

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ UNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARVAKROL VE TİMOL'UN İZOLE SIÇAN KALP KASI  
ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SERTAN ARKAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YASEMİN AYDIN

KASIM, 2008

# PDF Eraser Free

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ UNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARVAKROL VE TİMOL'UN İZOLE SIÇAN KALP KASI ÜZERİNE  
ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SERTAN ARKAN

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. YASEMİN AYDIN

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sertan ARKAN'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Karvakrol ve Timol'un İzole Sıçan Kalp Kası Üzerine Etkileri" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

27.10.2008

Üye : Prof. Dr. Ziya KAYGISIZ

Üye : Prof. Dr. Kubilay UZUNER

Üye : Prof. Dr. Süleyman AYDIN

Üye : Prof. Dr. Yasemin AYDIN

Üye : Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04./11./2008 tarih ve 765./3546... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr. Ferruh YÜCEL  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Timol ve karvakrol doğada bol miktarda bulunan, propofol ise sentez ile elde edilen ve yapısal olarak benzerliğe sahip alifatik yan zincirli fenolik moleküllerdir. Propofol, klinikte genel anestezi olarak kullanılmakta, karvakrol ve timol antimikrobiyal etkileri ile bilinmektedir. Propofolun kardiyovasküler sistem üzerindeki inhibitör etkileri bilinmemekte ancak timol ve karvakrolun kardiyovasküler etkilerine ilişkin bilgiler yeterli değildir. Bu çalışmada, izole sıçan atriumunda elektriksel stimülasyonla oluşturulan kasılmalar üzerinde propofol, timol ve karvakrolun etkileri araştırılmıştır. Test maddelerinin hepsinin kasılmalarda inhibisyon yaptıkları gözlenmiştir. Timol'un sadece  $10^{-4}$  M dozunda inhibisyon yaptığı, propofol ve karvakrol'un  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M dozunda inhibitör etkili olduğu bulunmuştur. Timol ve karvakrolun yapısal benzerliklerinin fazla olmasına karşın, kalp dokusu üzerindeki etki açısından propofol ve karvakrolun daha fazla benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle karvakrolun yeni bir kardiyoprotektif etkili madde adayı olabileceği ve bu amaçla yeni deneylere ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler, Propofol, Karvakrol, Timol, Elektriksel alan stimülasyonu, Sol atriyum

## SUMMARY

Thymol and carvacrol are natural compounds widely found in nature but propofol is a synthetic chemical used as general anaesthetic drug which are all have chemical similarity being phenolic substances with aliphatic side chains. As a clinically used general anaesthetic, propofol is well known for its cardiovascular effects but there are no sufficient information on the cardiovascular actions of thymol and carvacrol. The effects of thymol, carvacrol and propofol on the contractions of electrical field stimulation induced isolated rat atria were investigated in the present study. All the test compounds inhibited contraction of isolated atria. Thymol, which has more structural similarity to the carvacrol exhibited inhibition only at the  $10^{-4}$  M but propofol and carvacrol were observed to inhibit contractions at  $10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M doses. Unlike to the structural properties, carvacrol and propofol exhibited similar actions compared to thymol. Thus, carvacrol has a potential to be a new cardioprotective agent, which require new experiments.

Keywords; Propofol, Carvacrol, Thymol, Electrical field stimulation, Left atria

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Esansiyel Yağlar.....	3
2.1.1.Karvakrol.....	4
2.1.2.Timol.....	7
2.1.3. Propofol .....	10
2.2. Kalp Anatomisi ve Fizyolojisi .....	13
2.2.1.Kalp Kası .....	15
2.2.2 Preload ve Afterload .....	16
2.2.3. Kalbin sinirsel olarak uyarılması .....	17
2.2.3.a.Sempatik sinir lifleri ile kalbin uyarılması .....	17
2.2.3.b.Parasempatik sinir lifleri ile kalbin uyarılması .....	18
2.2.4. Kalbin hormonal uyarılması.....	19
2.2.5. Kalbin kan desteği.....	19
2.2.6.Kalp atımı koordinasyonu.....	19
2.2.7.Kalp kasının otoritmisitesi .....	21
2.2.8.Kalbin aksiyon potansiyeli .....	22
Hızlı depolarizasyon .....	22
Plato fazı .....	22
Repolarizasyon .....	23
2.2.9.Refrakter dönem.....	23
2.2.10.Kalsiyum iyonlarının kalp kasılmasındaki rolü.....	24
2.2.11.Kalsiyum kanalları.....	25
2.2.11.a. T tipi kalsiyum kanalları.....	25

