

**T.C.**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Taylara Oral Olarak Uygulanan Bitkisel Yağ Ekstraktı Karışımının (Nane,  
Kekik, Anason) İmmun Sistem Üzerine Etkisi**

**Veteriner Hekim  
Barış KILIÇOĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Abuzer ACAR**

**Tez No: 2015-014**

**2015-AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY SAYFASI**


Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü


**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı**

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Yükseklisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/06/2015

  
Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI  
Kırıkkale Üniversitesi  
Jüri Başkanı

  
Doç. Dr. Abuzer ACAR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Cangir UYARLAR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Barış KILIÇOĞLU'nun "Taylara Oral Olarak Uygulanan Bitkisel Yağ Ekstraktı Karışımının (Nane, Kekik, Anason) İmmun Sistem Üzerine Etkisi" başlıklı tezi 07.07.2015 günü saat 15:30' de Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen ve bana her hususta destek veren Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan hocalarım Doç. Dr. Turan CİVELEK, Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE, Doç. Dr. Bülent ELİTOK, Doç. Dr. Cenker Çağrı ÇINGİ ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa KABU'ya; ayrıca Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan hocam Yrd. Doç. Dr. Cangir UYARLAR'a; Arş. Grv. Dr. Durmuş Fatih BAŞER ve Arş. Grv. Eyüp Eren GÜLTEPE'ye; deney aşamasının yürütülmesinde bana destek veren Veteriner Hekim Oğuzhan ULUYOL, Uzman Veteriner Hekim Alpaslan Kani BUL'a; laboratuvar aşamasında destek veren Uzman Veteriner Hekim Mahmut Emir DEMİRCİOĞLU'na şükranlarımı sunarım. Ayrıca, hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışma süresince de bana her konuda destek olan sevgili eşim Dr. Deniz KILIÇOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ESANSİYEL YAĞLAR</b> .....	<b>2</b>
2.1. Tanım .....	2
2.2. Esansiyel yağların sınıflandırılması .....	7
2.2.1. Kimyasal bileşenlerine göre .....	7
2.2.2. Aromatik özelliklerine göre .....	8
2.2.3. Farmakolojik ve terapik etkilerine göre .....	8
2.3. Esansiyel Yağların Etkileri .....	8
2.3.1. Antimikrobiyal etkileri .....	9
2.3.2. Doğrudan hastalıklarda terapötik etkileri .....	12
2.3.3. Antioksidan etkileri .....	13
2.3.4. Verim artırıcı etkileri .....	15
2.3.5. Antiinflamatuvar etkileri .....	16
2.3.6. Immun sistem üzerine etkileri .....	18
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>24</b>
4.1. Serum Biyokimya Parametreleri .....	24
4.2. Serum Mineral Konsantrasyonları .....	33
4.2.1. Kalsiyum .....	33
4.2.2. Fosfor .....	34
4.3. Serum Immunoglobulin G (Ig G) konsantrasyonları .....	36
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>38</b>
5.1. Serum Biyokimya Parametreleri .....	38
5.2. Serum Mineral Konsantrasyonları .....	40
5.3. Serum Ig G konsantrasyonları .....	41
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>43</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. BAZI ESANSİYEL YAĞLAR VE ELDE EDİLDİKLERİ BİTKİLER (BURT, 2004)	4
ŞEKİL 2. MEVALONİK ASİT YOLAĞI (MİZİORKO, 2011)	5
ŞEKİL 3. ŞİMİK ASİT YOLAĞI (HERMANN VE WEAVER, 1999)	6
TABLO 1. KARVAKROL, SİNAMALDEHİT, ÖJENOL VE ANETOL ESANSİYEL YAĞLARININ KİMYASAL ÖZELLİKLERİ (LEE VE ARK., 2004).	9
GRAFİK 1. SERUM AST KONSANTRASYONLARI (U/L)	24
GRAFİK 2. SERUM ALT KONSANTRASYONLARI (U/L)	25
GRAFİK 3. SERUM GGT KONSANTRASYONLARI (U/L)	26
GRAFİK 4. SERUM TRİGLİSERİT KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	27
GRAFİK 5. SERUM TOTAL KOLESTEROL KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	28
GRAFİK 6. SERUM GLİKOZ KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	29
GRAFİK 7. SERUM BUN KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	30
TABLO 2. SERUM AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L) KONSANTRASYONLARI	31
TABLO 3. SERUM TRİGLİSERİT (MG/DL), TOTAL KOLESTEROL (MG/DL), GLİKOZ (MG/DL), KAN ÜRE AZOTU (MG/DL) KONSANTRASYONLARI	32
GRAFİK 8. SERUM KALSİYUM (CA) KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	33
GRAFİK 9. SERUM FOSFOR (P) KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	34
TABLO 4. SERUM MİNERAL KONSANTRASYONLARI	35
GRAFİK 10. SERUM İG G KONSANTRASYONLARI (MG/DL)	36
TABLO 5. SERUM İG G (MG/DL) KONSANTRASYONLARI	37

## SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µg	Mikrogram
ADF	Asit Deterjan Lif
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
Ca	Kalsiyum
DNA	Deoksiribonükleik Asit
g	Gram
GGT	Gama Glutamil Transferaz
kg	Kilogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
NDF	Nötral Deterjan Lif
P	Fosfor
ppb	Milyarda Bir
ppm	Milyonda Bir
TKOL	Total Kolesterol
TRIG	Trigliserit
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
LPS	Lipopolisakkarit
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ALP	Alkalın Fosfataz
ROS	Reaktif Oksijen Çeşitleri
GLU	Glikoz
BUN	Kan Üre Azotu
Ig	İmmunglobulin
DMAPP	Dimetilalil Pirofosfat
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz
FPT	Failure of Passive Transfer
U/L	Ünite/Litre

## 1.GİRİŞ

Modern tıptaki bütün muazzam ilerlemelere karşın; geleneksel bitkisel kökenli tıp her zaman pratik olmuştur (Shaikh ve Hatcher, 2005). Tarih boyunca bütün kültür ve medeniyetler, hastalıklardan korunma ve hastalık tedavisi amacıyla bitkileri veya bitki derivatlarını geniş bir yelpazede kullanmıştır (Saxena ve Panborta, 2003). Resmi kimlik kazanmış bitkisel ürünlerin tüketiminin dünya üzerinde hızla artması birçok faktör tarafından teşvik edilmektedir. Bunlar; bütün bitkisel ürünlerin güvenli ve etkin olması, doktor korkusu, doğal ürünlere olan güncel ilgi, reçeteli ilaçlar veya geleneksel tedavilere karşı oluşan hayal kırıklığı, kültürel etkiler ile alternatif tedavi yollarına artan güvendir (Saad ve Said, 2005).

Bitkisel tıp ayrıntılı olarak dört basit sistemde sınıflandırılabilir: Geleneksel Çin Bitkisel Tedavileri, Ayurveda Bitkisel Tedavi Sistemi, kökeni Avrupa'da Yunan ve Roma kültüründen gelen ve daha sonrasında Kuzey ve Güney Amerika'ya yayılan Batı bitkisel tıp sistemi ile günümüzdeki alternatif tıp ve bitkisel tıp formunun kökenini oluşturan Arap geleneksel bitkisel tıp sistemi (Saad ve Said, 2005). Şifalı bitkiler dünya çapında binlerce yıldır sayısız beşeri enfeksiyonun geleneksel sağaltımlarında kullanılmaktadır (Ahmad ve ark., 1998).

Hayvan beslemede performansı artırmak, hayvan sağlığını korumak ve hayvansal ürünlerin miktar ve kalitesini olumlu yönde etkilemek için çeşitli yem katkı maddeleri kullanılmaktadır. Avrupa Birliği'nin 2002 yılında almış olduğu kararla, 2006 yılından itibaren hayvan yemlerine yem katkı maddesi olarak antibiyotik katılmamasına karar vermesi, bilim adamlarını doğal kaynaklı ilaçları araştırmaya yöneltmiştir. Alternatif büyüme faktörleri olarak doğal olanların üzerinde çalışmalara başlanmıştır. Bu doğal maddeler bakterileri öldüren, hayvanların sindirim sistemlerini geliştiren, büyüme genetik potansiyelini yakalayabilen özellikte olmalıdır. Bunları sağlayabilecek yollar olarak probiyotikler,

prebiyotikler, enzimler ve organik asitlerin dışında çeşitli aromatik bitkiler de yer almaktadır.

Biz yaptığımız bu çalışmada; aromatik bitkilerin yağ ekstraktlarının immun sistem üzerine etkilerini araştırdık.

## **2. ESANSİYEL YAĞLAR**

### **2.1. Tanım**

Esansiyel yağlar; bitkilerin yaprak, çiçek, kabuk, tohum ve köklerinden, su buharı distilasyonu veya ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen, oda sıcaklığında genellikle sıvı formda olan, kolayca kristalleşebilme özelliğine sahip, çoğunlukla renksiz veya açık sarı renkli bileşimlerdir. Bunlar aynı zamanda bulunduğu bitkiye karakteristik özellik sağlayıp bitkiye ait koku, yakıcı lezzeti veren, çok sayıda kimyasal bileşenden oluşan, oda sıcaklığında uçucu özellikte olan ve su ile sürüklenme özelliğine sahip yağimsı karışımlardır. En belirgin özellikleri ise uçucu ve kokulu olmalarıdır (Toroğlu ve Çenet, 2006). Bitki ekstraktları bitkinin koku ve rengini ortaya çıkarır. Bunlar, yüzlerce birbirinden ayrı bireysel bileşenden meydana gelir. Bitki ekstraktları ikincil bitki metabolitleridir ve bitkinin çiçek, filiz, tohum, yaprak, dalcık, kabuk, ağaçsı kısım, meyveler ve kökler gibi parçalarından doğal olarak elde edilebilir.

Bitki ekstraktları, insan beslenmesinde ve insan sağlığının geliştirilmesinde çok yaygın biçimde yer tutmaktadır. Günümüzde bilinen binlerce bitki ekstraktları arasından yüzlercesi özellikle de farmakoloji, ziraat, gıda, hijyen, kozmetik ve parfüm endüstrileri başta olmak üzere oldukça büyük bir ticari öneme sahiptir. Bitki ekstraktları; antiviral (Sökmen ve ark., 2004), antimikrobiyal (Baydar ve ark., 2004; Sökmen ve ark., 2004); antioksidan (Dundar ve ark., 2008), antiinflamatuvar (Sosa ve



ark., 2005) etkileri ile diğer biyolojik etkileri (Lee ve ark., 2004) sebebiyle ilgi çekmektedir. Bütün bu durumlar da antibiyotiklere alternatif olarak hayvanların verim ve sağlıklarının iyileştirilmesinde rasyona bitki ekstraktları ilavelerini mümkün kılmaktadır (Pettigrew, 2006; Stein ve Kil, 2006). Literatürler incelendiğinde; yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışmada bitki ekstraktlarının çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla hayvan sağlığına olumlu etki yaptığı görülmüştür. Bu mekanizmalardan bazıları patojen proliferasyonunu baskılamak, bağırsak mikroflorasını değiştirmek ve immun fonksiyonları geliştirmek olarak sıralanabilir. Lee ve ark. (2004), Calsamiglia ve ark. (2007) ile Bakkali ve ark. (2008), esansiyel yağlar ve bunların biyolojik etkilerini geniş biçimde ele almıştır.

Bitki ekstraktlarının elde edilmesinde kullanılan dört yaygın yöntem vardır: buhar distilasyonu, maserasyon, soğuk pres ve solvent ekstraksiyon (Kerrola, 1995). Diğer yandan bitki ekstraktları doğrudan da sentezlenebilir. Narenciye (limon, portakal, mandalin, greylfurt, bergamot) meyvelerinin taze kabuklarından sıkma yoluyla elde edilenler dışında, diğer tüm uçucu yağlar distilasyon yoluyla elde edilirler. Distilasyon işlemi bitkiyi suyla karıştırıp kaynatma veya içinden su buharı geçirme yoluyla gerçekleşir (Toroğlu ve Çenet, 2006). Bazı esansiyel yağlar ve elde edildikleri bitkiler Şekil 1.'de gösterilmiştir.

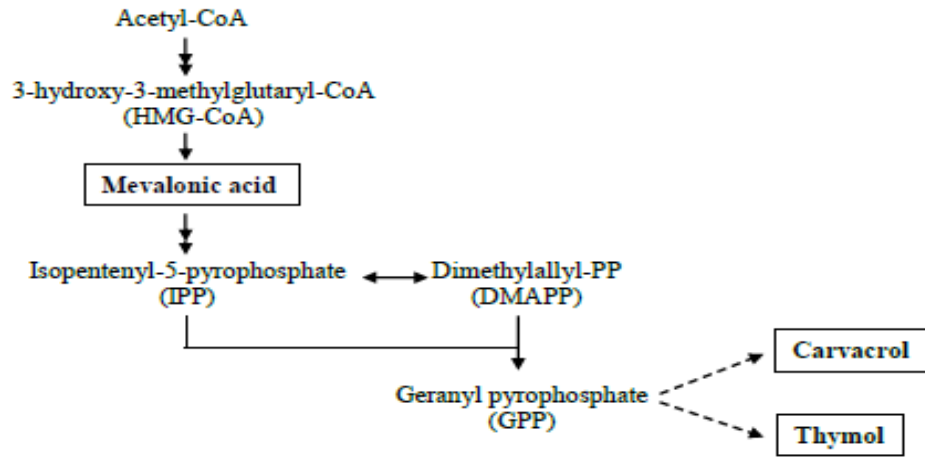
Şekil 1. Bazı esansiyel yağlar ve elde edildikleri bitkiler (Burt, 2004)

Bitki adı	Elde edildiği bitki	Önemli bileşikleri	Uçucu yağ miktarı,%
Adaçayı	<i>Salvia officinalis L.</i>	Camphor α-Pinene β-Pinene 1,8-Cineole α-tujone	6 – 15 4 – 5 2 – 10 6 – 14 20 – 42
Ardıç	<i>Juniperus communis L.</i> (yumuşak meyveleri)	α-Pinene Sabinene Myrcene	34 28 6
Bergamot	<i>Citrus bergamia</i> (meyvaları)	β-Pinene Limonene+β-Phellandrene γ-Terpinene Linalool Linalyl acetate	8 39 9 11 28
Biberiye	<i>Rosmarinus officinalis</i>	α-Pinene Bornyl acetate Camphor 1,8-Cineole	2 – 25 0 - 17 2 - 14 3 – 89
Dere otu	<i>Anethum sowa</i>	Limonene Trans-Dihydrocarvone Carvone Dillapiole	51 10 20 37
Karabiber	<i>Piper nigrum L.</i>	α-Pinene β-Pinene Sabinene δ-3-Carene Limonene β-Caryophyllene	9 10 19 5 18 15
Karanfil	<i>Syzygium aromaticum</i>	Eugenol Eugenyl acetate	75 – 85 8 – 15
Kekik	<i>Thymus vulgaris</i>	Thymol Carvacrol γ-Terpinene p-Cymene	10 – 64 2 – 11 2 – 31 10 – 56
Keklik otu, Gövey otu	<i>Origanum vulgare</i>	Carvacrol Thymol γ-Terpinene p-Cymene	iz – 80 iz – 64 2 – 52 iz – 52
Kişniş	<i>Coriandrum sativum</i> (körpe yapraklar)	Linalool E-2-decanal	26 20
	<i>Coriandrum sativum L.</i> (tohum)	Linalool p-Cymene	70 – 72 6
Melek otu	<i>Angelica archangelica L.</i> (kökleri)	α-Pinene δ-3-Carene α-Phellandrene + myrcene Limonene β-Phellandrene p-Cymene	25 11 11 13 10 8
Okaliptus	<i>Eucalyptus citriodora</i> (yaprakları)	Citronellal Citronellol	73 15
Portakal	<i>Citrus sinensis L.</i> (meyve kabuğu)	Limonene	92
Tarçın	<i>Cinnamomum zeylandicum</i>	Trans-cinnamaldehyde Eugenol	65 – 77 7
Zencefil	<i>Zingiber officinale</i> (kökleri)	Camphene Neral Geraniol + bornyl acetate β-Bisabolene ar-Curcumene β-Eudesmol	14 5 8 22 15 5

Bitki ve çeşitli baharatlardan ekstrakte edilen esansiyel yağlar aromatik ve uçucu bileşenleri içeren kompleks karışımlardır. Esansiyel yağlar çok çeşitli kimyasal bileşenlerden oluşur ve bu bileşenlerin konsantrasyonları bitkinin kendisi ile ekstraksiyon metoduna bağlıdır (Lee ve ark., 2004). Esansiyel yağların birçoğu suda çözünmez.

Esansiyel yağlar temel olarak iki bileşene sahiptir: terpenler ve fenilpropenler. Terpenler mevalonik yolak vasıtasıyla sentezlenirken; fenilpropenler şimik yolak vasıtasıyla sentezlenir. Örneğin; timol ve karvakrol monoterpeneoidler veya isoprenoidler olarak sınıflandırılabilir (Lee ve ark., 2004). Terpenler çeşitli izopropanların kombinasyonlarından oluşur.

