

## Kakule (*Elettaria Cardamom L.*) Uçucu Yağ Ekstresinin Antienflamatuvar Aktivitesinin Sıçanlar Üzerinde Araştırılması

Mehmet KARACA<sup>1</sup>✉ Mehmet TÜTÜNCÜ<sup>2</sup> Aydın HİM<sup>3</sup> Hasan Altan AKKAN<sup>1</sup> Hanefi ÖZBEK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Van.

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van.

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Van.

<sup>4</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Van.

Makale geliş ve kabul tarihleri:05/ 01/ 2006-01/02/2006, ✉ Sorumlu araştırmacı, 0505 3562949, vetmkaraca@hotmail.com

### ÖZET

Bu çalışmada, kakule (*Elettaria cardamomum L.*) uçucu yağ ekstresinin sıçanlarda carrageenan'la oluşturulmuş sağ-arka pençe ödemi modelinde antienflamatuvar etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Beş ayrı çalışma grubu (n=6) oluşturulmuş, buna göre serum fizyolojik kontrol, etil alkol kontrol, indometazin (3 mg/kg) referans grupları ile kakule (0.05 mL/kg) ve kakule (0.10 mL/kg) grupları oluşturuldu. Sıçanların sağ arka-pençeleri pletismometre aracılığı ile ilaç uygulamasından önce ölçüldü. Ardından ilaç periton içi yolla verildi. Subplantar yolla lambda-carrageenan uygulandı ve bu uygulamadan üç saat sonra sağ-arka pençe hacmi tekrar ölçüldü. Her iki ölçüm arasındaki fark gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma sonunda indometazin'in % 95.70, kakule (0.05 mL/kg) ekstresinin % 73.66 ve kakule (0.10 mL/kg) ekstresinin % 84.22 oranında antienflamatuvar etkinlik gösterdiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak her iki doz kakule ekstresinin kontrol grubuna göre anlamlı seviyede antienflamatuvar etkinlik gösterdiği, 0.10 mL/kg dozda uygulanan ekstrenin indometazin'e benzer seviyede bir aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak kakule uçucu yağ ekstresinin antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** *Elettaria cardamomum L.*, carrageenan, sıçan, antienflamatuvar aktivite.

### Antiinflammatuar Effect of *Elettaria Cardamom L.* Essential Oil Extract in Rats

### SUMMARY

Anti-inflammatory effect of *Elettaria cardamom L.* essential oil was studied with carrageenan-induced hind-paw edema model in rats. The study involved 5 groups; Serum physiologic, ethyl alcohol, indomethacin (3 mg/kg), cardamom (0.05 mL/kg), cardamom (0.1 mL/kg). After measuring the volumes of right hind-paws of rats using a plethysmometer, drugs were injected intraperitoneally and lambda-carrageenan were injected subcutaneously into the plantar region. Three hours after the injections the volume measurements of the right hind-paws were repeated and the difference between the volumes were compared. It was found that indomethacin reduced the inflammation by 95.70%, 0.05 mL/kg cardamom by 73.66% and 0.10 mL/kg cardamom by 84.22%. Both doses of the cardamom extract used showed statistically significant anti-inflammatory effect compared to the control groups, while anti-inflammatory effect of 0.1 mL/kg cardamom were similar to that of indomethacin. As a result cardamom essential oil extract was shown to have an anti-inflammatory effect.

**Keywords:** *Elettaria cardamomum L.*, carrageenan, rats, anti-inflammatory activity.

### GİRİŞ

Pek çok hastalığın tedavisi için bitkilerin kullanımına olan ilgi gittikçe artmakta ve bitkilerle tedavi yaygınlaşmaktadır. Son yıllarda bunların kullanım alanları da genişlemektedir. Bitkilerle ve bitki ekstreleri ile yapılan araştırmaların sayısındaki artış da bu düşünceyi desteklemektedir. Ülkemizde de bitkilerle ilgili farmakolojik ve toksikolojik çalışmalara eğilim artmaya başlamıştır. Türkiye gibi geniş bir bitki florasına sahip, ekonomik kaynakları kısıtlı ve sentez yoluyla ilaç yapım olanakları yeterli düzeye gelememiş ülkelerde, doğal ürünlerden elde edilen ilaçların geliştirilmesi ve kullanılmasının özendirilmesi, yeterli ve ucuz ilaç sağlanması bakımından akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (6).