2.2.11.b.L Tipi kalsiyum kanalları .....	25
2.2.12.Kalp Döngüsü.....	26
<b>3.METARYAL VE METHOD .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.Deney Hayvanları .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.Elektriksel Alan Stimulasyonu .....</b>	<b>29</b>
<b>3.5. İzole Organ Banyosu Deneyleri.....</b>	<b>29</b>
<b>3.6. İstatistiksel Değerlendirme .....</b>	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1.Karvakrol Deney Grubu Bulguları.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.Timol Deney Grubu Bulguları.....</b>	<b>32</b>
<b>4.3. Propofol Deney Grubu bulguları.....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>6. KAYNAKÇA.....</b>	<b>40</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** : Karvakrol'un kimyasal formülü

**Şekil 2** : Timol'un kimyasal formülü

**Şekil 3** : Propofol'un kimyasal formülü

**Şekil 4** : Kalbin anatomisi

**Şekil 5** : Kalp kasının histolojisi

**Şekil 6** : Kalbin uyarı iletim sistemi

**Şekil 7** : İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına karvakrol' un ve DMSO' nun etkisi

**Şekil 8** : İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına timol' un ve DMSO' nun etkisi

**Şekil 9** : İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına propofol' un ve DMSO' nun etkisi

## SİMGE VE KISALTMALAR

*CO <sub>2</sub>	Myoblast hücreleri
* Fe <sup>+2</sup>	Demir
* ATPaz	Adenozin trifosforaz
* DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
* GC-MS	Gaz Kromatografisi- Kütle spektrofotometresi
* EPO	Eritropoietin
* MDA	Malondialdehid
* NO	Nitrik oksit
* TBI	Travmatik Beyin Yaralanmaları
* H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
* NF-kB	Nükleer faktör kappa B
* iNOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
* AV	Atriyoventriküler kapaklar
* cAMP	Siklik Adenozinmonofosfat
*SA düğüm	Sinoatriyal Düğüm
*AV düğüm	Atriyoventriküler Düğüm
* DMSO	Dimetilsülfoksit
* EAS	Elektriksel alan stimülasyonu
* CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	Kalsiyum Klorür
* C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> . H <sub>2</sub> O	Glukoz
* KCl	Potasyum Klorür
* MgCl <sub>2</sub>	Magnezyum Klorür
* NaCl	Sodyum Klorür
* NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum Bikarbonat
* KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Potasyum Fosfat
* O <sub>2</sub>	Oksijen
*CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
*L-NAME	Nitro L arjinin metil ester
*EFS	Electrical Field Stimulation

# PDF Eraser Free

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geçmişten günümüze kadar bitkiler pek çok amaç için kullanılmaktadır. Bu kullanım alanlarından birisi de her geçen gün büyük bir ilgi odağı olmaya devam eden tıp alanındaki kullanımınıdır. Anadolu, on üç bine yakın bitki çeşidiyle dünyanın en zengin bitki florasına sahip bölgelerinden biridir. Ülkemizde kekik adıyla bilinen *Origanum* ve *Timus* türlerinin çeşitli amaçlarla kullanımı çok yaygındır. *Timus* ve *Origanum* türlerinin içerdiği başlıca esansiyel yağlar; Timol, Karvakrol, Borneol, Cymol, Cimen, Tanen ve Flavonlar'dır. Öncelikle baharat olarak kullanılır ve yağlı ağır yemeklerin tadını zenginleştirir, sindirimi kolaylaştırır. Şifalı bitki olarak kekik halk arasında öncelikle kramp çözücü, dezenfekte edici ve balgam söktürücü olarak kullanılır.