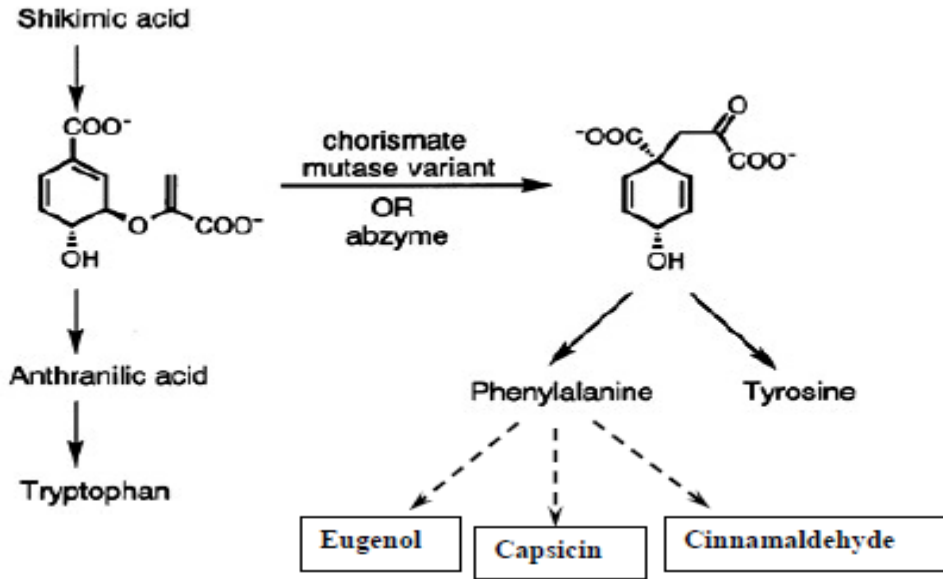
**Şekil 2. Mevalonik asit yolağı (Miziorko, 2011)**



Kısaca bahsetmek gerekirse HMG-CoA redüktaz vasıtasıyla mevalonik asite dönüştürülen üç asetat birimi HMG-CoA formu ortaya çıkar. Mevalonik asit daha sonrasında izopentani-5-pirofosfat ve dimetilalil-PP (DMAPP) formuna dönüştürülebilir ki bunlar da 1:1 molar oranında monoterpenerin prekürsoru olan gerani-5-pirofosfatı (GPP) şekillendirir. Monoterpenler (C<sub>10</sub>), esansiyel yağların %90'ını meydana getiren moleküllerdir ve bu durum da yapısal olarak büyük bir varyetinin var olmasını sağlar. Timol ve karvakrol GPP'den sentezlenir ve monoterpene ürünleri olarak sınıflandırılırlar. IPP'lerin DMAPP'ye tekrarlayan biçimde eklenmesiyle C<sub>15</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>30</sub> gibi çeşitli sınıflardan terpenlerin prekürsör

formları meydana gelir. Fenilprofenler şikimik asit yolağı ile sentezlenir ve aromatik amino asit fenilalanini üretirler (Hermann ve Weaver, 1999). Daha sonrasında ise fenilalaninler sinamik asit ve p-kumarik asite transkonfigüre olur (Seigler, 1998; Wilson ve ark., 1998). Öjenol, trans-sinamaldehit ve kapsaisin en önemli fenilpropen bileşenleridir.

Şekil 3. Şimik asit yolağı (Hermann ve Weaver, 1999)



## 2.2. Esansiyel yağların sınıflandırılması

### 2.2.1. Kimyasal bileşenlerine göre

Esansiyel yağlar, kimyasal bileşimlerine göre, bazı çalışmalarda terpenoidler ve fenilpropanoidler olarak ikiye ayrılmasına karşın (Calsamiglia ve ark., 2007; Lee ve ark., 2004); genelde dört grup altında toplanabilirler (Bakkali ve ark., 2008; Dorman ve Deans, 2000; Thomas ve Schuman, 1993):

- 1) Terpenik maddeler
- 2) Aromatik maddeler
- 3) Düz zincirli hidrokarbonlar
- 4) Azot ve kükürt taşıyan bileşikler

Bitkilerden, meyvelerden ve çiçeklerden ekstrakte edilen bitki ekstraktlarının birçoğu saf halde değildir. Bitki ekstraktları konsantrasyonları oldukça farklı 20-60 arası bileşen içerebilir. Ana bileşen %85'e kadar çıkabilen oranı ile esansiyel yağlardır ve bunun yanında diğer bileşenler yalnızca eseri miktarda bulunur (Surburg ve Panten, 2006). Örneğin; benzer türdeki bitkilerin timol konsantrasyonları şu şekildedir: *Origanum vulgare* eseri miktardan %64'e kadar, bunun yanında *Thymus vulgaris* %10'dan %64'e kadar. Bir diğer baskın bileşen olan karvakrol de *Origanum vulgare*'de eseri miktardan %80 oranına kadar bildirilmişken; *Thymus vulgaris*'de %2-11 arası bildirilmiştir (Burt, 2004; Lawrence ve Reynolds, 1984). Tarçın esansiyel yağının ana bileşeni olan sinamaldehit toplam yağın %60-75 kadarını oluşturur (Duke, 1986; Lens-Lisbonne ve ark., 1987).

### **2.2.2. Aromatik özelliklerine göre**

Aromatik maddeler, terpenlerden sonra uçucu yağlarda bulunan önemli bileşik grubudur. Benzen, propilbenzen veya p-simen yapısında olabilirler, asit, alkol, ester, aldehit, keton, fenol, fenoleter, lakton vb organik fonksiyonel gruplar taşıyabilirler (Bakkali ve ark., 2008; Dorman ve Deans, 2000).

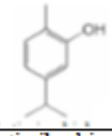
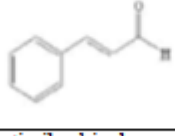
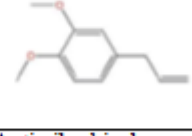
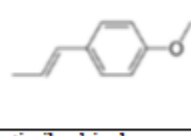
### **2.2.3. Farmakolojik ve terapik etkilerine göre**

Farmakolojik etkilerine göre esansiyel yağlar; antiromatizmal, antitussif, diüretik, antienflamatuar, dezenfektan vb. gibi gruplandırmaya tabi tutulurlar (Ali ve Blunden, 2003; Lahlou, 2004; Lee ve ark., 2004; Tipu ve ark., 2006; Başer ve ark., 2013)

## **2.3. Esansiyel Yağların Etkileri**

Bir çok aromatik bitki; tohum, meyve, yaprak veya köklerinde bulunan aktif kimyasal bileşikler nedeniyle, farklı etki şekillerinden dolayı, çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bu bitkilerin hayvan besleme bilimi açısından iştah açıcı ve sindirimi stimüle edici özellikleri yanında antiseptik etkileri de büyük önem taşımaktadır. Etken maddelerine göre etkileri değişmekle birlikte pek çok esansiyel yağ; antimikrobiyal, karminatif, koloretik, sedatif, diüretik, antispazmodik etkilere sahiptir (Maksimovic ve ark., 2005). Tüm uçucu yağlar IgG ve IgA üretimini artırmak suretiyle, bağışıklık sistemini kuvvetlendirmektedir (Çelik, 2007). Kompozisyonlarındaki varyasyon nedeniyle esansiyel yağların biyolojik etkileri de bir o kadar çeşitlidir. Bazı esansiyel yağların biyolojik aktivitesi ve kimyasal özellikleri Tablo 1.'de belirtilmiştir.

**Tablo 1. Karvakrol, sinamaldehit, öjenol ve anetol esansiyel yağlarının kimyasal özellikleri (Lee ve ark., 2004).**

	Karvakrol	Sinamaldehit	Ojenol	Anetol
Molekül ağırlığı	150 C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	132 C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O	164 C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	148 C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O
Simonim	2-metil-5-(1-metiletil) fenol	3-fenil-2-propenal	4-allyl-2-metoksifenol	1-metoksi-4-(1-propenil) benzen
İçinde bulunduğu bitki	Kekik ( <i>Lamiaceae</i> )	Tarçım ( <i>Lauraceae</i> )	Karanfil ( <i>Eugenia aromaticum</i> )	Anason ( <i>Pimpinella anisum</i> )
Görünüş	Renksizden soluk sarıya değişen, sıvı	Hafif sarımsak, sıvı	Açık sarıdan soluk sarıya değişen, sıvı	Katı
Koku	Timol benzeri koku	Tarçım kokusu	Karanfil kokusu	Anason kokusu
Kaynama nok.	237	246	256	234
Dansite, g/mL	0,976	1,048	1,060	0,998
LD <sub>50</sub>	810 mg/kg, rat, oral	2220 mg/kg, rat, oral	1930 mg/kg, rat, oral	2090 mg/kg, rat, oral
Stabilite	İyi	Zayıf	İyi	İyi
Yapı				
Biyolojik aktivitesi	Antimikrobiyal Antienflamatuar Antimelanomik Antioksidan Gaz giderici Tat verici	Antimikrobiyal Antienflamatuar Antispazmatik Antiürez Kanser koruyucu Tat verici Hiperglisemik	Antimikrobiyal Antienflamatuar Antioksidan Antifungal Tat verici	Antimikrobiyal Antienflamatuar Antifungal Antelmantik Tat verici

### 2.3.1. Antimikrobiyal etkileri

Aromatik bitkilerin uçucu yağlarının antimikrobiyal etkileri çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Çeşitli bitki ekstraktları; *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacillus*, *Clostridium* ve *Mycobacterium*'ları kapsayan çok geniş bir spektrumda Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterir (Hammer ve ark., 1999; Dorman ve Deans, 2000; Wong ve ark., 2008). Örneğin; fesleğen, defne, karanfil, kekik ve biberiye uçucu yağının *L. monocytogenes* ve diğer patojenlere karşı bakterisid bir etki gösterdiği (O'gara ve ark., 2000), nane, rezene, kimyon ve defne uçucu yağlarının *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *B. Subtilis*'i engellediği belirtilmiştir (Akgül ve Kıvanç, 1989). Nane yağı *Saccharomyces cerevisiae*'nin iki suşuna karşı etkili olduğu, biberiye yağı bakterilere (*Escherichia coli* ve *Staphylococcus epidermitis*) karşı zayıf bir etki gösterirken bazı mantar suşlarına (*Saccharomyces cerevisiae* 0425 52C ve 0425 delta/1) daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir (Schelz ve ark., 2006). Kekik

yağı, hücre organelleri, hücre membranı ve hücre duvarını bozarak *Aspergillus niger*'e karşı inhibitör bir etki göstermiştir (Rasooli ve ark., 2006). Ayrıca çörek otu ile beslenen ratlarda *L. monocytogenes*'e karşı etki sağlandığı bildirilmiştir (Kanter ve ark., 2004).

Ertaş ve ark. (2005)'nin yaptığı çalışmada kekikte bulunan timol ve karvakrol'ün sindirim sistemindeki patojenlere karşı etkin olduğu bildirilmiştir. Süt ineklerinde esansiyel yağ karışımının rumendeki deaminasyon oranını önemli derecede ( $P<0.05$ ) engellediği, rumen protozoa ve mantarlarına karşı etkili olmadığı bildirilmiştir. Bitkisel ekstraktlarla bazı rumen mikroorganizmalarının baskı altına alınarak, rumen fermentasyonunun sağlanabileceği de belirtilmiştir (McIntosh ve ark., 2003).

*Nigella sativa* yağının fenol fraksiyonlarının anti bakteriyel etkisi Topozada ve ark. (1965) tarafından bildirilmiştir. Timohidrokinon, gram pozitif bakterilere karşı oldukça yüksek düzeyde etki gösterir (El-Fataty, 1975). Konsantrasyona bağlı olarak gram pozitif bakterilerde (*S.aures*) ve gram negatif bakterilerde (*Pseudomonas aerogenosa* ve *E. Coli*) inhibisyon bildirilmiştir. Ayrıca streptomisin ve gentamisin ile sinerjik etki; spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, nalidiksik asit, ampisilin, linkomisin ve ko-trimoksazol ile de additif etki göstermektedir (Hanafi ve Hatem, 1991). Ek olarak; ekstrakt, patojen maya olan *Candida albicans*'a karşı doza bağımlı bir inhibisyon göstermiştir. *N. Sativa*'nın ham ekstraktları, gram pozitif ve gram negatif bakterileri içeren çoklu biçimde antibiyotiğe direnç kazanmış bakterilerin üzerinde umut verici bir etki göstermiştir (Morsi, 2000). Tohumların sulu ekstraktları ise in vivo olarak sıçanlarda kandidiyazise karşı antifungal etki göstermiştir (Khan ve ark., 2003).

Bu yağların antimikrobiyel etkinlerinde lipolitik özellikleri (Conner, 1993) ve kimyasal yapılarının (Farag ve ark., 1989a; 1989b) rol oynadığı düşünülmektedir.

Bitki ekstraktlarının içerisinde çok sayıda farklı kimyasal bileşenin olduğu bilindiğinden dolayı; ekstraktların antimikrobiyel etkisinin varlığı çok şaşırtıcı olmamıştır. Bitki ekstraktlarının hidrofobiklik özelliği, bu maddelerin bakteri hücre duvarından ve membranlarından girebilmesini, yapılarını bozabilmesini ve membranları daha geçirgen hale getirebilmesini sağlamaktadır (Knobloch ve ark.,



1989; Burt, 2004; Xu ve ark., 2008). Membranların geçirgenliğinin artması; kritik hücre içi materyallerin dışarıya sızmasına ve bunun sonucunda da hücre ölümüne sebep olmaktadır (Juven ve ark., 1994; Helander ve ark., 1998; Carson ve ark., 2002). Bunların yanında fonksiyonel grupların varlığı (Farag ve ark., 1989a) ve aromatiklik (Bowles ve Miller, 1993) gibi yapısal özellikler de bu ekstraktların antimikrobiyel aktivitesinden sorumludur. Yüksek bir fenolik bileşen yüzdesine sahip karvakrol, öjenol ve timol gibi bitki ekstraktları çoğunlukla en güçlü antimikrobiyel etkiye sahip olan ekstraktlardır (Farag ve ark., 1989a; Dorman ve Deans, 2000; Lambert ve ark., 2001). Fenoliklerin genelde sitoplazmik membranları dağıttığı; proton itici gücü, elektron akışı ve aktif transportu sekteye uğrattığı; hücre bileşenlerini koagüle ettiği düşünülür (Helander ve ark., 1998; Dorman ve Deans, 2000; Burt, 2004). Ayrıca bitki ekstraktları bakterilerin enzim sistemlerini baskılamak yoluyla antimikrobiyal bir aktivite de gösterir. Ankri ve Mireman (1999), sarımsağın ana bileşeni olan allisinin mikroorganizmalardaki bazı enzimlerin tiyol grupları ile hızla reaksiyona girdiğini ve bunun akabinde de bunların enzimatik aktivitelerini bozduğunu bildirmiştir. Tiyol bağlantılı enzimatik sistemlerin inhibisyonu, mikropların virulansını bloklayabilir ve hatta mikroorganizmalar için letal etki gösterebilir. Son olarak karvakrolün ise *E.coli* O157:H7 bakterileri üzerine yapılan bir çalışmada; intestinal hücre membranlarına bakteriyel adezyon gerçekleşmesinde önemli bir rolü olan flagellaların gelişiminin karvakrol tarafından engellendiği bildirilmiştir (Burt ve ark., 2007).

Bir kısım bakteriler besin maddesi açısından zengin besi yerlerinde serbest halde yüzen hücreler şeklindedir. Doğal hayatta tüm bakterilerin %99'dan fazlasının biyofilm formasyonunda olduğu bilinmektedir (Costerton ve ark., 1987). Bakteriler biyofilm formunda olduğunda; besin maddeleri ve oksijen dalgalanmaları, pH değişimleri ve antibiyotik etkileri gibi çevresel birçok zararlı etkiye karşı daha dayanıklı hale gelir. Oportunist patojen olan *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların kronik doğaları biyofilm tabakasından kaynaklanmaktadır. Çünkü bu bakteriler konakçının savunma sistemleri ile antibiyotiklerin öldürücü gücünden bu biyofilm sayesinde korunur (Whiteley ve ark., 2001). Bakteri biyofilmleri antimikrobiyel ajanlara daha dayanıklı olmasına karşın; bitki kökenli antimikrobiyeller üzerinde yapılan çalışmaların çoğunluğu planktonik (serbest) formlar üzerine yoğunlaşmıştır (Cox ve Balick, 1994). Varposhti ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada antimikrobiyeletkileri bilinen Yar Karanfili (*Dianthus*

*orientalis*), Mercanköşk (*Origanum majorana*) ve Yer Somunu (*Cyclamen coum*) ekstraktları ile Şiraz Kekiği (*Zataria multiflora*) esansiyel yağını bakteri biyofilmi üzerine uygulamıştır. Sonuç olarak ise bu bitki ekstraktlarının biyofilmin zayıflatılması açısından yararlı olacağı ve mevcut antibakteriyel uygulamanın gücünü artıracaklarını belirlemiştir (Varposhti ve ark., 2013).

Antibakteriyel etkilerinin yanında bitki ekstraktları ve bunların bileşenleri; antifungal (Pinto ve ark., 2006; Abed, 2007), antiparaziter (Pandey ve ark., 2000; Pessoa ve ark., 2002; Moon ve ark., 2006), antiviral (Bishop, 1995; Garozzo ve ark., 2009) ve antitoksijenik (Ultee ve Smid, 2001) özellikler de gösterir.

### **2.3.2. Doğrudan hastalıklarda terapötik etkileri**

Rezene uçucu yağının, üst solunum yolları akıntılarında, spazmolitik etkisi nedeniyle pediatrik kolitlerde ve bazı solunum sistemi hastalıklarında kullanıldığı belirtilmiştir (Dağoğlu ve ark., 2004).

Büyükbaş hayvanların tırnak yaralarının iyileştirilmesinde; 100 ml zeytin yağında çözülmüş 10 damla papatya yağı, 15 damla kekik yağı ve 5 damla oğulotu yağı karışımı ile sıcak kompres yapılmasının fayda sağlayacağı kaydedilmiştir (Başer, 2008).