*Elettaria cardamomum* (cardamom, maton) ülkemizde "kakule" adı ile bilinir ve Zingiberaceae ailesindedir (2). Güney Asya kökenli, çok yıllık, çalimsı,

2-4 m boylu, büyük yapraklı, beyaz çiçekli, rizomlu bir bitkidir. Hindistan, Sri Lanka, Laos, Çin, Endonezya, Malezya, Guatemala, Kosta Rika ve El Salvador'dan sağlanmaktadır. Meyveleri 7-15 mm uzunlukta ve 6-8 mm genişlikte, üç köşeli, oval, sarı-yeşil kapsülüdür. Ağartılmış meyveler krem-beyaz renklidir. Her meyvede 3 mm uzunluk ve 2 mm genişlikte, köşeli, kırmızımsı siyah, 15-20 adet tohum bulunur. Tatlımsı, aromatik, keskin, kâfursu-sineolik, baharlı bir kokusu vardır. Yakıcı, acımsı, hoş bir lezzete sahiptir. Baharatı uçucu yağ, sabit yağ ve reçine içerir. 100 g baharatta 311 kcal enerji, 8.3 g su, 10.8 g protein, 6.7 g yağ, 68.5 g karbonhidrat, 11.3 g lif, 5.8 g kül, 383 mg Ca, 14 mg Fe, 229 mg Mg, 178 mg P, 1119 mg K, 18 mg Na, 7 mg Zn ve 1 mg Niasin bulunmaktadır. Uçucu yağ 1,8-sineol (% 25-45),  $\alpha$ -terpinil asetat (% 28-34),  $\alpha$ -terpineol, jeranil asetat, nerolidol, linalol, linalil asetat, nerol, borneol, metil heptenon, neril asetat ve monoterpenerden oluşmaktadır (1). İştah açıcı ve gaz söktürücü etkilere

sahiptir. Çin'de her derde deva olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Yakın Doğu ülkelerinde kakule tohumu kahve tohumu ile birlikte toz edilerek kakuleli kahve hazırlanmaktadır (2). Halk tıbbında ağız kokusunu giderici, bulantı ve kusmayı kesici, sara (epilepsi) hastalığını tedavi edici, zihne kuvvet verici, nezleyi sökücü ve hazımsızlığı giderici olarak kullanılmaktadır (11, 12). Jamal ve ark. (5) kakule petrol eter ekstresinin ranitidinden daha aktif olarak gastroprotektif etkiye sahip olduğunu, Suunetha ve Krishnakantha (17) ise trombosit agregasyonunu önleyici aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kakulenin kas tutulmaları ve baş ağrısı üzerinde etkili olduğu bazı alternatif tedavi sitelerinde ileri sürülmektedir (3, 4). Yapılan taramalarda kakulenin analjezik, antiinflamatuvar ve antispazmodik etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada kakule uçucu yağ ekstresinin inflamasyon giderici etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla *Elettaria cardamom* uçucu yağ ekstresi ratlarda carrageenan'la oluşturulmuş sağ arka pençe inflamasyonu modelinde araştırıldı.

## MATERYAL ve METOT

### Bitki materyali

*Elettaria cardamomum* meyveleri Van'daki baharatçılardan temin edildi. Referans için örnek kakule meyveleri laboratuvarında (örnek no: B-08) bulundurulmaktadır.

### Bitki materyalinin ekstraksiyonu

Kurutulmuş meyveler elektrikli değirmende öğütülüp, Clevenger cihazına konularak kaynatıldı. Cihazda toplanan uçucu yağ tüplere alınarak saklandı, uçucu yağ verimi % 3.75 olarak hesaplandı.

### Kimyasallar

Indomethacin ve lambda-carrageenan Sigma'dan sağlandı (Steinheim, Germany). Lambda-carrageenan serum fizyolojik (% 0.9'luk NaCl) içerisinde, indomethacin ise etil alkolde çözüldü.