Kekik bitkisinin esansiyel yağının ana bileşenleri olan karvakrol (2-methylethyl phenol) ve timol (5- methyl-2-1-mthylethy phenol) gibi monoterpenoid fenol ve türevleri genellikle antiseptik olarak tıp alanında, diş ve ağız sağlığında, tarımda, kozmetikte, mikrobiyal bozulmayı önlemek amacıyla besin endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Karvakrol ve timol' un antifungal, antimikrobiyal, antioksidan ve antiseptik özellikleri ile ilgili çalışmaların çok fazla olmasına rağmen bu maddelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini ortaya koyan çalışmalar yok denilecek kadar azdır. Propofol (2,6-diisopropylphenol, PPF) yaygın şekilde intravenöz olarak kullanılan fenol kökenli genel anesteziiktir. Propofol'un antioksidan ve nöron koruyucu özellikleri bilinmekle birlikte kimyasal yapısı karvakrol ve timol'e benzeyen bu ilacın kardiyovasküler etkileri ve etki mekanizmaları yeterince araştırılmamıştır. Daha önce laboratuvarımızda yapılmış olan deneylerden elde edilen bilgiler, fenol kökenli bileşikler olan karvakrol ve timol'ün düşük dozlarda bile kuvvetli hipotansif etkilerinin olduğuna dikkat çekmektedir. Fakat bu hipotansif etkilerin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İzole organ banyosu deney düzeneğini kullanarak karvakrol ve

## PDF Eraser Free

timol'un daha önceki çalışmalarımızda görülen hipotansif etkilerinde kalp kasının rolü olup olmadığını açıklayabilmek ve bu maddelere moleküler benzerliği olan propofol'un da kalp kasındaki etkilerini inceleyebilmek için araştırmamızı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Esansiyel Yağlar

Esansiyel yağlar bitkilerden elde edilen, uçucu ve lipofilik bileşiklerdir. Bitkilerin sekonder metabolitlerinden elde edilirler. Genellikle mekanik baskıyla, su ve buhar distilasyon yöntemiyle elde edilirler (21). Esansiyel yağlar hoş kokuları, güzel lezzetleri antiseptik ve antioksidan özelliklerinden dolayı yüzyıllardan beri kullanılmaktadırlar (22). Kimyasal olarak başlıca monoterpenler, sesquiterpenler, alkoller, eterler, aldehytlar, esterler ve ketonlar esansiyel yağların ana bileşenleridir (29). Esansiyel yağların kimyasal bileşimleri iklimsel ve çevresel faktörlere bağlıdır (22). Lipofilik özelliklerinden ötürü deriden rahatça absorbe edildikleri için uzun yıllar boyunca tıbbi alanlarda kullanılmışlardır. Günümüzde esansiyel yağların antibakteriyal, antioksidan, antifungal, bakterisid, fungisid ve insektisel etkilere sahip oldukları çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (2,73). Lipofilik özelliklerinden dolayı antimikrobiyal etkilerini genellikle hücre membranını etkileyerek gösterirler. Antimikrobiyal aktiviteleri esansiyel yağların türüne ve konsantrasyonuna ve bileşimine bağlıdır. Yüksek oranda fenolik bileşikler içeren esansiyel yağların yüksek oranda antimikrobiyal etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bunlara ilaveten antioksidan özelliklerinden dolayı kozmetikte, antiseptik özelliklerinden dolayı ağız bakım ürünlerinde ve besinleri koruyucu özelliklerinden ötürü de besin sanayinde kullanılmaktadırlar (71,74).

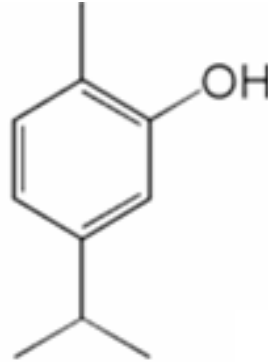
Aromatik bitkilerin esansiyel yağları genellikle hidrodistilasyon veya çözücü ekstraksiyonu ile elde edilmektedir. Bitkilerden elde edilen doğal ürünlerin ekstraksiyon süresini, kullanılan çözücü miktarını azaltmak ve elde edilen ekstraktların kalitesini artırmak için çeşitli yeni teknikler geliştirilmektedir. Mikro dalga yardımcı ekstraksiyon ve solvent içermeyen mikro dalga ekstraksiyonları aromatik bitkilerden uçucu bileşiklerin ve esansiyel yağların ekstraksiyonu için alternatif olarak düşünülmektedir (26, 33).