Solucan otu çiçek ve yaprakları sıvı ekstraktı genç atlarda *Ascaris*'in elimine edilmesinde kullanılmaktadır. Atları bir gün aç bıraktıktan sonra 2 gün üst üste 0,5 ml/kg Ca miktarında 2 doz uygulanmasının %100 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (Yarsan, 2008). Atları sakinleştirmek için yemlerine papatya yağı katılabileceği, at yaralarının tedavisinde ayvadana yağı; kaşıntılarında ise tıbbi nane yağı kullanılabilceği bildirilmiştir. Aynı zamanda cildin yangılı hallerinde papatya veya ayvadana yağları dıştan sürülerek, mentol böcek kovucu olarak, losyon halinde kaşıntıyı gidermek ve bacakları serinletmek amacıyla uygulanabileceği belirtilmiştir (Başer, 2008). Ev hayvanlarında kulak ağrısı rahatsızlıklarında; bir tatlı kaşığı üzüm çekirdeği yağı veya zeytin yağında çözülmüş birer damla lavanta, papatya ve çay ağacı yağının damlatılarak iyi sonuç alınabileceği belirtilmiştir (Başer, 2008).

Ayrıca son dönemde yapılan bir tez çalışmasında kedilerde kulak uyuzu (*Otodectes cynotis*) sağaltımında ozonlanmış zeytinyağı, mercanköşk yağı ve sarımsak yağının kullanılmasının klasik sağaltıma alternatif oluşturabilecek olumlu sonuçları bildirilmiştir (Altınok Yipel, 2014).

Çördük otu esansiyel yağının arıların *Varroa destructor* paraziti ile mücadelede uzun süreli kullanımında umut verici ekolojik bir araç olduğu, kış döneminde kullanıldığında arı kolonilerinde *Varroa*'ların populasyon artışını % 80.08 oranında azalttığı belirtilmiştir (Nentchev, 2003).

Çörek otu yağı içeren yemle beslenen ratların romatoid artrit oluşumunun engellendiği (Tekeoğlu ve ark., 2007) belirtilmiştir. Ayrıca diabetik ratlarda çörek otu kullanımının, pankreasın beta hücrelerinin bütünlüğünü koruduğu (Kanter ve ark., 2004) bildirilmiştir. N. Sativa sulu ekstraktı, unilateral nefrektomi yapılmış ratlarda gentamisinind indüklediği nefrotoksisiteye karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır (Mohammed ve ark., 1996). N. Sativa ekstraktı; doksorubisinle indüklenmiş nefropatiden kaynaklanan fosfatüri, glikozüri; serum kreatinin, üre, renal glutatyon düşüşü ve lipit peroksit birikimi bozukluklarını iyi yönde etkilemiştir (Badary ve ark., 2001). Ratlarda asetik asit ile indüklenmiş kolitis vakalarında düşük dozda timokinonun (5 mg/kg) kısmi koruma sağladığı; buna karşın yüksek dozda uygulanmasının da (10 mg/kg) tam bir koruma sağladığı görülmüştür. Koruyucu etkisinin muhtemel mekanizması kısmen bu tohumun antioksidan aktivitesiyle ilgili olabilir (35).

Balıklarda *Hexamita inflata* parazitine karşı ne karşı lavanta yağı, balıklarda görülen enfeksiyonlara karşı ise kekik yağının etkili olduğu belirtilmiştir (Başer, 2008).

### **2.3.3. Antioksidan etkileri**

Entansif yetiştirme sistemlerindeki hayvanlar; protein, lipit ve DNA hasarları ile sonuçlanabilen oksidatif strese sıklıkla maruz kalabilmektedir (McCall ve Frei, 1999). Antioksidanların rolleri; serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılması, lipit peroksidasyon ile diğer serbest radikal kökenli süreçlerin inhibe edilmesi, serbest

radikallerden kaynaklanan oksidatif hasarlardan hayvanları koruma şeklinde sıralanabilir. Kekik, dağ kekiği, karanfil, biber, lavanta ve fesleğenden elde edilen ekstraktların antioksidatif özellikleri birçok in vitro çalışma ile ortaya konmuştur (Economou ve ark., 1991; Gülçin ve ark., 2004; Oboh ve ark., 2007).

Reaktif oksijen çeşitleri (ROS), serbest radikaldır ve oksijen derivatları canlı hücrelerin normal aktivitelerinin yanında lipid metabolizması sırasında da üretilir. Anormal düzeylere ulaştığında ise hücre için zararlı etkiler doğurabilir ve fizyolojik mekanizmaları bozabilir. Bundan dolayı da hayvan sağlığına olumsuz etkileri olabilir. ROS üretimi hayvanlarda antioksidan savunma mekanizmaları vasıtasıyla düzenlenir. Homeostazis durumunda; ROS (pro-oksidan) üretimi ile antioksidan mekanizmalar arasında bir denge mevcuttur. Oksidatif stres, pro-oksidanların lehinde bir dengesizlik oluşması ile karakterizedir ve bu durum dokularda lipid peroksidasyonu oranı ile hücre hasarı oranlarının daha yüksek olmasını indükler (Bello ve ark., 2000). Ayrıca zaman içerisinde hayvanların ROS mekanizmalarını patojenlere direnç göstermek için toksik olarak kullanmak üzerine evrimleştikleri de bilinmektedir (Rodriguez ve Redman, 2005).

Etlik piliç yemine 500 mg/kg adaçayı veya biberiye ekstraktı ilave edilmesinin, uzun süre depolanan (4 ay) göğüs ve but etlerinde lipid oksidasyonunu önemli düzeyde azalttığı belirtilmiştir (Lopez-Bote ve ark., 1998).

Esansiyel yağların ve özellikle de kekik yağının bileşimindeki timol'ün yumurta sarısına geçerek antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Bozkurt, 2005). Ayrıca diyabetik ratlarda çörek otu yağı antioksidan etki gösterir (İlhan ve ark., 2005, Nair ve ark., 2005).

Nigella sativa'nın timokinon ve seçilmiş yağlarının, öküz beyni fosfolipitlerinin lipozomlarında enzimatik olmayan peroksidasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (Houghto ve ark., 1995). N. sativa ekstraktları ve timokinon, anti-kanser ilaçlar ve bazı toksinler tarafından indüklenen hematolojik, hepatik, renal ve diğer toksisitelere karşı koruyucu etki gösterir ve bir antioksidan şeklinde hareket eder (Badary ve ark., 2001). Timol, timokinon ve ditimokinon; superoksit anyon radikalleri, hidroksil radikalleri ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen derivatlarının oluştuğu reaksiyonlar sonucu temizleyici bir etki yaparak serbest radikallerden

arınma rolü üstlenir (Kruk ve ark., 2005). N. sativa yağı, diyabetik tavşanlarda lipit peroksidasyondan korunma ve antioksidan sistemi teşvik etme etkisi gösterir (Meral ve ark., 2001).

Çörek otu taneleri, ratlarda metilnitrozoüre ile indüklenmiş oksidatif stres, yangısal yanıt ve karsinogeneze karşı %80 koruma sağlar (Mabrouk ve ark., 2002). Karbon tetraklorür uygulanan ratlarda lipit peroksidasyonu ve karaciğer enzimi seviyelerini düşürerek; antioksidan savunma sistemi aktivitesini artırır (Kanter ve ark., 2003). N. sativa, antioksidan özelliğinden dolayı siklosporinin nefrotoksik yan etkisini ortadan kaldırır (Uz ve ark., 2008).

Bunların yanında; bazı bitki ekstraktlarının antioksidan özelliklerini bildiren in vivo çalışmalar da mevcuttur. Slamenova ve ark. (2008), içme sularına karvakrol ilave edilen hayvanlardan taze olarak izole edilen hepatositler ile testis hücrelerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen DNA lezyonlarının düzeyinde düşüş belirlemiştir. Bu durum muhtemelen bu hayvanların karaciğer ve testis hücrelerinde antioksidan aktivitenin artması ile ilgilidir. Botsoglou ve ark. (2002), rasyona kekik yağı ilavesi sonucunda broyler etlerindeki antioksidatif kapasitenin arttığını göstermiştir.

Bitki ekstraktlarının total fenol içeriği ile LDL oksidasyonu arasındaki güçlü korelasyon; bitki ekstraktlarının yüksek antioksidan kapasitelerinin bu materyallerin kimyasal kompozisyonları ile bir ilgisi olduğunu göstermektedir (Teissedre ve Waterhouse, 2000). Timol, karvakrol ve diğer bitki ekstraktlarında bulunan fenolik OH gruplarının varlığı; lipit oksidasyonunun ilk basamağında üretilen peroksit radikallerine hidrojen verici olarak işlev görür; böylelikle de hidroksil peroksit oluşumunu geciktirir (Faray ve ark., 1989a; Djeridane ve ark., 2006).

#### **2.3.4. Verim artırıcı etkileri**

Organik asit karışımı ve esansiyel yağ karışımının (kekik, defne, rezene, adaçayı, mersin yaprağı ve portakal kabuğu yağları) tek başına veya kombine edilerek yeme karıştırılmasının, etlik piliçlerin 21. ve 42. günlerdeki canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranını kontrol grubuna kıyasla önemli derecede iyileştirdiği bildirilmiştir (Bozkurt ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda (Alçiçek, 2003; 2004)

rasyona 48 mg/kg düzeyinde ilave edilen 6 farklı bitkiden oluşan esansiyel yağ karışımının (kekik, defne, adaçayı, mersin yaprağı, rezene ve turunçgil kabuk yağları) etlik piliçlerde canlı ağırlık artışı, yemden yararlanma oranı ve karkas randımanı bakımından önemli derecede farklılıklar oluşturduğu bildirilmiştir.

Ertaş ve ark. (2005)' nin yaptığı çalışmada kekikte bulunan timol ve karvakrol'ün sindirim uyarıcı etkisi ile canlı ağırlık kazancı sağladığı, yemden yararlanmayı iyileştirdiği gözlenmiştir. Anason yağı ilave edilmiş (400 ppm) rasyonlarla beslenen etlik piliçlerde; canlı ağırlık artışı ve karkas randımanında olumlu etkiler sağlandığı ortaya konulmuştur (Şimşek ve ark., 2007). Laktasyonun erken dönemlerindeki sığır rasyonlarına nane ilavesinin (% 5) KM tüketimini etkilemediği, ancak yem tüketim süresini (dakika/kg KM) artırdığı ( $P<0.05$ ) ve ruminal pH'yı azaltıcı ( $P<0.05$ ) etki gösterdiği belirlenmiştir. Süt yağı içeriği nane ilave edilen gruplarda düşük bulunmuş, ancak süt kompozisyonu ve süt üretimi bakımından gruplar arasında istatistiki farklılık ( $P>0.05$ ) görülmemiştir (Hosoda ve ark., 2006).

### **2.3.5. Antienflamatuar etkileri**

Birçok in vitro çalışma bitki ekstraktlarının antienflamatuar etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Aggarwal ve Shishodia, 2004; Lang ve ark., 2004; Tung ve ark., 2008). Tablo 3.'te antienflamatuar etki gösteren bazı bitki ekstraktları ve bunların ana bileşenleri gösterilmiştir. Yangısal hastalıkların gelişimlerinde rol oynayan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi birçok yangı mediatörü mevcuttur (Dinarello, 2000). Dung ve ark. (2009), *C. operculatus* filizlerinden elde edilen esansiyel yağın; TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  ekspresyonu ve lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş RAW 264.7 hücreleri tarafından yapılan sekresyonu inhibe etmesi sebebiyle potansiyel antienflamatuar etkisini bildirmiştir. Hart ve ark. (2000) ile Lang ve ark. (2004) öjenol, çay çiçeği yağı ve sarımsak ekstraktının hem TNF- $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  sekresyonunu inhibe edebileceğini bildirmiştir. Bağışıklıkta önemli olan bir diğer molekül de nitrik oksittir (NO) ve bu molekül nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi vasıtasıyla temel olarak makrofajlar tarafından üretilir (MacMicking ve ark., 1997). Yüksek NO konsantrasyonu yangısal hastalıklar ile ilgilidir. Li ve ark. (2006) ile Tung ve ark. (2008) tarafından yapılan daha önceki çalışmalarda sinamaldehit ile öjenolün NO salınımını baskılayabildiği

ve LPS uygulanmış fare makrofajlarında NOS ekspresyonunu da baskıladığı görülmüştür. Bunun yanında Kim ve ark. (2003), Li ve ark. (2006) ile Landa ve ark. (2009) karvakrol, öjenol ve sinnamaldehitin LPS ile stimüle edilmiş fare makrofaj hücrelerindeki siklooksijenaz-2 (COX-2) gen ekspresyonunu baskıladığını gözlemlemiştir. COX-2, yangı ve karsinogenezi de içeren çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynayan prostaglandinlerin üretiminden sorumludur. Diğer yandan Lang ve ark. (2004) sarımsaktan elde edilen allisinin, yangı oluşan dokuya doğru lökositlerin hareket etme mekanizmalarından sorumlu yangı mediatörleri olan çeşitli kemokinlerin, IL-8'in, protein 10kDa ile indüklenmiş gamma interferonun (IP-10) ve gamma interferon tarafından indüklenen monokinlerin intestinal epitel hücrelerinden sekresyonunu engellediğini bildirmiştir.

Bitki ekstraktlarının antienflamatuar etki şekilleri hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak bulgular bu etkilerin en azından bir parçasının NF- $\kappa$ B yolağının bloke edilmesi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu faktör, immün yanıt ve yangısal yanıtta rol oynayan çeşitli genlerin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar (Xie ve ark., 1994). Dinlenen hücrelerde NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B olarak isimlendirilen inhibitör bir proteinle bağlı halde sitoplazma içerisinde inaktif pozisyonda bekler. Aktivasyon halinde ise I $\kappa$ B fosforilasyona ve degradasyona uğrar, NF- $\kappa$ B ise çekirdek içerisine transloke olur, burada DNA'ya bağlanır ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile iNOS'leri içeren çeşitli genlerin transkripsiyonunu aktive eder (Rice ve Ernst, 1993; Hiscott ve ark., 1993; Ghosh ve ark., 1998). Jobin ve ark. (1999), kurkuminin sitokinle indüklenmiş NF- $\kappa$ B DNA bağlanma aktivitesini, RelA nükleer translokasyonunu, I $\kappa$ B $\alpha$  degradasyonunu, I $\kappa$ B serine 32 fosforilasyonunu, I $\kappa$ B kinaz aktivitesini (IKK) bloke edebileceğini bildirmiştir ki tüm bunlar NF- $\kappa$ B sinyal yolağını şekillendirir. Choi ve ark. (2007) da sinnamaldehit ve öjenol tarafından p50 ve p65 translokasyonunun, ERK 1/2 ile p38 kinaz fosforilasyonunun, I- $\kappa$ B $\alpha$  degradasyonunun blokaja uğratıldığını bildirmiştir. Aggarwal ve Shishodia (2004) tarafından yapılan mini bir derlemede de baharatlardan elde edilmiş fitokimyasalların büyük bir kısmının terapötik etkileri olabileceği ve bunun da muhtemelen NF- $\kappa$ B aktivasyon yolağının baskılanması yoluyla şekillendiğini bildirmiştir.

### 2.3.6. Immun sistem üzerine etkileri

Şimşek ve ark. (2007)' nin yaptığı bir çalışmada esansiyel yağ karışımının (kekik, karanfil ve anason) etlik piliçlerde; canlı ağırlık artışı, karkas randımanı ve etlerin duyuşsal özellikleri üzerine olumlu yönde belirgin bir etkisi olmasa da, kötü çevre şartları ve dengesiz beslenme durumlarında immun sistem üzerine olumlu etkilerinin belirgin bir şekilde ortaya çıkabileceğini belirtilmiştir. Başer (2008), kekik yağı içeren uçucu yağ formüllerinin katıldığı yemlerin piliçlerde immun sistemi geliştirerek mortalite oranını azalttığını ortaya koymuştur.

Yüksek sıcaklık stresi altında immun sistemi risklere açık hale getirilen etlik civcivlerde yapılan çalışmada çörek otu yağının bu riskin etkilerini azaltmada yardımcı olduğu ve immun sistem üzerine olumlu etkiler sağladığı görülmüştür (Çelik ve ark., 2007). Ayrıca Japon bildircinlarında yapılan bir başka çalışmada (Parlat ve ark., 2005); aflatoksin içeren rasyona kekik uçucu yağının (% 0.1) ilave edilmesi ile immun sistemin geliştirildiği ve bunun sonucunda da aflatoksine bağlı bir canlı ağırlık ve yem tüketimi azalması olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çörek otu yağının Listeriosis enfeksiyonunda ratlarda bağışıklığı arttırdığı ortaya konmuştur (El-Dakhkhany ve ark., 2000). Mitsch ve ark. (2004); bitki ekstraktlarının broylerde nekrotik enteritise sebep olan *Clostridium perfringens* enfeksiyonlarına yakalanma düzeyini düşürdüğünü bildirmiştir. McElroy ve ark. (1994) rasyona kapsaisin ilavelerinin (5 ppm, 20 ppm ve 36 ppm); büyümekte olan etçi piliçlerde ve yumurtacı tavuklarda büyüme üzerinde herhangi bir zararlı etkileri olmaksızın *S. enteritidis* kolonizasyon ve organ invazyonuna karşı direnci arttırdığını bildirmiştir. Bakteriyel enfeksiyon veya kolonizasyonda düşüş; bitki ekstraktı ile beslenen broylerde ince bağırsaklarında müsin salgısının artması ve mukusun kalın bir tabaka oluşturması ile açıklanabilir (Jamroz ve ark., 2006). Diğer yandan bitki ekstraktları bulunan rasyonlarla beslenen broylerde lokal doğal bağışıklığın da iyileşmesi bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha yüksek koruyucu immuniteye neden olabilir (Lee ve ark., 2010). Bununla birlikte bu ekstraktların etki mekanizmalarına dair sistemik ve kapsamlı bir açıklama hala mevcut değildir. Kim ve ark. (2010), mikro düzeydeki gözlemlerinde oral olarak karvakrol, sinamaldehit veya kapsikum verildikten sonra intestinal intraepitelyal lenfositlerin gen ekspresyonlarını incelemiştir. Araştırmacılar bu ilavelerin önemli genlerin ekspresyonunu değiştirerek konakçı immunitesi, protein metabolizması ile fizyolojisini değiştirdiğini bildirmiştir.