### Deney Hayvanları:

Bu çalışmada Sprague-Dawley ırkı 250-300 gram ağırlığında erkek ve dişi cinsiyette sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22±2 °C'deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem (Van Yem Fabrikası) ile beslendi, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde (Değişim Ltd., İstanbul) barındırıldı. Çalışma yapılmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı (Karar sayısı: 2005/06-03).

### Antiinflamatuvar aktivite çalışması

Winter ve ark. (20) metodu kısmen değiştirilerek uygulandı. Çalışma grupları aşağıdaki gibi düzenlendi (n=6):

Grup 1: Serum fizyolojik (SF), 0.1 mL,

Grup 2: Etil alkol, 0.1 mL,

Grup 3: İndometazin (3 mg/kg), (11),

Grup 4: Kakule (0.05 mL/kg)

Grup 5: Kakule (0.10 mL/kg)

Kakule dozları Jamal ve ark. (5) çalışmasına göre seçildi. Lambda-carrageenan serum fizyolojik (% 0.9'luk NaCl) içerisinde, indomethacin ise etil alkolde çözüldüğü için serum fizyolojik (SF) ve etil alkol kontrol grupları oluşturuldu. Tüm ilaç uygulamaları periton içi yolla (İP) yapıldı. Kakulenin antiinflamatuvar aktivitesini ölçmek için deney hayvanlarının sağ arka pençeleri, eklem yeri hizası bir kalemle işaretlendi. Sağ arka pençe, ilaç uygulamasından önce pletismometre ile ölçüldü (Ugo Basile 7140 pletismometre, İtalya). İlaç uygulamasından sonra pençe sub-plantar bölgesine 0.05 mL lambda carrageenan çözeltisi (antiinflamatuvar madde) verildi. Lambda carrageenan uygulamasından üç saat sonra pençe pletismometre ile tekrar ölçüldü. İnflamatuvar reaksiyonun yüzde cinsinden inhibisyonu, her bir hayvan için kontrol grubuyla karşılaştırılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı (7).

$$\%I = [(1-(dt/dc)) \times 100]$$

**dt:** İlaç uygulanan grubun pençesindeki hacim farkı.

**dc:** Kontrol grubunun pençesindeki hacim farkı.

### İstatistik analiz

Gruplara ait veriler ortalama ± standart hata ortalaması olarak ifade edildi, istatistiksel analiz tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklılığı göstermek için post-hoc LSD (least significant difference) kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma gruplarının antiinflamatuvar etkinlik yönünden pençe ödemi volümü ve % inhibisyon değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1'deki sonuçlara göre indometazin'in carrageenan'la oluşturulmuş inflamasyonu % 95.70 oranında, kakule (0.05 mL/kg) uçucu yağ ekstresinin % 73.66 oranında ve kakule (0.10 mL/kg) uçucu yağ ekstresinin ise % 84.22 oranında inhibe ettiği görülmektedir. İndometazin ve kakule ekstresinin gösterdiği antiinflamatuvar aktivite kontrol gruplarına göre anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Kakule 0.05 ile indometazin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var iken (p<0.05) kakule (0.10 mL/kg) grubu ile indometazin arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu durumda kakule (0.05 mL/kg) grubunun gösterdiği antiinflamatuvar aktivitenin indometazin'e göre daha zayıf, kakule (0.10 mL/kg) grubunun gösterdiği antiinflamatuvar aktivitenin ise indometazin'e yakın olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Grupların pençe ödemi ve % inhibisyon değerleri.