Bendahou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar solvent içermeyen mikrodalga yönteminin aktif esansiyal yağları üretmek için alternatif bir yöntem olduğunu göstermektedir (17).

### 2.1.1.Karvakrol

Karvakrol, *Origanum*, *Satujera*, *Tyhmbra*, *Thymus* ve *Corydothymus* gibi *Lamiacea* ailesine ait bitki türlerinde baskın olarak bulunan monoterpenik fenoldur (43).

Türkiye *Lamiacea* familyası bakımından çok zengin bir ülkedir. *Origanum* ve *thyme* (timus) gibi *Lamiacea* familyasına ait bitkilerin yapraksı kısımları besin ürünlerine katılmaktadır (14). Timus cinsi 125 tür içeren ve çok fazla araştırılmış aromatik bir bitkidir (72). Timus cinsinin Türkiye’de 39 türü ve 59 sınıfı bulunmaktadır (76). Kimyasal polimorfizm timus türlerine karakteristiktir. Karvakrol, timol,  $\alpha$ -terpeniol, thjone, geraniol, linalool gibi pek çok kemotip tanımlanmıştır (72). Yüksek oranda Karvakrol (5-isopropyl-2-methylphenol) ve timol içeren esansiyal yağların en yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (2,11). Bu bileşikler farklı biyoaktif özellikler de gösterirler. Flavonoidler ve E vitamini gibi uçucu olmayan antioksidanlar *Timus vulgaris* türünün ekstraktlarında bulunur (27). Kekik sahip olduğu bu özelliklerinden dolayı besin sanayisinde koruyucu olarak kullanılır (12).



Şekil 1. Karvakrol’un kimyasal formülü (71)

*Origanum* türlerinin üyeleri dünyada en önemli aromatik bitkiler arasında yer almaktadır. *Origanum* cinsi Akdeniz, Avrupa, Sibiryaya ve İran bölgelerinde yaklaşık 38 tür içerir. Türkiye ve doğu ege florasında 24 türü ve 27 sınıfı bulunan *Origanum* türünün 16'sı endemiktir (3). *Origanum* bitkileri genellikle yemeklere lezzet katmak ve alkollü içki yapımında kullanılır. *Origanum* bitkilerinin antifungal, antibakteriyal, antioksidan, antikanserojen ve insektisel özelliklerinden ötürü *Origanum* türlerinin bileşikleri çok fazla çalışılmıştır (38). *Origanum* sınıfı aşağıda belirtilmiş olan ana bileşiklere göre 3 gruba ayrılabilir (46).

- 1) Linalool, terpinen-4-ol, sabinene
- 2) Karvakrol ve Timol
- 3) Sesquiterpenler

Esansiyel yağların antimikrobiyal etkilere sahip olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Dusan ve arkadaşları bağırsak hücreleri ve E. Coli bakterisi üzerinde oregano (*Lamiaceae*), timus (*Lamiaceae*), clove (*Myrtales*) ve cinnamon (*Lauraceae*) esansiyel yağları ve onların ana bileşenleri olan karvakrol, timol, eugenol gibi bileşiklerin etkilerine bakmışlardır. Esansiyel yağların bakteriyi tamamen inhibe ettikleri dozların görece olarak kültürlenmiş intestinal hücrelerde yüksek sitotoksik etkileri olduğu bulunmuştur. Bu etkiler doza bağlıdır. Yapılan çalışmada cinnamon ve clove uçucu yağı ile onların major bileşeni eugenol düşük dozlarda sitotoksik etki göstermezken kısmi bir antimikrobiyal etki göstermiştir. Oregano uçucu yağı ve major bileşeni karvakrol düşük dozlarda apoptotik hücre ölümünü çok hafifçe artırırken şiddetli antimikrobiyal etki göstermiştir. Timus uçucu yağı yüksek sitotoksikiteye sahipken onun ana bileşeni timol sitotoksik etki göstermeyip kuvvetli antimikrobiyal etki göstermiştir (30).

Magyar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda, karvakrolun insan ve köpek myositleri üzerindeki kalsiyum kanallarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Magyar ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise, karvakrol'e benzer bir



molekül olan timol'un kalsiyum ve potasyum kanallarını bloke ettiği bildirilmiştir (51,52).