Domuzlarda yapılan çalışmalarda süttten kesim stresi sırasında rasyona kekik yağı ilavesinin immun sistemi destekleyerek strese bağı immun-supresyon etkilerini ortadan kaldırmıştır (Tsinas ve ark., 1998). Frankic ve ark. (2010), domuzlara bitki ekstraktı takviyesinin lenfositlerde DNA hasarını düşürdüğünü göstermiştir. Bu durum da rasyon ile indüklenen oksidatif strese maruz kalan hayvanların immun sistemleri üzerinde, bitki ekstraktlarının potansiyel faydalı etkilerini göstermiştir. Sads ve Bilkei (2003) tarafından yapılan bir başka çalışmada da 1000 ppm kekik katkısı ile beslenen süttten kesim domuzlarda ilave yapılmayan gruptaki hayvanlara göre daha düşük hastalık insidensi tespit edilmiştir. Michiels ve ark. (2010) da 500 ppm karvakrol ve timol ilavesi yapılan hayvanların ince bağırsak distalindeki intra-epitelyal lenfosit sayısında düşüş olduğunu bildirmiştir. Büyüme geriliği ve düşük ağırlık gibi problemlere sahip büyüme dönemi-bitirme dönemi domuzları ile yapılan bir çalışmada da 60 g/kg karvakrol ve 55 g/kg timol içeren ticari kekik kaynakları 300 ppm düzeyinde katılmış ve mortaliteyi de düşürmüştür (Walter ve Bilkei, 2004).

Genellikle esansiyel yağlar immun sisteme olumlu etkiler yapsalar da bunun yanında çoklu doymamış yağ asitleri, immun sistem fonksiyonlarının baskılanmasına neden olur. Bu sebepten dolayı n-3 çoklu doymamış yağ asitleri, yangısal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Çeşitli immun fonksiyonların inhibisyonu, sağlık üzerine yararlı etkiler gösterse de bu durum enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı (viruslar, bakteriler, mantarlar ve parazitler) immun korumada önemli düzeyde bir düşüşe sebebiyet verir. Immünütrisyonda zeytinyağının etkisi üzerine gerekli ilgi gösterilmemiştir. Akdeniz tipi diyetlerin etken ana bileşenlerinden olan zeytinyağı, çeşitli immun fonksiyonların düzenlenmesini sağlar ve de enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı konakçı immun direncini düşürmez. zeytinyağı, otoimmun hastalıklara sahip hastalarda tipik yangısal reaksiyonların azalmasını teşvik ederken patojen ajanlara karşı oluşan hassasiyeti artırmaz. Lipid emülsiyonlar içerisinde zeytinyağı uygulamasının başta immun sistem açısından sıkıntılı hastalarda immun sisteme olmak üzere genel sağlığa da yararlı etkileri kanıtlanabilir. Bundan dolayı bu durum klinik beslemede önemli bir yere sahip olabilir (Espana, 2010).

Yetişkin insanlarda günde iki kez birer gram N. sativa uygulaması; T hepler (T4) hücresi/ T suppressor hücresi (T8) oranını %72 artırarak ve natural killer hücre

aktivitesini de geliştirerek immun fonksiyonlara olumlu etki yapar. Bununla birlikte; Ig düzeyinde de (IgA, IgG ve IgM) azalma şekillendirir (Omar ve ark., 1999). Allojenik hücrelerle kültürü yapılan veya hiçbir stimülatör katılmadan kültürü yapılan insan lenfositlerinde, N. sativa uygulaması sitokin, interleukin-3 ve TNF-alfa üretimini artırır. Ayrıca IL-1-beta artışı da şekillenir ki bu durum N. sativa'nın makrofajlar üzerine de bir etkisinin var olduğunu gösterir (Haq ve ark., 1995). Karışık lenfosit kültürlerinde, tam N. sativa tohumları ve bunların saflaştırılmış proteinleri stimülatör etki göstermenin yanında donör ile kullanılan doza bağımlı olarak baskılayıcı etki de göstermiştir (Haq ve ark., 1999). N. sativa etil asetat kromatografik ekstraktı, hücrel immun yanıtı stimüle eder (Swamy ve Tan). Nigella yağının bazı karaciğer toksisitesi modellerinde karaciğer koruyucu etkisi de belirlenmiştir. Schistosoma mansoni ile enfekte sıçanlarda yağ, kısmen ALT, GGT ve ALP düzeylerinin yanında serum albumin içeriğini de başarıyla iyiye doğru götürmüştür. Bundan dolayı; N. Sativa yağı Schistosoma mansoni enfeksiyonlarının neden olduğu bozukluklara karşı önemli bir role sahiptir. Bu durum da kısmen konakçı immun sisteminin uyarılması ve tohumun kendi özelliğinden kaynaklanan antioksidan etkisi ile ilgili olabilir (Mahmoud ve ark., 2002).

N. sativa'dan ekstrakte edilen ve izole edilen alfa-hedrin (saponin), fare makrofajlarında nitrik oksit sentez gen ekspresyonunu upregule ederek nitrik oksit salınımını stimüle edici bir özelliğe sahiptir (Jeong ve Choi, 2002).

Bitki yağı ekstraktları uzun yıllar hem insan hem de hayvan hekimliğinde gerek hastalıklardan koruyucu gerekse tedavi edici amaçla kullanılmaktadır. Günümüzde modern hayvan yetiştiriciliğinin en önemli alanlarından birisi de koruyucu hekimliktir. Bu açıdan bakıldığında mevcut immun sistemin teşvik edilerek statüsünün artırılması koruyucu hekimliğin en önemli mihenk taşlarındandır. İmmun sistemin etki kapasitesini belirlemenin en geçerli yolu da aşılama sonrası takiptir. Aşılama ile hayvanlara belli düzeyde aktif yada inaktif antijen verilir ve bu antijene karşı vücutta spesifik antikör oluşması sağlanmaya çalışılır. Bu esnada immun sistemi güçlendiren bir takım yardımcı maddeler verilirse bu etkinin gücü artmaktadır. Yapılacak bu çalışmanın amacı taylara bitki yağı ekstraktlarının aşılama öncesinde ve sonrasında verilmesinin immum sistem üzerine ekstra bir etkisinin olup olmayacağını belirlemektir.

### 3. MATERYAL VE METOT

Araştırma, Bursa ili Karacabey ilçesinde faaliyet göstermekte olan özel bir at yetiştirme çiftliğinde yürütülmüştür. Araştırma materyali olarak 12 erkek, 4 dişi olmak üzere toplam 16 tay kullanılmıştır. Gruplara ayrılan hayvanlarda cinsiyet, yaş ve vücut ağırlıkları özellikleri bakımından "sayıya orantılı tabakalı rastgele örnekleme metodu" kullanılmıştır. Buna göre her bir grup 6 erkek ve 2 dişi taydan oluşmuştur. Böylelikle belirtilen özellikler bakımından gruplar arasında farkın oluşmaması amaçlanmıştır.

Araştırma grupları aşağıdaki gibi olmuştur;

- 1) Kontrol; sadece 20 mL su içirilmiştir.
- 2) Uygulama; 0,2 ppm (1,2 mL/gün) bitki yağı ekstraktı 20 mL su ile içirilmiştir.

Araştırmaya alınan tüm taylar aynı padokta yetiştirilmiş ve aynı rasyonu tüketmiştir. Araştırmada kullanılan yağ karışımı için Oregofarm® preparatından (Farmavet International, Manisa, Türkiye)

Taylar rutin olan ilk aşılama yapılmadan 7 gün önce bahsedildiği şekilde gruplarına ayrılmış ve bahsedildiği şekilde kontrol grubuna sadece su, uygulama grubuna ise bitki yağı ekstraktı iştirilmiştir. Aşılama günü geldiğinde tüm taylar için rutin aşılama uygulanmıştır (Equilis PREQUENZA Te®, MSD Animal Health, New Jersey, ABD; Duvaxyn EHV 1,4, Zoetis, Yeni Güney Galler, Avustralya). Aşılama sonrası bitki yağı ekstraktı iştirme prosedürüne bir hafta daha devam edilmiştir. Aşılama günü 0 kabul edilerek; -7., 0., 7., 14. ve 21. günlerde jugular venadan kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri alınır alınmaz yalın kan tütünde soğuk zincir altında laboratuara ulaştırılmıştır. Laboratuarda kanlar 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Çıkarılan serum örnekleri biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -20 C<sup>0</sup> de dondurularak saklanmıştır. Alınan serum örneklerinde Tam Otomatik ELISA ölçüm cihazı yardımı ile (Chemwell 2910, Awareness Tech. Inc.®, ABD) ALT (AL021, BEN S.R.L.®, İtalya), AST (AS071, BEN S.R.L.®, İtalya), GGT (REF 80110, Biolabo SA®, Fransa), Glukoz (REF LP80209, Biolabo SA®, Fransa), Total Kolesterol (REF LP80106, Biolabo SA®, Fransa), Trigliserit (REF LP80019, Biolabo SA®, Fransa), Kan üre Azotu (BUN) (REF 80221, Biolabo SA®, Fransa), Kalsiyum (REF 80004, Biolabo SA®, Fransa), Fosfor (REF 80015, Biolabo SA®, Fransa) ve Immunoglobulin G (Ig G) (CEA544Eq, Cloud-Clone Corp., Teksas, ABD) analizleri şekillendirilmiştir.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediklerine dair bilgi edinilmesi açısından Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Normal dağılım görülmeyen parametrelere logaritmik düzeltme uygulanmıştır. Uygulama öncesi ölçülen bütün parametreler (0 nolu parametreler) modelde kovaryete olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada her bir örnekleme zamanı için bağımsız örnekleme t-testi kullanılmıştır. Zamana bağılı grup içi değışimlerin belirlenmesinde genel doğrusal model olarak tekrarlı ölçümler varyans analizi (General Linear Models Repeated Measures ANOVA) kullanılmıştır. Zamana bağılı farklılık belirlenen parametrelerde farkın hangi zaman aralığından kaynaklandığının belirlenmesinde Post Hoc ikili karşılaştırmalar kullanılmıştır. Bu aşamada güven aralığının ayarlanmasında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Önemlilik düzeyi genel olarak p<0,05 olarak

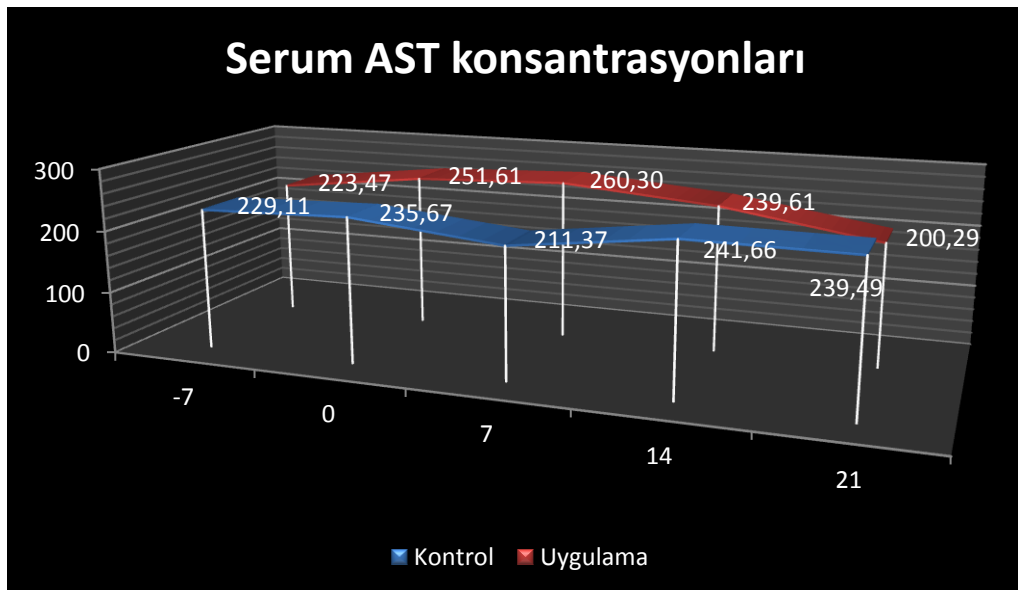
belirlenmiştir. Tablolarda değerler Ortalama  $\pm$  SEM şeklinde ifade edilmiştir. Analizlerden elde edilen verilerle ilgili tüm hesaplamalar PASW Statistics 18.0 programında yapılmıştır (PASW 18.0, SPSS inc.®, Chicago, IL).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Serum Biyokimya Parametreleri

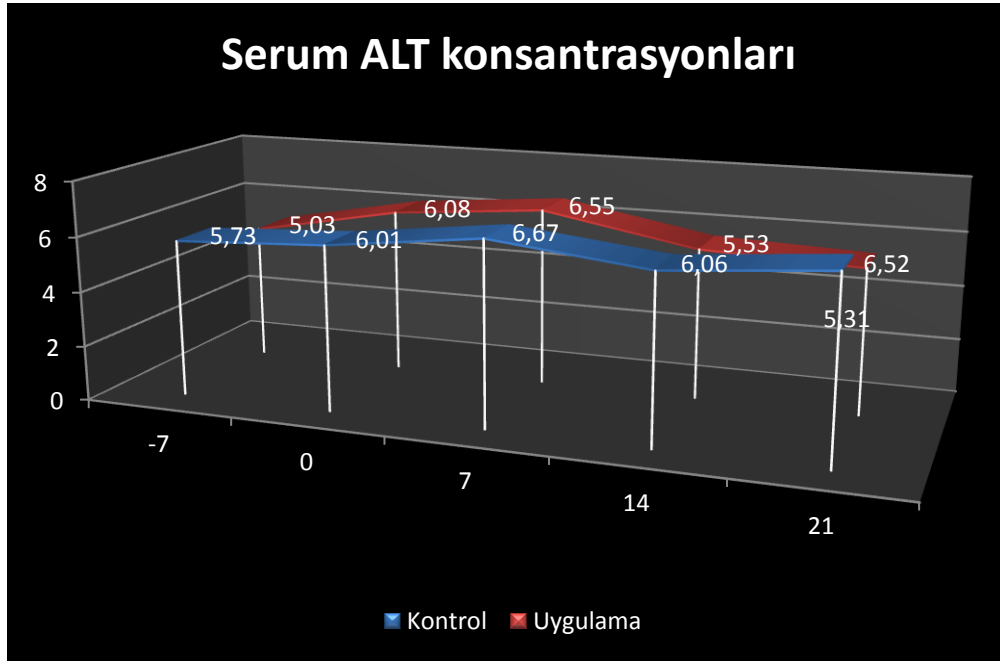
Araştırmada serum AST konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında aşılama sonrası 7. günde kontrol grubunun serum AST konsantrasyonu uygulama grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olmuştur ( $211,36 \pm 11,17$  U/L vs.  $260,30 \pm 11,98$  U/L;  $p < 0,05$ ). Diğer zaman aralıklarında gruplar arası bir farklılık görülmemiştir. Çalışma boyunca en düşük düzeye Uygulama grubunda aşılama sonrası 21. günde ( $200,29 \pm 19,05$  U/L) en yüksek düzeye ise yine Uygulama grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $260,30 \pm 11,98$  U/L) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise serum AST konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 1, Tablo 3).

Grafik 1. Serum AST Konsantrasyonları (U/L)



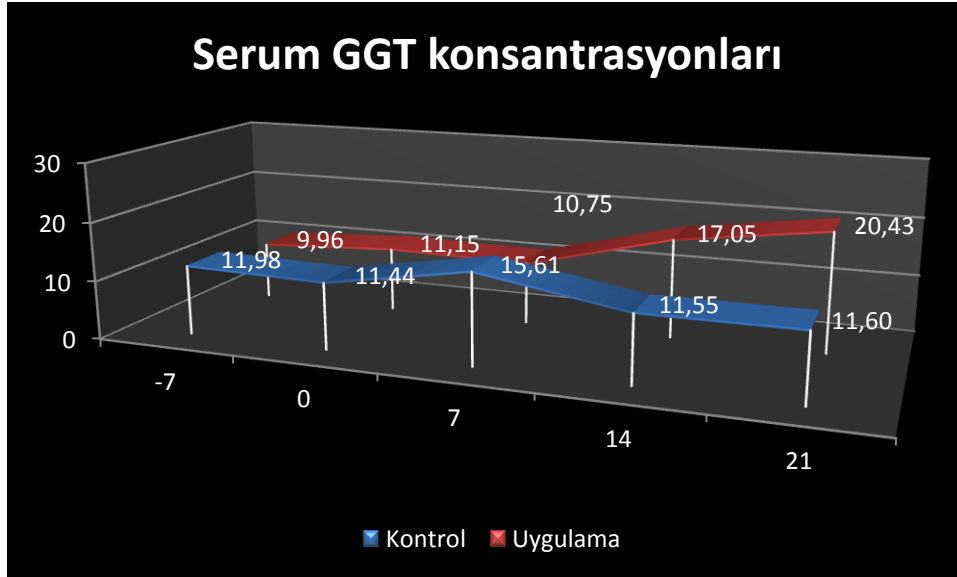
Araştırmada serum ALT konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası fark görülmemiştir. Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama günü kanında ( $5,03\pm 0,92$  U/L) en yüksek düzeye ise kontrol grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $6,68\pm 0,76$  U/L) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise serum ALT konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 2, Tablo 3).