Gruplar	Doz	Pençe ödemi (% mL) (Ort ± Std hata)	Inhibisyon (%)
Kontrol (SF)	0.1 mL	1.043 ± 0.127	-
Kontrol (etil alkol)	0.1 mL	0.988 ± 0.112	-
İndometazin	3 mg/kg	<sup>ab</sup> 0.024 ± 0.006	95.70
Kakule	0.05 mL/kg	<sup>abc</sup> 0.273 ± 0.046	73.66
Kakule	0.10 mL/kg	<sup>ab</sup> 0.164 ± 0.051	84.22
<i>F değeri</i>		39.694	
<i>P değeri</i>		0.000	

Post-hoc LSD testi:

- a:**  $p < 0.05$  kontrol-grubu ile (SF) karşılaştırma,  
**b:**  $p < 0.05$  kontrol-grubu ile (etil alkol) karşılaştırma,  
**c:**  $p < 0.05$  indometazin grubu ile karşılaştırma,  
**d:**  $p < 0.05$  kakule (0.05 mL/kg) grubu ile karşılaştırma,

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Carrageenan'la oluşturulmuş akut inflamasyon modeli sıçan veya farelerin plevra (9) veya sağ arka pençesinde (18, 19) çalışılan ve yaygın olarak kullanılan bir antiinflamatuvar aktivite araştırma yöntemidir. Bu yöntemle göre aktivitesi saptanan etkin maddenin bilinen bir drugla (referans drug) karşılaştırılması için genellikle indometazin (18) veya fenilbutazon gibi bir antiinflamatuvar ilaç kullanılmaktadır (10). Bu çalışmada sıçanlarda carrageenan'la oluşturulmuş sağ-arka pençe ödemi yöntemini, referans drug olarak da indometazin seçildi.

Bu çalışma ile kakule (*Elettaria cardamomum* L.) uçucu yağ ekstresinin sıçanlarda lambda-carrageenan'la oluşturulmuş akut sağ pençe inflamasyonu modelinde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği, hatta bu etkinin 0.10 mL/kg dozunda indometazin'e yakın seviyede olduğu gösterilmiştir.

Kakulenin baş ağrısı ve kas tutulumlarında etkili olduğunun ileri sürülüşü önceden belirtilmişti (3, 4). Kakulenin belirtilen bu etkilerinin, bu çalışmada gösterilmiş olan antiinflamatuvar etkinliği sebebiyle olabileceği söylenebilir. Dolayısı ile bulgularımız kakulenin alternatif tedavideki kullanımını destekler yöndedir.

Kakule uçucu yağ ekstresini oluşturan kimyasal moleküller Marongiu ve ark. (8) tarafından süperkritik CO<sub>2</sub> ekstraksiyonu yöntemiyle araştırılmıştır. Buna göre uçucu yağ içerisinde bulunan bileşenlerin % 42.3 alpha-terpinyl acetate; % 21.4 1,8-cineole, % 8.2 linalyl acetate, % 5.6 limonene, % 5.4 linalool, terpinolene ve myrcene olduğu, bildirilmektedir. Kakulenin antiinflamatuvar etkinliği yukarıda sayılan kimyasal moleküllerden birine veya daha fazlasına ait olabilir. Sever ve Özbek (16) yaptıkları bir çalışmada limonene'in 0.30 mL/kg dozunda, indometazin'e denk seviyede antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Santos ve ark. (15) 1,8-cineole'ün sıçanlarda

trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) ile oluşturulmuş kolit modelinde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini, bu etkinin 1,8-cineol'ün myeloperoksidaz aktivitesini önemli derecede azaltmasından ileri geldiğini, Peana ve ark. (13) ise linalyl acetate ve linalool'ün sıçanlarda carrageenan'la oluşturulmuş pençe ödemi modelinde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Belirtilen bu çalışmalar kakule uçucu yağ ekstresine ait saptanmış olduğumuz antiinflamatuvar etkinliği desteklemektedir. Bununla birlikte uçucu yağ içerisinde bulunan diğer bileşenlerin de antiinflamatuvar aktivite yönünden ayrıca araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Kakule uçucu yağın oluşturan kimyasal bileşenlerin antiinflamatuvar aktiviteyi hangi mekanizma veya mekanizmalarla oluşturduğu yapılacak mekanizma çalışmalarıyla ortaya konulabilir.