Karvakrolun antioksidan ve analjezik etkilerini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Aydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda, *Sideretis congesta*, *Satureja cuneifolia* ve *Origanum onites* türleri iki farklı bölgeden toplanmış ve bu türlerin esansiyel yağları Clevenger distilasyonu ile elde edilmiştir. Esansiyel yağların anajezik etkileri standart analjezikler olan morfin ve fenoprofen ile karşılaştırılmıştır. Test maddeleri arasında sadece *Origanum onites*' in spesifik analjezik etkilerinin olduğunu bildirilmişlerdir. *Origanum onites*' in analjezik etkilerinin yetiştiği bölgeye bağlı olduğu bulunmuştur. Aydın ve arkadaşlarının bulguları analjezik etkinin esansiyel yağın bir bileşeni olan karvakrol ile bağlantılı olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (8).

Loziene ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda, *Thymus pulegiodies* türünün fenolik kemotiplerinden elde edilen ekstraktların serbest radikalleri yok etmekte etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstraktların antimikrobiyal etkilerinin patojen bakterilere karşı seçici olmasına karşın, zayıf bakterisid özelliklerinden dolayı yiyecek koruma teknolojisinde faydalanılabileceği bildirilmektedir (50).

Aslım ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda *Origanum minutiflorum*'un esansiyel yağının ciprofloksacin- dirençli *Campylobacter spp.* türüne olan antimikrobiyal etkilerini Borth mikrodilasyon ve agar well difüzyon yöntemlerini kullanarak araştırmışlardır. Sonuç olarak, *O. minutiflorum* türünün esansiyel yağının *Campylobacteriosis* gibi besin zehirlenmesine sebep olan hastalıkları önlemede doğal bir yiyecek koruyucu olarak kullanılabileceğini bulmuşlardır. Aslım ve arkadaşları ayrıca gaz kromatografisi ve kütle spektrometresini (GC/MS) kullanarak *O. minutiflorum* türünün esansiyel yağının % 98.7 sini kapsayan 22 bileşeni olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bitkinin esansiyel yağının % 73.9 karvakrol ve % 7. 20'si p-cymene oluşturduğunu göstermişlerdir (5).

Pol ve arkadaşlarının çalışmalarında, karvakrolun nisin' in (*Lactococcus lactis* tarafından üretilen antibiyotik) *B. Cereus*'un vejetatif hücrelerine karşı antimikrobiyal etkisini güçlendirdiğini bulmuşlardır (58).

Zeytinoğlu ve arkadaşları çalışmalarında, *Origanum onites* L. türünden fraksiyonel distilasyonla elde edilen karvakrolun farklı dozlarının N-ras onkogeni transfer edilmiş myoblast hücrelerinin (CO25) DNA sentezini growth medium ve ras aktive edici mediumda inhibe ettiğini göstermişlerdir. Dolayısıyla karvakrolun kanser tedavisinde yeri olabileceğini ileri sürmektedirler (82).

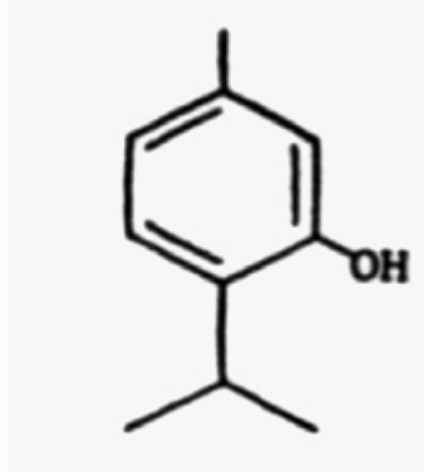
Tepe ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda, timol ve karvakrolun hem DPPH hem de  $\beta$ - karoten/linoleik asit test sistemlerinde güçlü bir antioksidan aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (71).

Aeschbach ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda, timol, karvakrol, 6-gingerol, hidroksitirosol ve zingeron'un antioksidan ve prooksidant etkilerini araştırmışlardır. Timol, karvakrol, 6-gingerol ve hidroksitirosol'un askorbat ve  $Fe^{+3}$  varlığında fosfolipid lipozomların peroksidasyonunu azalttığını, fakat zingeron'nun çok zayıf bir inhibe edici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Aeschbach ve arkadaşlarının bulguları, timol, karvakrol ve 6-gingerol'un önemli derecede antioksidan etkilerinin olduğunu ve sentetik antioksidan katkı maddelerinin yerine kullanılabilecek doğal bir antioksidan madde olduğunu düşündürmektedir (2).