Grafik 2. Serum ALT Konsantrasyonları (U/L)



Araştırmada serum GGT konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında sadece aşılama sonrası 21. günde uygulama grubu serum GGT konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olmuştur ( $11,60 \pm 1,15$  U/L vs.  $20,43 \pm 4,90$  U/L;  $p < 0,05$ ). Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama günü kanında ( $9,96 \pm 1,26$  U/L) en yüksek düzeye ise uygulama grubunda aşılama sonrası 21. gün kanında ( $20,43 \pm 4,90$  U/L) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise serum GGT konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 3, Tablo 3).

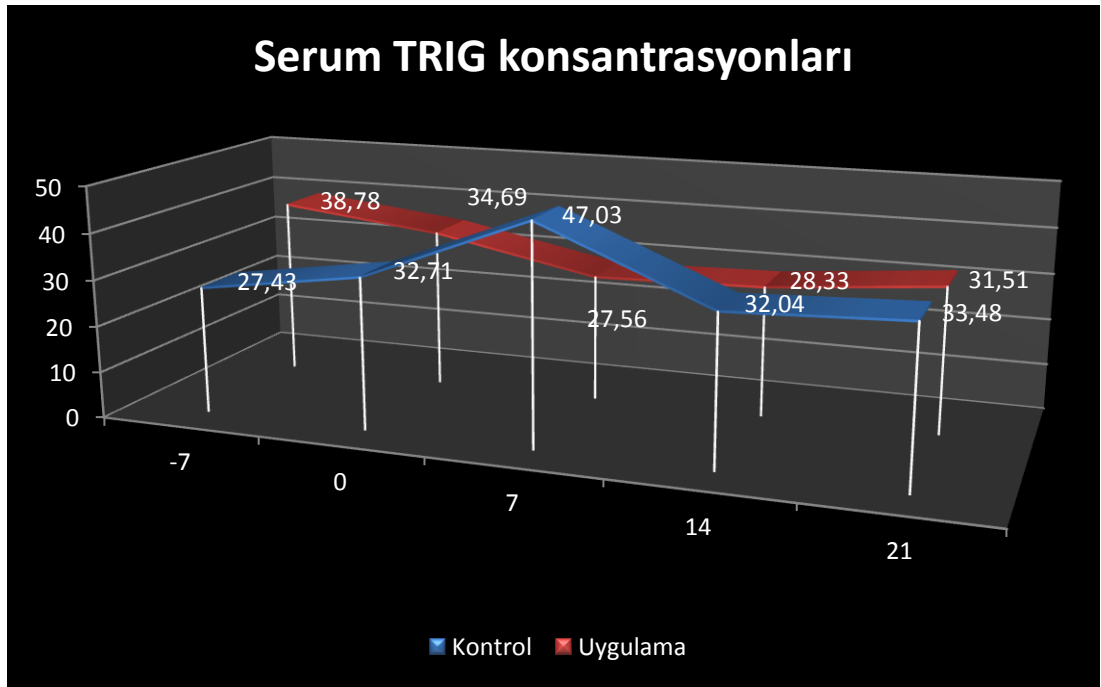
Grafik 3. Serum GGT Konsantrasyonları (U/L)





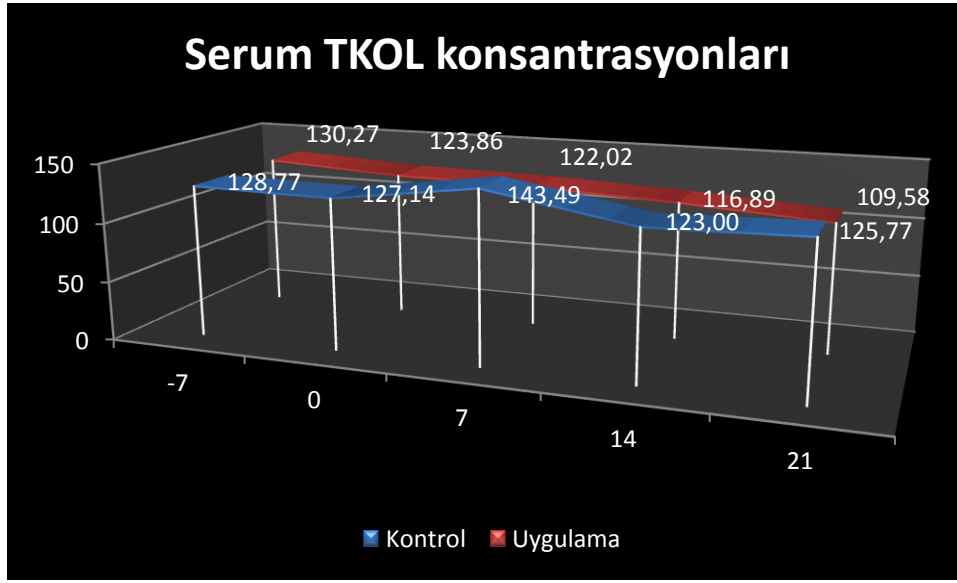
Araştırmada serum TRIG konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası fark görülmemiştir. Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $27,56 \pm 3,21$  mg/dL) en yüksek düzeye ise kontrol grubunda yine uygulama sonrası 7. günde ( $47,03 \pm 27,56$  mg/dL) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise yine serum TRIG konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 4, Tablo 4).

Grafik 4. Serum Trigliserit konsantrasyonları (mg/dL)



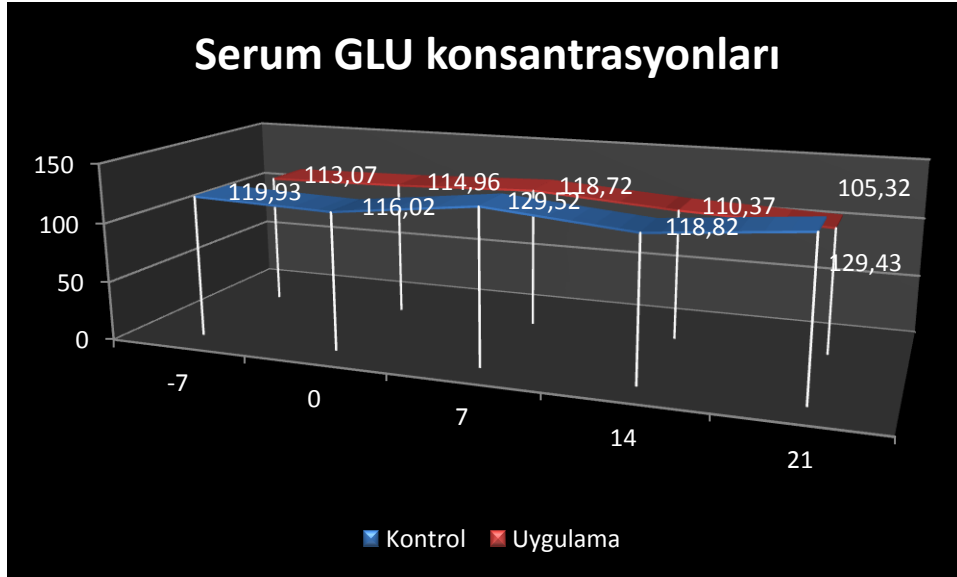
Araştırmada serum TKOL konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası fark görülmemiştir. Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama sonrası 21. günde ( $109,58 \pm 6,19$  mg/dL) en yüksek düzeye ise kontrol grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $122,02 \pm 4,95$  mg/dL) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise serum TKOL konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 5 Tablo 4).

Grafik 5. Serum Total Kolesterol Konsantrasyonları (mg/dL)



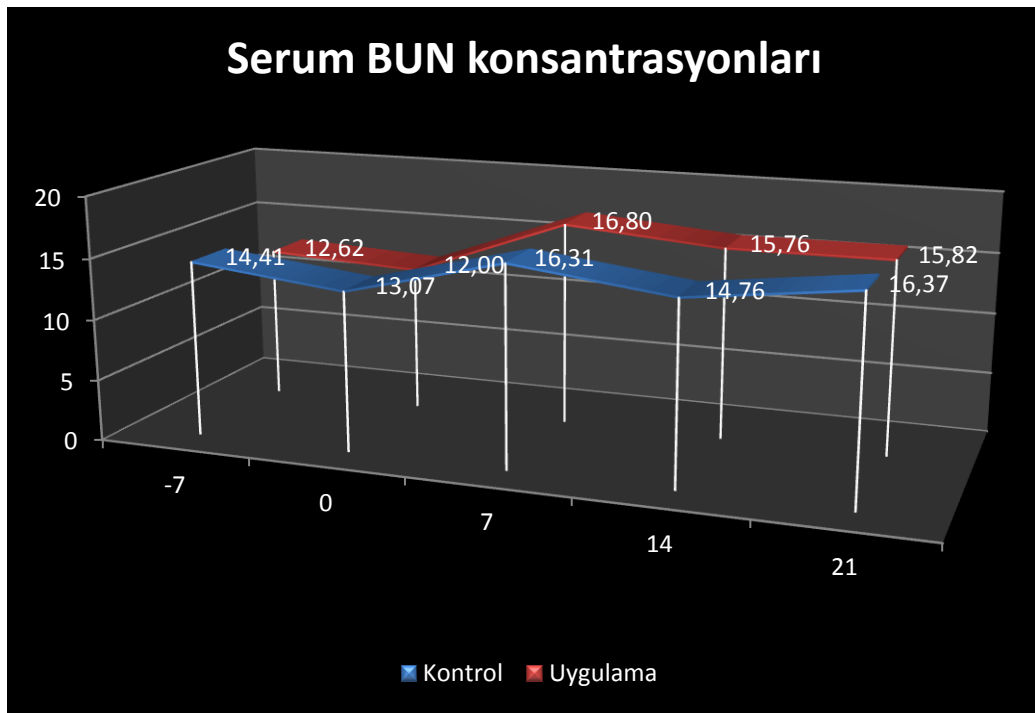
Araştırmada serum GLU konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında sadece aşılama sonrası 21. günde kontrol grubu serum GLU konsantrasyonu uygulama grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olmuştur (129,43±8,14 mg/dL vs. 105,32±6,84 mg/dL; p<0,05). Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama sonrası 21. günde (105,32±6,84 mg/dL) en yüksek düzeye ise kontrol grubunda aşılama sonrası 7. günde (129,52±8,41 mg/dL) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise serum GLU konsantrasyonunda hiçbir grupta zamana bağlı anlamlı değişim görülmemiştir (Grafik 6, Tablo 4).

Grafik 6. Serum Glikoz Konsantrasyonları (mg/dL)



Araştırmada serum BUN konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası fark görülmemiştir. Çalışma boyunca en düşük düzeye uygulama grubunda aşılama gününde ( $12,00 \pm 0,88$  mg/dL) en yüksek düzeye ise uygulama grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $16,80 \pm 1,57$  mg/dL) rastlanmıştır. Grup içi karşılaştırmada ise uygulama grubu serum BUN konsantrasyonunda zamana bağlı anlamlı değişim görülürken ( $p < 0,05$ ); aynı durum kontrol grubunda gözlenmemiştir (Grafik 7, Tablo 4).

Grafik 7. Serum BUN Konsantrasyonları (mg/dL)



**Tablo 2. Serum AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L) Konsantrasyonları**

<b>AST</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	229,11±10,12	235,67±8,67	211,36±11,17 <sup>a</sup>	241,66±6,61	239,49±6,26	0,322
<b>Uygulama</b>	223,47±9,07	251,61±8,05	260,30±11,98 <sup>b</sup>	239,61±7,61	200,29±19,05	0,244
<i>p</i>	0,684	0,199	<b>0,010</b>	0,842	0,071	
<b>ALT</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	5,73±0,11	6,01±0,35	6,68±0,76	6,06±0,51	6,52±1,12	0,951
<b>Uygulama</b>	5,03±0,92	6,08±1,24	6,55±1,37	5,53±0,93	5,31±0,89	0,938
<i>p</i>	0,472	0,960	0,938	0,627	0,413	
<b>GGT</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	11,98±0,78	11,44±0,87	15,61±2,15	11,55±1,06	11,60±1,15 <sup>a</sup>	0,148
<b>Uygulama</b>	9,96±1,26	11,15±1,29	10,75±1,63	17,05±4,38	20,43±4,90 <sup>b</sup>	0,143
<i>p</i>	0,115	0,698	0,115	0,623	<b>0,032</b>	

**Tablo 3. Serum Trigliserit (mg/dL), Total Kolesterol (mg/dL), Glikoz (mg/dL), Kan Üre Azotu (mg/dL) Konsantrasyonları**

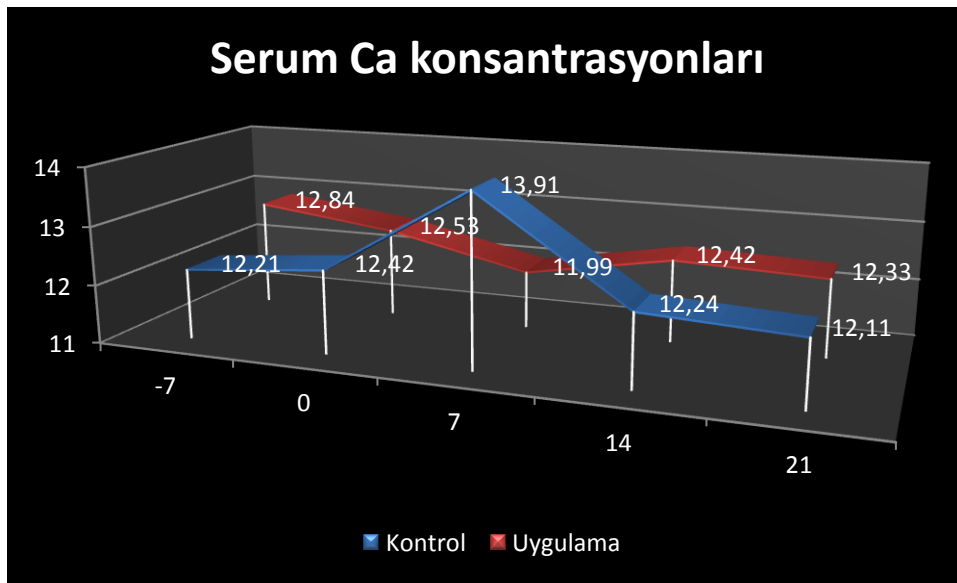
<b>TRIG</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	37,43±0,92	32,71±2,58	47,03±9,03	32,04±2,44	33,48±3,07	0,490
<b>Uygulama</b>	38,78±1,57	34,69±3,21	27,56±3,21	28,33±2,95	31,51±4,25	0,312
<b>P</b>	0,812	0,639	0,062	0,359	0,713	
<b>TKOL</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	128,77±10,65	127,14±11,07	143,49±17,93	123,00±9,10	125,77±8,45	0,053
<b>Uygulama</b>	130,27±6,03	123,86±6,11	122,02±4,95	116,89±5,61	109,58±6,19	0,057
<b>P</b>	0,904	0,799	0,268	0,567	0,144	
<b>GLU</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	119,93±5,23	116,02±3,74	129,52±8,41	118,82±5,80	129,43±8,14 <sup>a</sup>	0,350
<b>Uygulama</b>	113,07±3,30	114,96±4,48	118,72±7,22	110,37±6,83	105,32±6,84 <sup>b</sup>	0,262
<b>P</b>	0,290	0,835	0,330	0,315	<b>0,034</b>	
<b>BUN</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	14,41±1,54	13,07±1,40	16,31±1,46	14,76±1,26	16,37±1,78	0,063
<b>Uygulama</b>	12,62±1,03	12,00±0,88 <sup>A</sup>	16,80±1,57 <sup>B</sup>	15,76±1,15 <sup>B</sup>	15,81±0,96 <sup>B</sup>	<b>0,003</b>
<b>p</b>	0,351	0,527	0,825	0,568	0,790	

## 4.2. Serum Mineral Konsantrasyonları

### 4.2.1. Kalsiyum

Serum kalsiyum (Ca) konsantrasyonu açısından değerlendirildiğinde; en yüksek Ca seviyesi kontrol grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $13,91 \pm 1,13$  mg/dL) görülmüştür. En düşük serum Ca seviyesi ise uygulama grubunda yine aşılama sonrası 7. günde ( $11,99 \pm 0,29$  mg/dL) görülmüştür. Araştırmada serum Ca konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası fark görülmemiştir. Grup içi karşılaştırmalarda da yine zamana bağlı değişim görülen hiçbir grup olmamıştır. (Grafik 8, Tablo 5).