Kakule uçucu yağ içerisinde bulunan bileşenlerden dördünün antiinflamatuvar aktivite gösterdiği yukarıda belirtilmişti. Uçucu yağın kendisinin de antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bu çalışmada gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak uçucu yağ içerisindeki bileşenlerin birbirleriyle zıt yönde bir etkileşme göstermedikleri, dolayısı ile birbirlerinin antiinflamatuvar aktivitesini engellemedikleri sonucuna varılabilir. Bu durumda kakule uçucu yağının standardize edilip Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlandırılmak koşuluyla fitoterapi amacıyla kullanılması düşünülebilir.

Sonuç olarak kakule uçucu yağ ekstresinin sıçanlarda carrageenan'la oluşturulmuş sağ arka pençe ödemi modelinde indometazin'e yakın seviyede antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ve bu etkinin uçucu yağ oluşturan bileşenlerden en az dördü tarafından oluşturulmuş olabileceği söylenebilir.

### KAYNAKLAR

- 1. Akgül A. (1993):** Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, p:91-93.
- 2. Baytop T. (1999):** Therapy with Medicinal Plants in Turkey. 2nd Edition, Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, p:242-242.
- 3.**  
[http://www.geocities.com/ayurveda\\_bilgi/sayfa\\_3.html](http://www.geocities.com/ayurveda_bilgi/sayfa_3.html)
- 4.**  
<http://www.ipekaldemir.com/champissage.htm>
- 5. Jamal A, Javed K, Aslam M, Jafri MA. (2006):** Gastroprotective effect of cardamom, *Elettaria cardamomum* Maton. fruits in rats. *J Ethnopharmacol*, 103(2): 149-153.
- 6. Kayaalp SO. (2001):** Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 2.Baskı, Hacettepe-TAŞ, Ankara.
- 7. Kouadio F, Kanko C, Juge M. (2000):** Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Pytother. Res.*, 14: 635-637.
- 8. Marongiu B, Piras A, Porcedda S. (2004):**

Comparative analysis of the oil and supercritical CO<sub>2</sub> extract of *Elettaria cardamomum* (L.) Maton. J Agric Food Chem, 52(20): 6278-6282.

**9. Martins-Lopes RAB, Pegoraro DH, Woisky R, Penna SC, Sertié JAA. (2002):** The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). Phytomedicine, 9: 245-248.

**10. Narayanan N, Thirugnanasambantham P, Viswanathan S, Vijayasekaran V, Sukumar E. (1999):** Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of ethanol extract of *Clerodendron serratum* roots in experimental animals. J Ethnopharmacol, 65: 237-241.

**11. Özgülen H. (1998):** İksir-i Şifa. Timaş Yyamları, İstanbul, p: 301-302.

**12. Pamuk A. (1998):** Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi. Pamuk Yayıncılık ve Matbaacılık, İstanbul, p: 648.

**13. Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. (2002):** Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. Phytomedicine, 9(8): 721-726.

**14. Rimbau V, Cerdan C, Vila R. (1999):** Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North-African countries (II). Phytother Res, 13:128-32.

**15. Santos FA, Silva RM, Campos AR, De Araujo RP, Lima Junior RC, Rao VS. (2004):** 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis. Food Chem Toxicol, 42(4): 579-584.

**16. Sever B, Özbek H. (2005):** (R)-(+)-Limonene'in (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>) letal doz düzeyleri ile antienflamatuvar aktivitesinin fare ve sıçanlar üzerinde araştırılması. Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi 28 Eylül-1 Ekim, P119.

**17. Suneetha WJ, Krishnakantha TP. (2005):** Cardamom extract as inhibitor of human platelet aggregation. Phytother Res, 19(5): 437-440.

**18. Süleyman H, Demirezer LÖ, Kuruüzüm A, Banoğlu ZN, Göçer F, Özbakır G, Gepdiremen A. (1999):** Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. Roots. J Ethnopharmacol, 65: 141-148.

**19. Vijayakumar CS, Viswanathan S, Reddy MK, Parvathavarthini S, Kundu AB, Sukumar E. (2000):** Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid. Fitoterapia, 71: 564-566.

**20. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. (1962):** Carrageenin-induced edema in hind paw of the rats as an assay for antiinflammatory drugs. Proc Soc Exp Biol Med, 111:544-547.