### **2.1.2. Timol**

Timol (5-methyl-2- isopropylphenol) monoterpenler grubu bileşikler arasında sınıflandırılan bir bitkisel bileşiktir (11). Timolün en fazla çalışılmış ve bilinen özelliği antimikrobiyal etkileridir. Ağızda bulunan bakterilere karşı güçlü bakteri öldürücü

(bakterisit) etkisinden dolayı ağız temizlik ürünlerinde kullanılmaktadır. Timol sahip olduğu hoş kokusu ile kozmetik alanında ve yemeklere lezzet katmak amacıyla baharat olarak da kullanılmaktadır (63). Timol yüksek oranda fenol bileşiği içerdiği için fitofarmakolojik ürünlerde ve antibiyotik özelliklere sahip olduğu için ev hayvanlarının besinlerinde kullanımı önem kazanmaktadır (65).



Şekil 2. Timol'un kimyasal formülü (18)

Timol'un, interlökinler, lökotrienler ve prostanoitler gibi inflamatuvar metabolitlerin salınımını azaltarak güçlü bir anti inflammatuvar etkisinin olduğu ortaya konmuştur (67, 81).

Belhattab ve arkadaşları, Cezayirde yetişen *Oreganum glandulosum* türünün yüksek oranda timol içerdiğini, Sari ve arkadaşları da aynı türün güçlü bir antioksidan aktivite ve *E.coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *E.hirae*, *C. Albicans*, *C. tropicalis* gibi bakteri ve funguslara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (16,64).

Yanishlieva ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, timol'un lipidlerde karvakroldan daha iyi bir antioksidan olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun timol' un fenolik grubunun farklı yerleşiminden olduğunu ileri sürmektedirler (79).

Tamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, timol'un miyozin subfragment 1'in ATPaz aktivitesi ve çizgili kas liflerinin kasılma özelliklerine etkileri araştırılmıştır. 1.5-

2 mM konsantrasyonlarında timol, S1 ATPaz'ı önemli derecede, aktinle aktive olan S1 ATPaz'ı orta derecede aktive etmiştir. Aynı konsantrasyonlarda ise iskelet kası liflerinin izometrik kasılma gücü orta derecede baskılanmıştır. Kasılmanın kinetik parametrelerini izometrik kasılma gücüne göre daha fazla baskılamıştır. Bu nedenle, timol diğer küçük inhibitör moleküller arasında kasılmanın kinetik etkenlerine ve enzimatik aktivitesine zıt etkilerinin olması bakımından oldukça önemli bir bileşik olarak bildirilmektedir (70).

Kordalı ve arkadaşları yaptıkları deneylerde, Türkiye'de yetişen *Origanum acutidens* türünden hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağ ve onun ana bileşeni olan karvakrol(%87), p-cymene ve timol'un antifungal, fitotoksik ve insektisel etkilerini araştırmışlardır. *Origanum acutidens* türünden elde edilen p-cymene'in düşük antifungal özellik göstermesine rağmen karvakrol'un ve timol'ün 17 fitopatojenik mantarın gelişmesini tamamen engellediğini ve ticari fungusit olan benomyl'den daha yüksek oranda etkili olduğunu bulmuşlardır. P- cymene'in hiçbir fitotoksik etki göstermediğini ancak karvakrol ve timol'ün aynı zaman da *Amaranthus retroflexus*, *Chenopodium album* ve *Rumex crispus* tohumlarının çimlenmesini tamamen engellediğini ve fitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir Özellikle uçucu yağda yüksek oranda bulunan karvakrol' un fungusid, herbisit ve insektisit özelliklere büyük katkı yaptığı sonucuna varılmıştır (47).

Aydın ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, kekiğin ana bileşenlerinden olan thymol ve  $\gamma$  terpinen'in insan lenfositlerinde 0.1mM'dan daha düşük dozlarda DNA hasarına sebep olmadığını gözlemiştir. 0.2 mM ve daha yüksek dozlarda ise thymol ve  $\gamma$ - terpinen'in DNA hasarına sebep olduğu gözlenmiştir. Timol ile benzer yapıya sahip olan karvakrol düşük konsantrasyonlarda insan lenfositlerinde fazla bir DNA hasarına neden olmamasına rağmen 0.05 mM.'dan daha yüksek konsantrasyonlar da DNA hasarına neden olduğundan ötürü timol'e oranla daha fazla genotoksik olduğu düşünülmektedir (7).