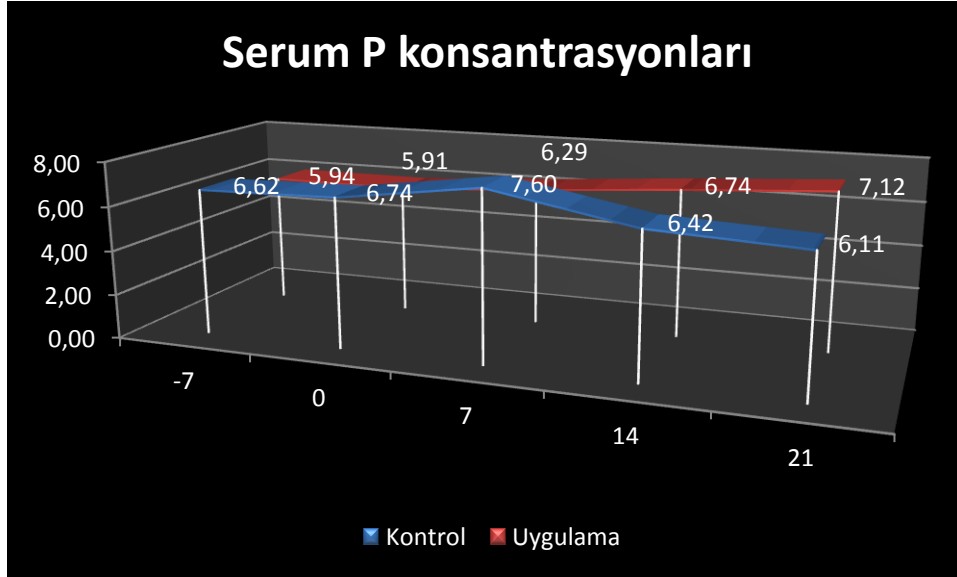
Grafik 8. Serum Kalsiyum (Ca) Konsantrasyonları (mg/dL)



#### 4.2.2. Fosfor

Serum fosfor (P) konsantrasyonu açısından değerlendirildiğinde; en yüksek P seviyesi kontrol grubunda aşılama sonrası 7. günde ( $7,61 \pm 1,02$  mg/dL) görülmüştür. En düşük serum P seviyesi ise uygulama grubunda aşılama gününde ( $5,91 \pm 0,12$  mg/dL) görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmada aşılama gününde kontrol grubu uygulama grubuna göre serum P konsantrasyonu açısından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $6,74 \pm 0,25$  mg/dL vs.  $5,91 \pm 0,12$ ,  $p < 0,01$ ). Grup içi karşılaştırmalarda; kontrol grubunda zamana bağlı bir değişim olduğu ( $p < 0,05$ ) ancak uygulama grubunda zamana bağlı değişimin istatistik açıdan önemli olmadığı görülmektedir. (Grafik 9 Tablo 5).

Grafik 9. Serum Fosfor (P) Konsantrasyonları (mg/dL)





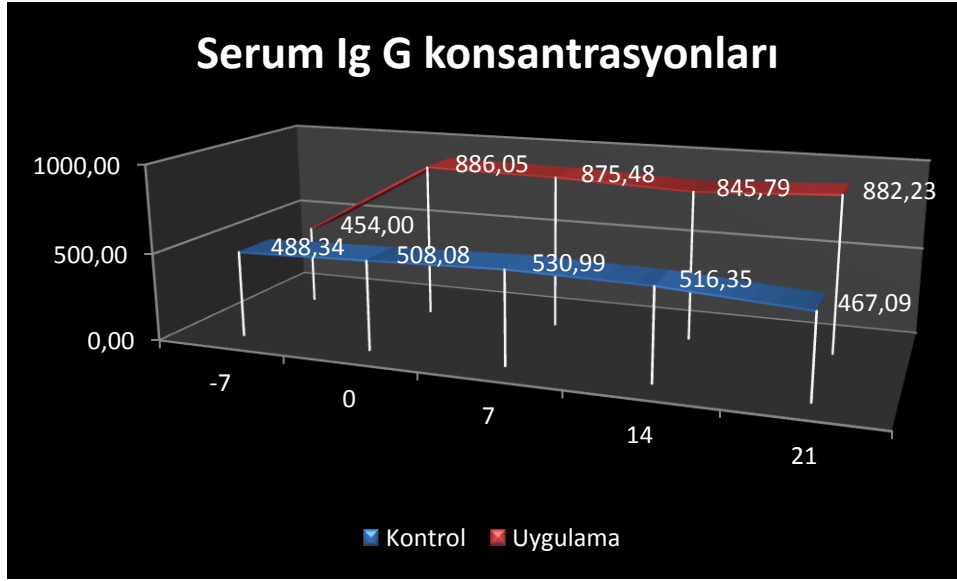
**Tablo 4. Serum Mineral Konsantrasyonları**

<b>Ca (mg/dL)</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	12,21±0,26	12,42±0,12	13,91±1,13	12,24±0,11	12,11±0,10	0,200
<b>Uygulama</b>	12,84±0,21	12,53±0,17	11,99±0,29	12,42±0,11	12,33±0,35	0,514
<b>p</b>	0,078	0,613	0,152	0,260	0,626	
<b>P (mg/dL)</b>	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	6,62±0,24	6,74±0,25 <sup>A,a</sup>	7,61±1,02 <sup>AB</sup>	6,42±0,27 <sup>B</sup>	6,11±0,26 <sup>AB</sup>	<b>0,026</b>
<b>Uygulama</b>	6,94±0,12	5,91±0,12 <sup>b</sup>	6,29±0,22	6,74±0,47	7,12±0,61	0,217
<b>p</b>	0,680	<b>0,009</b>	0,313	0,606	0,131	

### 4.3. Serum Immunoglobulin G (Ig G) konsantrasyonları

Serum Ig G konsantrasyonu açısından değerlendirildiğinde; en yüksek Ig G seviyesi uygulama grubunda aşılama gününde (895,40±23,06 mg/dL) görülmüştür. En düşük serum Ig G seviyesi ise kontrol grubunda aşılama sonrası 21. günde (467,09±49,98 mg/dL) görülmüştür. Gruplar arası bakıldığında; aşılama günü, 7., 14. ve 21. günlerde uygulama grubunda serum Ig G konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür ( $p<0,001$ ). Grup içi zamana bağlı değerlendirmelerde ise hiçbir grupta anlamlı bir değişim görülmemiştir (Grafik 11 Tablo 6).

Grafik 10. Serum Ig G Konsantrasyonları (mg/dL)



**Tablo 5. Serum Ig G (mg/dL) Konsantrasyonları**

	<b>-7</b>	<b>Aşılama</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	488,34±24,89	508,08±40,11 <sup>a</sup>	530,99±33,26 <sup>a</sup>	516,35±39,67 <sup>a</sup>	467,09±49,98 <sup>a</sup>	0,632
<b>Uygulama</b>	456,81±21,52	895,40±23,06 <sup>b</sup>	886,61±42,01 <sup>b</sup>	852,89±39,53 <sup>b</sup>	874,56±30,65 <sup>b</sup>	0,715
<b>p</b>	0,984	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	

## 5.TARTIŞMA

### 5.1. Serum Biyokimya Parametreleri

Serum aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferaz (ALT) ve gama-glutamil-transferaz (GGT) düzeyleri klinik pratikte karaciğer fonksiyonlarının tam olarak yerine getirilip getirilmediği ve herhangi bir karaciğer hastalığından muzdarip olup olunmadığı konusunda bilgi veren önemli serum enzimleridir (Selvaraj ve ark., 2008). Özellikle sepsis geçiren taylarda karaciğer fonksiyon enzimlerinin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Hagget ve ark., 2011). Daha önce yapılan çalışmalarda da atların karaciğer enzimleri serum konsantrasyonlarının taylardan farklı olduğu bildirilmiştir (Selvaraj ve ark., 2008). Özellikle taylarda atlara göre hem fiziksel aktivitenin fazla olması (Gosset ve French, 1984) hem de karaciğer hücrelerinin çoğalma ve olgunlaşma hızlarının oldukça yüksek olmasından dolayı (Bernard ve Barr, 2011) hayatlarının ilk birkaç haftasındaki yükselmeler hastalık tablosu olarak değerlendirilmemelidir. Yapılan çalışmada AST, ALT ve GGT düzeyleri açısından elde edilen bulgular Cahn ve Line (2012) ile Bernard ve Barr (2011)'in bildirdikleri referans değerler içerisindedir. Karaciğer enzimlerinin serum konsantrasyonlarının referans değerler içerisinde olması; çalışma öncesi ve sonrasında taylarda karaciğer hastalıklarına dair bir işaretin olmadığını ve uygulanan bitkisel yağ karışımının karaciğere olumsuz herhangi bir etkisinin tespit edilmediğini göstermektedir. AST değeri için aşılardan 7 gün sonra ve GGT değeri için de aşılardan 21 gün sonra görülen uygulama grubundaki anlamlı yükseklik esansiyel yağların bilinen etkileri ile açıklanabilir. Kekikte bulunan timol ile karvakrol'un (Ertaş ve ark., 2005) ve anason yağının (Şimşek ve ark., 2007) farklı hayvan türlerinde yemden yararlanımı iyileştirdiği bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada esansiyel yağ tüketen grupta oluşan muhtemel bir biyoyararlanım artışı sonucunda büyüme çağındaki bu taylarda karaciğer gelişimi kontrol grubundakilere göre nispeten daha fazla olmuş olabilir. Bu durum, karaciğer olgunlaşmasının hızına bağlı

olarak taylarda ani AST ve GGT artışları olabileceğini bildiren Selvaraj ve ark. (2008) hipotezleri ile benzer biçimde açıklanabilir.

Atlarda kandaki lipid rezervlerinin göstergesi olarak serum trigliserit ve serum total kolesterol konsantrasyonlarının belirlenmesi önemlidir (Kaneko ve ark., 1998). Bu ikisinin arasında en önemlisi trigliserit düzeyidir, çünkü diğer fiziksel aktivite altında olan hayvanlar gibi atlet atların da enerji kaynaklarından birisi trigliseritlerdir (Kaneko ve ark., 1998). Atların kanlarında bulunan lipitler düşük yoğunluktaki ve orta uzunluktaki egzersizlerde enerji kaynağı olarak kullanılır. Yaş, ırk, egzersiz gibi birçok farklı faktöre bağlı olarak çeşitli düzeylerde serum trigliserit ve serum kolesterol düzeyi bildirilmiştir. Ancak geniş varyasyondaki bu veriler oldukça sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmada elde edilen tay serum kolesterol düzeyleri diğer çalışmalarda bildirilen yetişkin at serum kolesterol düzeyleri benzerdir (Afifi ve ark., 1979; Kaneko, 1989; Robinson, 1997; Nazifi ve ark., 2003). Tayların serum trigliserit düzeyleri de daha önce bildirilen yetişkin at düzeyleri ile benzerdir (Bauer ve ark., 1990; Duncan ve ark., 1994). Waston ve ark. (1993), plazma kolesterol ve trigliserit seviyelerinin süt emen midilli taylarda aç olmayan yetişkin midillilere göre önemli düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum çalışmamızda elde edilen tay serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinin referans değerler içerisinde ancak referans aralıkların alt sınırlarına yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum her iki grupta da anlamlı düzeyde farklılık göstermediği için uygulamanın bir etkisi olarak düşünülmemektedir.

Serum BUN konsantrasyonlarının belirlenmesi, protein metabolizmasının takip edilmesinin yanında hayvanların renal fonksiyonlarının sağlıklı işleyip işlemediğinin kontrolünde kullanılabilir (Kaneko ve ark., 1998). Yetişkin atlarda referans serum BUN konsantrasyonları 11-27 mg/dL olarak bildirilmiştir (Cahn ve Line, 2012). Ancak Bernard ve Barr (2011) tarafından bildirilen taylar için referans serum BUN konsantrasyonları daha düşük düzeydedir (6-19 mg/dL). Bu durumda çalışmamızda elde edilen serum BUN konsantrasyonlarının referans değerlerin içerisinde olduğu görülmüştür.

Serum glikoz düzeyi taylarda oldukça önemli bir parametredir. Çünkü diğer memelilerden farklı olarak taylar yağca zengin laktozca fakir bir süt tüketmek yerine; yağca ve proteince fakir ve laktozca zengin bir süt tüketmeye başlar (Ofstedal ve ark., 1983). Bundan dolayı taylar tıpkı yetişkin bir at gibi karbonhidrat tüketicisi olarak düşünülür. Ancak atlarda bildirilen referans serum glikoz konsantrasyonları 62-134 mg/dL iken (Cahn ve Line, 2012) taylarda bu düzey 120-204 mg/dL arasındadır (Bernard ve Barr, 2011). Yetişkin atlarla hemen hemen aynı miktarda karbonhidrat tüketerek hayata başlayan taylarda daha yüksek serum glikoz konsantrasyonu görülmesinin sebebi pankreasta insülin salgılanmasında görev alan B hücrelerinin gelişiminin 3 aylık yaşa kadar tamamlanmamasıdır (Smyth ve ark., 1993). 3 aylık yaşa kadar bu yüksek düzeylerde seyretmesi beklenen glikoz konsantrasyonları uygulama grubunda aşı sonrası 21. günde aniden düşüş göstermiş ve kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Fowden ve ark. (1980), fetal taylarda i.v. glikoz uygulamasının kısa bir süre de olsa aşırı derecede insülin salgılanmasına neden olduğunu bildirmiştir. Bu sebepten dolayı her ne kadar B hücreleri gelişmemiş de olsa uygulama grubunda uzun süre içirilen esansiyel bitki yağı karışımlarının glikoz emilimini olumlu etkilemesi sonucunda yüksek düzeyde bir insülin yanıt gelişmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bir serum glikoz konsantrasyonu elde edilmiş olabilir ( $p<0,05$ ).

## **5.2. Serum Mineral Konsantrasyonları**

Hücre içi, hücre dışı, fizyolojik ve patolojik birçok hücrenel süreçte kalsiyum düzenleyici bir iyon görevi görür (Toribio, 2010). Vücutta toplam kalsiyumun %99'u kemiklerde hidroksiapatit formunda birikir ve serum kalsiyum konsantrasyonu kalan kısmın bir bölümünü temsil eder (Rosol ve Capen, 1997). At serumunda bulunan kalsiyumun %50-58'i serbest veya iyonize formda, %40-45'i proteinlere bağlı vaziyette ve %5-10'u da sitrat, bikarbonat, fosfat ve laktat gibi anyonlarla kompleks haldedir (Toribio, 2010). Vücutta toplam Ca konsantrasyonu aynı kalmak kaydıyla çok hızlı biçimde kan pH'sına bağlı yer değiştirmeler şekillenebilir. Chan ve Line (2012) bildirdiğine göre atlarda referans serum kalsiyum konsantrasyonu 10,2-13,4 mg/dL düzeyindedir. Berlin ve Aroch (2009) bildirdiğine göre ise taylarda serum kalsiyum konsantrasyonu yetişkinlere göre daha düşüktür. Bundan dolayı elde

ettiğimiz serum kalsiyum düzeyleri referans değerler içerisinde ve bildirilen ortalamalara göre bir miktar yüksektir.

Atlarda serum fosfor konsantrasyonu, diyetle alınan fosforun iyi bir göstergesi iken aynı durum kalsiyum için geçerli değildir (Rosol ve Capen, 1997). Ayrıca kalsiyumdan farklı olarak toplam fosforun %15'i kan ve yumuşak dokularda bulunur (Toribio, 2010). Kalsiyumun aksine serum fosfor konsantrasyonu daha hareketlidir ve kalsiyum hemen hemen sadece pH değerinden etkilenirken; fosfor rasyon, yaş, fizyolojik durum, aktivite, hastalıklar, hormonlar gibi birçok faktörden etkilenir (Toribio, 2010). Bu durum istatistik olarak hem grup içi hem de gruplar arası farklılık göstermeyen kalsiyum konsantrasyonunu ve özellikle aşılama gruplar arası ve kontrol grubu için de grup içi farklılık gösteren fosfor konsantrasyonunu açıklayabilir.

### **5.3. Serum Ig G konsantrasyonları**

Vücutta bulunan 5 ana çeşit olarak incelenen Ig G, Ig M, Ig A, Ig E ve Ig D içerisinde en önemlisinin Ig G olduğu bilinmektedir. Çünkü antijen bağlama, komplement fikzasyon ve fagositik hücreleri bağlama gibi bütün Ig fonksiyonlarını içerisinde barındıran Ig G'dir. Ig G serum immunglobulinlerinin %75'ini oluşturur. Bu yüzden bu çalışmada Ig G seviyeleri ölçülmüştür. İmmun sistemin geliştirilmesinde farklı hayvan türlerinde birçok çalışma yürütülmüştür (Şimşek ve ark., 2007; Başer, 2008; Parlat ve ark., 2005). Bu çalışmalarda oldukça çeşitli sonuçlar elde edilmiştir ve bu yüzden etki mekanizmaları tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Yapılan çalışmada serum Ig G seviyelerinin uygulama grubunda anlamlı düzeyde Ig G yükselttiği görülmüştür. Ayrıca -7. günde herhangi bir uygulama yapılmadan serum Ig G konsantrasyonları arasında fark olmaması da bu etkinin doğrudan bitki yağı karışımı ile alakasının olabileceğini göstermektedir. Bunun yanında 400-800 mg/dL aralığında seyreden veriler; tayların genelinde ciddi bir immunsupresyon varlığı ve FPT (Failure of Passive Transfer) şekillenmiş olabileceğini göstermektedir. Buna rağmen bitki yağı karışımı uygulaması düşük olan değerleri referans değerlere oldukça büyük miktarda yaklaştırmıştır (Kenzig, 2009).

