-Eastern "Pontus" of Anatolia). First Edition, İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neşriyatı No: 8, 1960.
4. Ernst E: The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine. Mosby, Toronto 2001.
5. Özçelikay G, Şar S, Asil E: 1989-1995 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından bitkisel ilaçlar için verilen ithal ve üretim ruhsatları üzerine bir çalışma. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 482-490, 1997.
6. Czygane FC: Fenchel: Teedrogen, 2nd Edition, Wichtl, M.: Ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, pp 171-173, 1989.
7. Madaus G: Foeniculum. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Vol. 2; G. Olms, Ed.: Hilesheim: New York, pp 1354-1361, 1976.
8. Merkes K: Drogen mit ätherischem Öl (XVI) *Foeniculum vulgare* Miller-Fenchel. PTA-Repetitorium, 12, 45-48, 1980.
9. Forster HB, Niklaus H, Lutz S: Antispasmodic effects of some medicinal plants. Planta Med 40, 309-319, 1980.
10. Forster HB: Spasmolytische Wirkung pflanzlicher carminativa. Z Al Med 59, 1327-1333, 1983.
11. Weib RF: Lehrbuch der Phytoterapie. 7th Edition, Hippokrates: Stuttgart, pp 107-108, 1991.
12. Reynolds JEF: Essential Oils and Aromatic Carminatives, Martindale-The Extra Pharmacopeia, 28th Edition, Royal Pharmaceutical Society: London, pp 670-676, 1982.
13. Albert-Puleo M: Fennel and anise as estrogenic agent. J Ethnopharmacol 2, 337-344, 1980.
14. Özbek H, Uğraş S, Dülger H, Bayram İ, Tuncer İ, Öztürk G, Öztürk A: Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. Fitoterapia 74(3), 317-319, 2003.
15. Özbek H: Investigation of the level of the lethal dose 50 and the hypoglycemic effect of *Foeniculum vulgare* Mill. Fruit essential oil extract in healthy and diabetic mice. Van Tıp Dergisi 9(4), 98-103, 2002.
16. Rojkind M: Inhibition of liver fibrosis by-L Azetidine-2-carboxylic acid in rats treated with carbon tetrachloride. The Journal of Clinical Investigation 52, 2451-2456, 1973.
17. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biyoistatistik, 8. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, p. 76-86, 1998.
18. Handa SS, Sharma A. Hepatoprotective activity of andrographolide from *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride. Indian Journal Of Medical Research B 92, 276-283, 1990.
19. Murthy MSR, Srinivasan M. Hepatoprotective effect of *Tephrosia purpurea* in experimental animals. Indian Journal of Pharmacology 25: 34-36, 1993.
20. İmren AH, Turan O. Klinik Tanıda Laboratuvar., 3. Baskı, İstanbul, BETA Basım Yayın Dağıtım AŞ, 324-325, 1985.