Azırak ve arkadaşlarının yaptığı deneylerde, karvakrol ve timol'un sıçan kemik iliği hücrelerinde in vivo olarak genotoksik etkileri doza ve zamana bağlı olarak

araştırılmıştır. Timol ve karvakrol' un özellikle yüksek dozlarda önemli düzeyde yapısal ve toplam kromozomal anormalliklerini uyardığını bulmuşlardır. Aynı ekibin bir başka çalışmasında ise çeşitli bitkilerden elde edilen uçucu yağların ana bileşenleri olan timol, karvakrol, karvon ve limonen'in yabani otların tohumlarının büyümesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Düşük konsantrasyonlarda bile karvakrol, timol ve karvon'un tohumların çimlenmesini ileri derecede inhibe ettiği gösterilerek iyi birer herbisid adayı olabilecekleri ileri sürülmüştür (9).

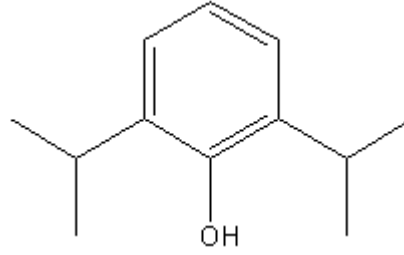
Botelho ve arkadaşları yaralanmalarda ve kesilmelerde yaygın olarak kullanılan *Lippia sidoides*(Verbenaceae), türünün esansiyal yağının bileşimini ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Esansiyal yağ hidrodistilasyonla elde edilmiş ve GC-MS ile esansiyal yağın 12 bileşikten oluştuğunu, ana bileşik olarak %56.7 oranında timol, %16.7 oranında karvakrol bulunduğunu tespit etmişlerdir. Esansiyal yağın ve ana bileşenleri olan karvakrol ve timol'un kariojenik bakteri türleri olan *Candida albicans* gibi *Streptococcus* türlerine karşı düşük dozlarda antimikrobiyal etkilerinin olduğunu bulmuşlardır (18).

Beer ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, timol'ün domuz midesi ve vena portasından alınan düz kas preparatlarında kasılma üzerine etkilerini araştırmışlardır. Timol'un düşük dozlarda spontan kasılmaları artıcı, yüksek dozlarda kasılmaları inhibe edici etkisini görmüşlerdir. Çeşitli reseptör antagonistleri ile yaptıkları deneyler sonucunda timol'ün düşük dozlarda alfa1 ve alfa2 adrenerjik reseptörler üzerine agonistik etki yaptığı sonucuna varmışlardır (15).

### **2.1.3. Propofol**

Propofol (2,6 diisopropylphenol) genellikle genel cerrahi, üroloji ve ortopedi ameliyatları ve pek çok cerrahi işlemde kullanılan intravenöz bir anesteziik maddedir. Yoğun bakım ünitelerinde sakinleştirici olarak da verilmektedir (28). Propofol tek

başına tam bir anestezi sağlamaz çünkü analjezik etkileri yoktur. Tek bir doz uygulamadan sonra kısa süreli bir anestezi sağlar. Bu nedenle, propofol klinikte genellikle diğer opioidlerle veya solunumsal anestezi maddelerle tam bir anestezi sağlar (75).



Şekil 3 : Propofol'un kimyasal formülü (34)

Propofol' un antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Propofolun kimyasal yapısının E vitamini, bthylhydroxytoulin ve  $\alpha$ - tocophenol gibi fenol kökenli serbest radikal tutucularına benzerliğinden ötürü dokuların antioksidan savunmalarını artırabileceği düşünülmektedir (1,28). Propofolun lipid peroksidasyonunu baskıladığı bilinmektedir (32,34,36). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda propofolun çeşitli organları iskemi - reperfüzyon ve oksidatif hasardan koruduğu bulunmuştur (20). Kalp ameliyatlarında iskemi sonrası miyokard fonksiyon bozukluklarını, infarkt boyutunu ve histolojik dejenerasyonu azalttığı için anestezi madde olarak kullanımı da gittikçe artmaktadır (1, 31,45). Propofol yüksek oranda lipofilik bir madde olduğu için hücre membran lipidleri ile etkileşime girebilir (25). Deney hayvanları ve insanlarda yapılan çalışmalarda propofolun nöron koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkinin propofolun glutamat geri alımını arttırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (10,48).