## 6. SONUÇ

Taylarda aşılama öncesi ve sonrası olmak üzere oral olarak uygulanan bitkisel yağ karışımının (nane, kekik, anason) immun sistem üzerine olumlu etki yaptığı, Ig G sayısını anlamlı bir şekilde artırdığı görülmüştür. Olumlu bu etkinin yanı sıra kullanılan bu doz ve çeşitteki bitkisel yağ karışımlarının metabolik profil açısından hem karaciğer hem de metabolizma üzerinde olumsuz etkileri görülmemiştir. Taylarda bitkisel yağ ekstraktı karışımının (Nane, Kekik, Anason) immun sistemi güçlendirerek; uygulanan aşılarla karşı daha fazla Ig G ürettiği anlaşılmış ve önerilmektedir. Ancak diğer hayvan gruplarında da yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## ÖZET

### **Taylara Oral Olarak Uygulanan Bitkisel Yağ Ekstraktı Karışımının (Nane, Kekik, Anason) İmmun Sistem Üzerine Etkisi**

Yürütülen bu çalışmanın amacı taylara oral olarak uygulanan bitkisel yağ ekstraktı karışımının (Nane, Kekik, Anason) immün sistem üzerine etkilerini belirlemektir. Bu amaçla 16 baş tay eşit sayıda kontrol ve uygulama olmak üzere iki gruba bölünmüştür. Tüm hayvanlara rutin aşılama programı uygulanmıştır. Uygulama grubundaki hayvanlara aşılamadan 7 gün önce bitki yağı ekstraktı içirilmeye başlanmıştır. Aşılamadan sonra bu uygulama 1 hafta daha sürdürülmüştür. Kontrol grubundaki hayvanlara ise oral olarak aynı miktarda su içirilmiştir. Aşılama günü 0 kabul edilerek; -7., 0., 7., 14., 21. günlerde kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde ALT, AST, GGT, Glikoz, Total Kolesterol, Trigliserit, BUN, Ca, P ve immünglobulin G analizleri yapılmıştır. Serum ALT, Trigliserit, Total Kolesterol, BUN ve Ca konsantrasyonları çalışma boyunca gruplar arası önemli farklılık göstermezken; GGT ve Glikoz değerleri 21. günde; AST 7. günde ve P aşılama gününde gruplararası önemli farklılık göstermiştir. Ig G değeri ise -7. günde alınan kan haricinde diğer bütün zamanlarda çalışmanın sonuna kadar uygulama grubunda önemli düzeyde yüksek olmuştur. Elde edilen sonuçlar göstermektedir ki taylarda aşılama öncesi ve sonrası olmak üzere oral olarak uygulanan bitkisel yağ karışımı (nane, kekik, anason) immün sistem üzerine olumlu etki yapmış ve Ig G sayısını önemli düzeyde artırmıştır. Bahsedilen doz ve uygulama biçiminin hem karaciğer hem de metabolizma üzerinde olumsuz etkileri görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bitki yağı ekstraktı, Tay, İmmun sistem

## ABSTRACT

### **The Effects Of Oral Administration Of Plant Oil Extracts Mixture (Mint, Thyme, Aniseed) On Immune System In Foals**

The aim of this study is determine the effects of oral administration of herbal oil mix (mentha, oreganum, aniseed) on immune system in foals. 16 foals assigned to equal groups as treatment and control. Routine vaccination schedule was performed on all animals in the study. Drinking of herbal oil mix was begun before 7 days of vaccination. After vaccination, treatments were sustained one week. The vaccination day was considered of zero. Blood samples collected from all animals at days -7th, 0th, 7th, 14th., 21st. All blood samples analysed for ALT, AST, GGT, Glucose, Total Cholesterol, Triglycerides, BUN, Ca, P and Ig G. There was no significant differencies on Serum ALT, Triglycerides, Total Cholesterol, BUN and Ca concentration between groups throughout the study. There were significant diffirencies on serum P (vaccination day) concentration; serum AST (7th day) concentration; serum GGT and Glucose (21st day) concentrations between groups. Also, serum Ig G concentrations was higher in treatment foals than control at all sampling period after vaccination (0th, 7th, 14th, 21st). As a conclusion, orally administration of herbal oil mix (mentha, oreganum, aniseed) to foals at before and after vaccination period was shown some positive effects on immune system and there was no negative effect on liver and metabolism.

**Key Words:** Plant oil extract, Foal, Immune system

## 7. KAYNAKLAR

- AFIFI, A., KRAFT, W., ARIF, H. (1979). Values of  $rT_3, T_4$ , total  $T_3$  and cholesterol of some farm animals in Egypt. *Indian Vet. J.*, **56**: 16-18.
- AGGARWAL, B.B., SHISHODIA, S. (2004). Suppression of nuclear factor-kappa B activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1030**:434-441.
- AHMAD, I., MEHMOOD, Z., MOHAMMAD, F. (1998). Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J Ethnopharmacol.*; **62(2)**: 183-93.
- AKGÜL A, KIVANÇ, M. (1989). Sensitivity four foodborne moulds to essential oils from Turkish spices, herbs and citrus peel. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **47**: 129-132.
- ALÇİÇEK, A., BOZKURT, M., ÇABUK, M. (2003). The effect of an essential oil combination derived from selected herbs growing wild in Turkey on broiler performance. *South African Journal of Animal Science*, **33(2)**: 89-94.
- ALÇİÇEK, A., BOZKURT, M., ÇABUK, M. (2004). The effect of a mixture of herbal essential oils, an organic acid or a probiotic on broiler performance. *South African Journal of Animal Science*, **34(4)**: 217-222.
- ALI, B.H., BLUNDEN, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*, **17**: 299-305.
- ALTINOK YİPEL, F. (2014). Kedilerde kulak uyuzu (*Otodectes cynotis*) sağaltımında ozonlanmış zeytinyağı ve bazı esansiyel yağların (*Allium sativum L.*, *Origanum majorana L.*) etkileri. Doktora Tezi, *AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Türkiye.
- ANKRI, S., MIRELMAN, D. (1999). Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect.*, **2**: 125-129.
- BADARY, O., ABDEL-NAEEM, A., ABDEL-WAHAB, M., HAMADA, F. (2001). The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicol.*, **143**: 219-226.
- BAKKALI, F., AVERBECK, S., AVERBECK, D., IDAOMAR, M. (2008). Biological effects of essential oils-a review. *Food and Chemical Toxicolog*, **46**: 446-475.

- BAŞER, K.H.C. (2008). Uçucu yağlar ve hayvanlar. [http://www.tarim.gen.tr/haber/koseyazilaridetay.asp?yazar=14&yazi=92] Erişim tarihi: 01/11/2014
- BAŞER, K.H.C., GÜLBABA, A.G., AZCAN, N., KARA, M., KIRIMER, N., KÜRKCÜOĞLU, M., ÖZEK, T., ÖZKURT, N. (2008). Türkiye’de yetiştirilen bazı okaliptus (eucalyptus) türlerinin uçucu yağ verim ve bileşimlerinin ve üretim teknolojilerinin belirlenmesi. [http://www.doa.gov.tr/Teknik/Teknik7.pdf] Erişim tarihi: 11/01/2015.
- BAYDAR, H., SAĞDIÇ, O., ÖZKAN, G., KARADOĞAN, T. (2004). Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control.*, **15**:169-172.
- BAUER, J.E. (1990). Normal blood chemistries. In: *Equine Clinical Neonatology*. Ed: Koterba, A.M., Drummond, W.H., Kosch, PC. Lea & Febiger, Philadelphia, ABD. p. 608.
- BELLO, A.R.R., FORTES, E., BELLO-KLEIN, A., BELLO, A.A., LLESUY, S.F., ROBALDO, R.B., BIANCHINI, A. (2000). Lipid peroxidation induced by *Clinostomum detrunctum* in muscle of the freshwater fish *Rhamdia quelen*. *Dis. Aquat. Organ.*, **42**: 233–236.
- BERLIN, D., AROCH, I (2009). Concentrations of ionized and total magnesium and calcium in healthy horses: Effects of age, pregnancy, lactation, pH and sample type. *Vet J*, **181**: 305–311.
- BERNARD, W.V., BARR, B. (2011). Equine pediatric medicine. *CRC Press*. Florida, ABD.
- BOWLES, B.L., MİLLER, A.J. (1993). Antibotulinal properties of selected aromatic and aliphatic aldehydes. *J. Food Prot.*, **56**: 788-794.
- BOZKURT, M. (2005). Eterik yağların kanatlı hayvan yemlerine katılmasının etkileri. *Infovet*, 18: 40-44.
- BOZKURT M, ÇATLI AU, KÜÇÜKYILMAZ K, ÇINAR M, BİNTAŞ E (2007). Etlik piliç yemlerine organik asit ve esansiyel yağ karışımı ile kombinasyonlarının ilave edilmesinin besi performansı üzerine etkileri. s: 217-220. *IV. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi*, Bursa.
- BURT S (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods: A review. *International Journal of Food Microbiology*, **94**: 223-253.

- BURT, S.A., VAN DER ZEE, R., KOETS, A.P., DE GRAAFF, A.M., VAN KNAPEN, F., GAASTRA, W., HAAGSMAN, H.P., VELDHUIZEN, E.J.A. (2007). Carvacrol induces heat shock protein 60 and inhibits synthesis of flagellin in *Escherichia coli* O157:H7. *Appl. Env. Microbiol.*, **73**: 4484-4490.
- CAHN, C.M., LINE, S. (2012). The merck veterinary manual. John Wiley & Sons, Whitehouse Station, NJ, ABD.
- CALSAMIGLIA, S, BUSQUET, M., CARDOZO, P.W., CASTILLEJOS, L., FERRET, A., FANDINO, I. (2007). The use of essential oils in ruminants as modifiers of rumen microbial fermentation. *Penn State Dairy Cattle Nutrition Workshop*, November 13-14, Grantville PA, 87-100.
- CARSON, C.F., MEE, B.J., ROLEY, T.V. (2002). Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob. Agents Ch.*, **46**:1914-1920.
- CHOI, C.Y., Park, K., LEE, J., JEON, Y.J., LIU, K., OH, S., KIM, D., YEA, S.S. (2007). Isoeugenol suppression of inducible nitric oxide synthase expression is mediated by down-regulation of NF- $\kappa$ B, ERK1/2, and p38 kinase. *Eur. J. Pharmacol.*, **576**: 151-159.
- COX, P.A., BALICK, M.J. (1994). The ethnobotanical approach to drug discovery. *Sci Am.*; **270(6)**: 82-7.
- CONNER, D.E. (1993). Naturally occurring compounds. İçinde, DAVIDSON, P.M., BRANEN, A.L. (Ed): *Antimicrobials in Foods*. Academic Press New York. 441-468.
- COSTERTON, J.W., CHENG, K.J., GEESEY, G.G., LADD, T.I., NICKEL, J.C., DASGUPTA, M., MARRIE, T.J. (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.*; **41**: 435-64.
- ÇELİK, L. (2007). Kanatlı hayvanların beslenmesinde verim artışı sağlayıcı ve ürün kalitesini iyileştirici doğal organik etkilil maddeler. *Yem Magazin*, **47**: 51-55.
- ÇELİK, L., BOZKURT, Z., TEKELİ, A., KUTLU, H.R. (2007). Yüksek sıcaklık altında beslenen etlik piliçlerin rasyonlarına çörek otu yağı katkısının büyüme performansı, karkas ve bazı kan ölçütleri üzerine etkileri. s: 6-11. *IV. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi*, Bursa.

- DAĞOĞLU, G., ÖZBERK, H., KATI, İ., TEKİN, M. (2004) *Foeniculum vulgare* (rezene) meyvesi eterik yağ ekstresinin analjezik etkisinin araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **15 (1-2)**: 23-26.
- DİNARELLO, C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest.*, **118**: 503-508.
- DJERIDANE, A., YOUSFİ, M., NADJEMİ, B., BOUTASSOUNA, D., STOCKER, P., VİDAL, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chem.*, **97**: 654-660.
- DORMAN, H.J.D., DEANS, S.G. (2000). Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, **88**: 308-316.
- DUKE, J.A. (1986). CRC handbook of medicinal herbs. *CRC press*, Florida.
- DUNCAN, J.R., PRASSE, K.W., MAHAFFEY, E.A (1994). Veterinary laboratory medicine clinical pathology. *Iowa State University Press*, Iowa, A.B.D.
- DUNDAR, E., OLGUN, E.G., ISIKSOY, S., KURKCUOĞLU, M., BASER, K.H.C., BAL, C. (2008). The effects of intra-rectal and intra-peritoneal application of *Origanum onites* L. essential oil on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in the rat. *Exp. Toxicol. Pathol.*, **59**: 399-408.
- DUNG, N.T., BAJPAI, V.K., YOON, J.I., KANG, S.C. (2009). Anti-inflammatory effects of essential oil isolated from the buds of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry. *Food and Chemical Toxicology. Food Chem. Toxicol.*, **47**: 449-453.
- ECONOMOU, K.D., OREOPOULOU, V., THOMOPOULOS, C.D. (1991). Antioxidant activity of some plant extracts of the family Labiatae. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **66**: 792-799.
- EL-DAKHAKHANY, M., MADY, N., HALIM, M. (2000). *Nigella sativa* L oil protects against CCL4 and D-galactosamine induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzeimittelforschung.*, **50(9)**: 832-836.
- EL-FATATRY, H.M. (1975). Isolation and structure assignment of an anti-microbial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L seeds. *Pharmazie.*; **30(2)**: 109-111.
- ERTAŞ, O.N., GÜLER, T., ÇİFTÇİ, M., DALKILIÇ, B., ŞİMŞEK, G. (2005). The effect of an essential oil mix derived from oregano, clove and anise on broiler performance. *International Journal of Poultry Science*, **4(11)**: 879-884.
- ESPAÑA, J. (2010). Aceite de oliva, sistema inmune e infección. *Nutr Hosp.*, **25(1)**: 1-8.(Abs.)

- FARAG, R.S., DAW, Z.Y., ABO-RAYA, S.H. (1989a) Influence of some spice essential oils on *Aspergillus parasiticus* growth and production of aflatoxins in a synthetic medium. *J Food Sci*, **54**: 74-76.
- FARAG, R.S., DAW, Z.Y., HEWERD, F.M., EL-BAROTY, G.S.A. (1989b). Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J Food Protect*, **52**: 665-667.
- FOWDEN, A.L., BARNES, R.J., COMLINE, R.S., SILVER, M. (1980). Pancreatic beta-cell function in the fetal foal and mare. *J Endocrinol*, **87(2)**: 293-301.
- FRANKIČ, T., LEVART, A., SALOBIR, J. (2010). The effect of vitamin E and plant extract mixture composed of carvacrol, cinnamaldehyde and capsaicin on oxidative stress induced by high PUFA load in young pigs. *Animal*. **4**: 572-578.
- GHOSH, S., MARY, M.J., KOPP. (1998). NF- $\kappa$ B and Rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, **16**: 225-260.
- GOSSET, K.A., FRENCH, D.D. (1984). Effect of age on liver enzyme activities in serum of healthy Quarter horses. *Am .J. Vet. Res*, **45**: 354-356.
- GÜLÇİN, I., ŞAT, İ.G., BEYDEMİR, Ş., ELMASTAŞ, M., KÜFREVİOĞLU, Ö.İ. (2004). Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). *Food Chem*. **87**: 393-400.
- HAGGET, E.F., MAGDESIAN, K.G., KASS, P.H. (2011). Clinical implications of high liver enzyme activities in hospitalized neonatal foals. *JAVMA*, **239(5)**: 661-667.
- HAMMER, K.A., CARSON, C.F., RILEY, T.V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J. Appl. Microbiol*. **86**: 985-990.
- HANAFI, M., HATEM, M. (1991). Studies on the anti-microbial activity of the *Nigella sativa* seed (Black Cumin). *J. Ethnopharmacol.*; **34(2-3)**: 275-278.
- HAQ, A., ABDULLATIF, M., LOBO, P., KHABAR, K., SHETH, K., AL-SEDAIRY, S. (1995) *Nigella sativa*: Effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leucocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology.*, **30(2)**: 147-150.
- HAQ, A., LOBO, P.I., AL-TUFAIL, M., RAMA, N.R., AL-SEDAIRY, S.T. (1999). Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol.*, **(21)**: 283-95.
- HART, P.H., BRAND, C., CARSON, C.F., RILEY, T.V., PRAGER, R.H., FINLAY-JONES, J.J. (2000). Terpinen-4-ol the main component of the essential oil of

- Melaleuca alternifolia (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm. Res.* **49**: 619-626.
- HELANDER, I.M., ALAKOMI, H.L., LATVA-KALA, K., MATTILA-SANDHOLM, T., POL, I., SMID, E.J., GORRIS, L.G.M., VON WRIGHT, A. (1998). Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *J. Agr. Food Chem.*, **46**: 3590-3595.
- HERRMANN, K.M., WEAVER, L.M. (1999). The shikimate pathway. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **50**: 473-503.
- HISCOTT, J., MAROIS, J., GAROUFALIS, J., D'ADDARIO, M., ROULSTON, A., KWAN, I., PEPIN, N., LACOSTE, J., NGUYEN, H., BENSI, G., FENTON, M. (1993). Characterization of a functional NF- $\kappa$ B site in the human interleukin 1 $\beta$  promoter: Evidence for a positive autoregulatory loop. *Mol. Cell. Biol.* **13**: 6231-6240.
- HOSODA, K., MATSUYAMA, H., PARK, W.Y., NISHIDA, T., ISHIDA, M. (2006). Supplementary effect of peppermint (*Mentha x Piperita*) on dry matter intake, digestibility, ruminal fermentation and milk production in early lactating dairy cows. *Animal Science Journal*, **77(5)**: 503-509.
- HOUGHTON P.J., ZARKA, R., DE LAS HERAS, B., HOULT, J. (1995). Fixed oil of a derived thymoquinone inhibit generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.*, **61 (1)**: 33-36.
- ILHAN, A., GÜREL, A., ARMUTÇU, F., KAMILI, S., IRAZ, M. (2005). Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*, **49(4)**: 456-464.
- JAMROZ, D., WERTELECKI, T., HOUSZKA, M., KAMEL, C. (2006). Influence of diet type on the inclusion of plant origin active substances on morphological and histochemical characteristics of the stomach and jejunum walls in chicken. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, **90**: 255-268.
- JEONG, H., CHOI, C. (2002). Expression of inducible nitric oxide synthase by  $\alpha$ -hedrin in macrophages. *Planta Medica.*, **(68)**: 392-396.
- JOBIN, C., BRADHAM, C.A., RUSSO, M.P., JUMA, B., NARULA, A.S., BRENNER, D.A., SARTOR, R.B. (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- $\kappa$ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory actor I- $\kappa$ B kinase activity. *J. Immunol.* **163**: 3474-3483.



- JUVEN, B.J., KANNER, J., SCHVED, F., WEISSLOWICZ, H. (1994). Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. *J. Appl. Bacteriol.*, **76**: 626-631.
- KANEKO, J.J. (1989). Clinical biochemistry of domestic animals. *Academic Press*. NewYork. ABD.
- KANTER, M., COŞKUN, Ö., KORKMAZ, A., OTER, Ş. (2004) Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and b-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Anatomical Record Part A* **279A(1)**: 685-691.
- KANTER, M., MERAL, I., DEDE, S., CEMEK, M., OZBEK, H., UYGAN, I. (2003). Effects of *Nigella sativa* and *Urtica dioica* on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCL4–treated rats. *J. Vet. Med.*, (**50**): 264–268.
- KERROLA, K. (1995). Literature review: Isolation of essential oils and flavor compounds by dense carbon dioxide. *Food Rev. Int.* **11**: 547-573.
- KENZIG, A.R. (2009). Colostral, milk, and serum immunoglobulin G concentrations in Quarter Horse mares and their foals. Tez, *Ohio State University*, A.B.D.
- KHAN, M., ASHFAQ, M., ZUBERI, H., MAHMOUD, M., GILANI, A. (2003). The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytotherapy Res.*, (**17**): 183–186.
- KIM, D.K., LILLEHOJ, H.S., LEE, S. H., JANG, S.I., BRAVO, S.I. (2010). High-throughout gene expression analysis of intestinal intraepithelial lymphocytes after oral feeding of carvacrol, cinnamaldehyde, or capsicum oleoresin. *Poult. Sci.* **89**: 68-81.
- KIM, S.S., OH, O., MIN, H., PARK, E., KIM, Y., PARK, H.J., HAN, Y.N., LEE, S.K. (2003). Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells. *Life Sci.*, **73**: 337-348.
- KNOBLOCH, K., PAULI, A., IBERTL, B., WEIGAND, H., WEIS, N. (1989). Antibacterial and antifungal properties of essential oil components. *J. Essential Oil Res.* **1**: 119-128.
- KRUK, I., MICHALSKA, T., LICHSZTELD, K., KLADNA, A., ABOUL–ENEIN, H. (2000). The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere.*, (**41**): 1059–1064.
- LAHLOU, M. (2004). Essential oils and fragrance compounds: Bioactivity and mechanisms of action. *Flavour and Fragrance Journal*, **19**: 159-165.

- LAMBERT, R.J.W., SKANDAMIS, P.N., COOTE, P.J., NYCHAS, G.J.E. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *J. Appl. Microbiol.* **91**: 453-462.
- LANDA, P., KOKOSKA, L., PRIBYLOVA, M., VANEK, T., MARSIK, P. (2009). In vitro anti-inflammatory activity of carvacrol: inhibitory effect on COX-2 catalyzed prostaglandin E2 biosynthesis. *Arch. Pharm. Res.* **32**: 75-78.
- LANG, A., LAHAV, M., SAKHNİNİ, E., BARSHACK, I., FIDDER, H. H., AVIDAN, B., BARDAN, E., HERSHKOVIZ, R., BAR-MEIR, S., CHOWERS, Y. (2004). Allicin inhibits spontaneous and TNF- $\alpha$  induced secretion of proinflammatory cytokines and chemokines from intestinal epithelial cells. *Clin. Nutr.* **23**: 1199-1208.
- LAWRENCE, B.M., REYNOLDS, R.J. (1984). Progress in essential oils. *Perfumer and Flavorist.* **9**: 23-31.
- LEE, K.W., EVERTS, H., BEYNEN, A.C. (2004). Essential oils in broiler nutrition. *International Journal of Poultry Science*, **3(12)**: 738-752.
- LEE, S.H., LILLEHOJ, H.S., JANG, S.I., KIM, D.K., Ionescu, C., Bravo, D. (2010). Effect of dietary curcuma, capsicum, and lentinus on enhancing local immunity against *Eimeria acervulina* infection. *J. Poult. Sci.* **47**: 89-95.
- LENS-LISBONNE, C., CREMIÉUX, A., MAILLARD, C., BALANSARD, G. (1987). Methods for evaluation of antibacterial activity of essential oils: application to essences of thyme and cinnamon. *J. Pharm. Belg.* **42**: 297-302.
- LI, W., TSUBOUCHI, R., QIAO, S., HANEDA, M., MURAKAMI, K., YOSHINO, M. (2006) Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages. *Biomed. Res.* **27**: 69-74.
- LIU, Y. (2012). Effects of plant extracts on immune function and disease resistance in pigs. Doktora Tezi. *Illinois Üniversitesi*, A.B.D.
- LOPEZ-BOTE, C.J., GRAY, J.I., GOMAA, E.A., FLEGAL, C.J. (1998). Effect of dietary administration of oil extracts from rosemary and sage on lipid oxidation in broiler meat. *British Poultry Science*, **39**: 235-240.
- MABROUK, G., MOSELHY, S., ZOHNY, S., ALİ, E., HELAL, T., AMİN, A. (2002) Inhibition of Methylnitrosourea (MNU)-induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawley rats. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.*, **(21)**: 341-346.

- MACMICKING, J., XIE, Q., Nathan, C. (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.* **15**: 323-350.
- MAHGOUB, A. (2003). Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol. Lett.*, **(143)**: 133-143.
- MAHMOUD, M.R., EL-ABHAR, H.S., SALEH, S. (2002). The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol.*, **(79)**: 1-11.
- MAKSIMOVIC, Z.A., DORDEVIC, S., MRAOVIC, M. (2005). Antimicrobial activity of *Chenopodium botrys* essential oils. *Fitoterapia*, **76**: 112-114.
- MCCALL, M.R., FREI, B. (1999). Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biol. Med.*, **26**: 1034-1053.
- MCELROY, A.P., MANNING, J.G., JAEGER, L.A., TAUB, M., WILLIAMS, J.D., HARGIS, B.M. (1994). Effect of prolonged administration of dietary capsaicin on broiler growth and *Salmonella enteritidis* susceptibility. *Avian Dis.* **38**: 329-333.
- MCINTOSH, F.M., WILLIAMS, P., LOSA, R., WALLACE, R.J., BEEVER, D.A., NEWBOLD, C.J. (2003). Effects of essential oils on ruminal microorganisms and their protein metabolism. *Applied and Environmental Microbiology*, **69(8)**: 5011-5014.
- MERAL, T., YENER, Z., KAHRAMAN, T., MERAL, N. (2001). Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, antioxidant defense system and liver damage in experimentally induced diabetic rabbits. *J. Vet. Med. A Physiol. Path. Clin. Med.*, **(48)**: 593-599.
- MICHIELS, J., MISSOTTEN, J., VAN HOORICK, A., OVYN, A., FREMAUT, D., DE SMET, S., DIERICK, N. (2010). Effects of dose and formulation of carvacrol and thymol on bacteria and some functional traits of the gut in piglets after weaning. *Arch. Ani. Nutr.* **64**: 136-154.
- MITSCH, P., ZITTERL-EGLESEER, A., KÖHLER, B., GABLER, C., LOSA, R., ZIMPERNIK, I. (2004). The effect of two different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poult. Sci.* **83**: 669-675.
- MIZIORKO, H.M. (2011). Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* **505**: 131-143.

- MOHAMMED, A., FARRAG, A., MOHAMMED, S., MARY, K., BOTUS, H., EL ALFY, A. (1996). The possible protective effect of *Nigella sativa* on gentamin-induced nephrotoxicity in unilateral nephrectomized rats. *J.Pharma Biolog.*, **(3)**: 421–429.
- MORSI, N. (2000). Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotic resistant bacteria. *Acta Microbiol. Pol.*, **49(1)**: 63–74.
- NAIR, M.K.M., VASUDEVAN, P., VENKĪTANARAYANAN, K. (2005). Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, **16 (5)**: 395-398.
- NAZIFI, S., SAEB, M., ABEDI, M. (2003). Serum lipid profiles and their correlation with thyroid hormones in clinically healthy Turkoman horses. *Comp. Clin. Path.* **12**: 49-52.
- NENTCHEV, P. (2003). *Hyssopus Officinalis* L. (Çördük Otu) eterik yağının *Varroa destructor*'a karşı kullanımı üzerine gözlemler. *Uludag Bee Journal*, **5**: 43-44.
- O'GARA, E.A., HILL, D.J., MASLIN, D.J. (2000). Activities of garlic oil, garlic powder and their diallyl constituents against *Helicobacter Pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*, **66 (5)**: 2269-2273.
- OBOH, G., PUNTEL, R.L., ROCHA, J.B.T. (2007). Hot pepper (*Capsicum annuum*, Tepin and *Capsicum chinese*, Habanero) prevent Fe<sup>2+</sup> -induced lipid peroxidation in brain – in vitro. *Food Chem.* **102**: 178-185.
- OFTEDAL, O.T., HINTZ, H.F., SCHRYVER, H.F. (1983). Lactation in the horse: milk composition and intake by foals. *J. Nutr.* **113**: 2096-2106.
- OMAR, A., GHOSHEH, S., ABDULGHANI, A., HOUDI, A., CROOKSCOR, P.A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*L. Nigella sativa*). *J Pharm Biomed Anal.*, **(19)**: 757– 62.
- PARLAT, S.S., ALP, Ö.Y., CUFADAR, Y., OLGUN, O. (2005). Japon bildircinlarında deneysel aflatoksin zehirlenmesine karşı kekik uçucu yağı kullanımı. *Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, **19(36)**: 1-6.
- PETTIGREW, J.E. (2006). Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: Dietary tools, Part 1. *Anim. Biotechnol.* **17**: 207-215.
- RASOOLI, I., REZAEI, M.B., ALLAMEH, A. (2006). Growth inhibition and morphological alterations of *Aspergillus niger* by essential oils from *Thymus ericalyx* and *Thymus x-porlock*. *Food Control*, **17(5)**: 359-364.

- RICE, N.R., ERNST, M.K. (1993). In vivo control of NF- $\kappa$ B activation by I $\kappa$ B $\alpha$ . *The EMBO Journal*. **12**: 4685-4695.
- ROBINSON, N.E. (1997). Current therapy in equine practice. *W.B. Saunders Co.* Philadelphia. A.B.D.
- RODRIGUEZ, R., REDMAN, R. (2005). Balancing the generation and elimination of reactive oxygen species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 3175–3176.
- ROSOL, T.J., CAPEN, C.C. (1997). Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral (calcium, phosphorus, magnesium) metabolism. In: Kaneko, J.J. (Eds) Clinical biochemistry of domestic animals. *Academic Press*, San Diego, ABD.
- SAAD, B., AZAIZEH, H., SAID, O. (2005). Tradition and perspectives of Arab herbal medicine: A Review. *eCAM.*, **2(4)**: 475–479.
- SADS, O.R. BILKEI, G. (2003). The effect of oregano and vaccination against Glasser's disease and pathogenic *Escherichia coli* on postweaning performance of pigs. *Irish Vet. J.* **56**: 611-615.
- SAXENA, A., PANBORTA, B. (2003). Herbal remedies, renal tragedies. *Swiss Med. Wkly.*; **133**: 188–189.
- SCHELZ, Z., MOLNAR, J., HOHMANN, J. (2006). Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia*, **77(4)**: 279-285.
- SEIGLER, D.S. 1998. Phenylpropanoids. In: Plant secondary metabolism. SEIGLER, D.S., Ed. *Kluwer Academic Publishers*, Boston. pp. 106-129.
- SELVARAJ, P., NAMBI, A., BHUVNAKUMAR, C., DHANAPALAN, P. (2008). Hepatic enzyme profile in Indian throughbred equines. *Tamilnadu J. Vet. Anim. Sci.*, **4**: 38-40.
- SHAIKH, B., HATCHER, J. (2005). Complementary and alternative medicine in Pakistan: prospects and limitations. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, **(2)**: 139–142.
- SIVROPOULOU, A., PAPANIKOLAOU, E., NIKOLAOU, C., KOKKINI, S., LANARAS, T., ARSENAKIS, M. (1996). Antimicrobial and cytotoxic activities of origanum essential oils. *J. Agr. Food Chem.* **44**: 1202-1205.
- SLAMENOVA, D., HORVATHOVA, E., MARSALKOVA, L., WSOLOVA, L. (2008). Carvacrol given to rats in drinking water reduces the level of DNA lesions induced in freshly isolated hepatocytes and testicular cells by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Neoplasma*. **55**: 394-399.
- SMYTH, G.B., YOUNG, D.W., DURAN, S.H. (1993). Maturation of insulin and glucose responses to normal feeding foals. *Aust. Vet. J.* **70**: 129-132.

- SOSA, S., ALTINIER, G., POLITI, M., BRACA, A., MORELLI, I., LOGGIA, R.D. (2005). Extracts and constituents of *Lavandula multifida* with topical anti-inflammatory activity. *Phytomedicine*. **12**: 271-277.
- SÖKMEN, M., SERKEDJIEVA, J., DAFERERA, D., GULLUCE, M., POLISSIOU, M., C TEPE, M., AKPULAT, H.A., SAHİN, F., SOKMEN, A. (2004). In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens*. *J. Agric. Food Chem.* **52**: 3309-3312.
- STEIN, H.H., KİL, D.Y. (2006). Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling piglets: Dietary tools, Part 2. *Anim. Biotech.* **17**: 217-231.
- SURBURG, H., PANTEN, J. (2006). Common fragrance and flavor materials: preparation, properties and uses. *Wiley-VCH*, Weinheim, p 289-303.
- SWAMY, S., TAN, B. (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds. *J. Ethnopharmacol.*; **70**: 1-7.
- ŞİMŞEK, G.Ü., GÜLER, T., ÇİFTÇİ, M., ERTAŞ, O.N., DALKILIÇ, B. (2007). Esansiyel yağ karışımının (kekik, karanfil, anason) etlik piliçlerde canlı ağırlık, karkas ve etlerin duyuşsal özellikleri üzerine etkisi. s: 238-240. *IV. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi*, Bursa.
- TEISSEDRE, P.L., WATERHOUSE, A.L. (2000). Inhibition of oxidation of human low-density lipoproteins by phenolic substances in different essential oils varieties. *J. Agric. Food Chem.* **48**: 3801-3805.
- TEKEOĞLU, İ., DOĞAN, A., EDİZ, L., BUDANCAMANAK, M., DEMİREL, A. (2007). Effects of thymoquinone (volatile oil of Black Cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytotherapy Research*, **21**: 895-897.
- THOMAS, M.G., SCHUMANN, D.R. (1993). Income oppurtunities in special forest products-self help suggestions for rural entrepreneurs. *Agriculture Information Bulletin AIB666*, US Department of Agriculture, Washington, DC.
- TIPU, M.A., AKHTAR, M.S., ANJUM, M.I., RAJA, M.L. (2006). New dimension of medicinal plants as animal feed. *Pakistan Veterinay Journal*, **26(3)**: 144-148.
- TOPOZADA, H., MASLOUM, H., EL-DAKHAKHANY, M. (1965). The anti-bacterial properties of *Nigella sativa* seeds: Active principle with some clinical application. *J. Egypt Med Assoc.*, **(48)**: 187-202.

- TORIBIO, R.E. (2010). Disorders of calcium and phosphorus. In: REED, S.M., BAYLY, W.M., SELTON, D.C. Ed. *Equine Internal Medicine. St Louis (MO): Saunders/Elsevier.* p.1277-91.
- TOROĞLU, S., ÇENET, M. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, **9(2)**: 12-20.
- TSINAS, A.C., GIANNAKOPOULOS, C.G., PAPASTERIADES, A., ALEXOPOULOS, C., MAVROMATIS, J., KYRIAKIS, S.C. (1998). Use of Origanum essential oils as growth promoters in pigs. p: 221. *Proceeding of the 15th IPVS Congress*, Birmingham, UK.
- TUNG, Y., CHUA, M., WANG, S., CHANG, S. (2008). Anti-inflammation activities of essential oil and its constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) twigs. *Bioresource Technol.* **99**: 3908-3913.
- UZ, E., BAYRAK, O., UZ, E., KAYA, A., BAYRAK, R., UZ, B., TURGUT, F.H. (2008). Nigella sativa oil for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity: an experimental model. *Am J Nephrol.*, **(28)**: 517-522.
- VARPOSHTI, M., ALİ, A.A., MOHAMMADI, P., SABOORA, A. (2013). Effects of extracts and an essential oil from some medicinal plants against biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*, 1(1): 37.
- WALTER, B.M., BILKEI, G. (2004). Immunostimulatory effect of dietary oregano etheric oils on lymphocytes from growth-retarded, low-weight growing-finishing pigs and productivity. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*. **129**: 178-181.
- WASTON, T.D.G., BURNSL, L., PACKARD, C.J. (1993). Effect of pregnancy and lactation on plasma lipid and lipoprotein concentrations, lipoprotein composition and post-heparin lipase activities in Shetland pony mares. *J. Reprod. Fertil.* **97**: 563-568.
- WHITELEY, M, BANGERA, M.G., BUMGARNER, R.E., PARSEK, M.R., TEITZEL, G.M., LORY, S., GREENBERG, E.P. (2001). Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature.*; 413(6858): 860-4.
- WILSON, D.J., PATTON, S., FLOROVA, G., HALE, V., REYNOLDS, K.A. (1998). The shikimic acid pathway and polyketide biosynthesis. *J. In. Microbiol. Biotech.* **20**: 299-303.

- WONG, S.Y.Y., GRANT, I.R., FRIEDMAN, M.C., ELLIOTT, T., SITU, C. (2008) Antibacterial activities of naturally occurring compounds against *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Appl. Env. Microbiol.* **74**: 5986-5990.
- XIE, Q., KASHIWABARA, Y., NATHAN, C. (1994) Role of transcription factor NF- $\kappa$ B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* **269**: 4705-4708.
- XU, J., ZHOU, F., JI, B.-P., PEI, R.-S., XU, N. (2008). The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. *Lett. Appl. Microbiol.* **47**: 174-179.
- YARSAN, E. (2008). Bitkisel antiparaziterler. [<http://www.enderyarsan.net/bitkiantelmentik.php>] Erişim tarihi: 14.02.2014