Öztürk ve arkadaşları çalışmasında eritropoetin (EPO) ve propofol'un sıçanlarda kapalı olarak oluşturulmuş beyin hasarında, bu maddelerin oksidatif stres ve antioksidan özelliklerini karşılaştırmışlardır. Propofol ve Epo'nun kapalı beyin hasarı yapıldıktan sonra beyindeki malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerini azaltarak oksidatif stresi düşürdüklerini ancak epo ve propofolun birlikte kullanılmasının, bu

maddelerin tek başlarına kullanılmasından çok fazla bir faydasının olmadığını bulmuşlardır (57).

Sun ve arkadaşları tarafından yapılmış olan deneylerde, propofolun travmatik beyin yaralanmalarından(TBI) sonra in vivo olarak bağırsak permeabilitesi ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Propofolun travmatik beyin yaralanmaları olan sıçanlarda bağırsağı koruyucu etkilerinin proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak olduğunu bulmuşlardır (68).

Chikutei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,  $H_2O_2$ 'ye bağlı olarak oluşan oksidatif strese karşı nöron koruyucu özelliğe sahip olan bir genel anestezi olan propofolun  $H_2O_2$  ile eş zamanlı olarak inkübe edilmiş sıçan timositlerinde etkilerini araştırmışlardır. Propofol'un tek başına 30 mikromol' a kadar hücre yaşayabilirliğine önemli bir etkisi gözlenmemesine rağmen, 3 milimol  $H_2O_2$  varlığında 10 mikromol propofolun ölü hücre sayısını artırdığını, 30 mikromol propofolun ölü hücre sayısında önemli bir artışa sebep olduğunu bulmuşlardır. Propofol belirli dozlarda (10 mikromol ve 30 mikromol)  $H_2O_2$  ile indüklenmiş sıçan timositlerinde ölüm oranını artırmıştır. Ancak aynı deney koşulları altında, propofol'un sıçan nöronlarını  $H_2O_2$  ile indüklenmiş oksidatif strese karşı koruduğunu bulmuşlardır. Propofolun bu etkisinin hücre türüne bağlı olduğu düşünülmektedir (25).

Chen ve arkadaşları in vitro olarak yapmış oldukları deneylerde sıçan locus coeruleus nöronlarında propofol ile indüklenmiş yanıtlar üzerine intraselüler ve ekstraselüler pH' nın etkilerini araştırmışlardır. External ve intraselüler asidosizin propofol indüklemeli yanıtlara etkisinin olmadığını, fakat ekstraselüler alkalozisin propofol indüklemeli yanıtları güçlendirdiğini bulmuşlardır (24).

Brasil ve arkadaşları çalışmalarında, propofolun halothan verilmiş sıçanların karaciğerinde oksidatif stresin önemli belirleyicileri olan nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonu ve nitrik oksit sentaz (iNOS) üzerine etkilerini incelemiştir.

Propofol'un, oksidatif stresi, NF-KB aktivasyonunu ve iNOS ekspresyonunu engellediğini göstermişlerdir (20).

Anwar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda, propofolun analjezik etkilerini ve mekanizmalarını araştırmışlardır. Propofolun farklı suphipnotik dozlarda intraperitoneal olarak verildiğinde, ağrı eşiğinin latensinde morfine kıyasla artmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Propofolun analjezik etkilere sahip olduğunu ve bu etkinin spinal kord düzeyinden çok opioid sistem yoluyla merkezi olarak kontrol edildiğini göstermişlerdir (4).

Propofol'un myokardiyal reperfüzyon hasarındaki etkilerini araştırmak için yapılan birçok in vivo ve in vitro çalışma sonucunda, propofol'un kardiyoprotektif etkileri bildirilirken, Ebel ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro bir çalışmada ise bu görüşe zıt sonuçlar bildirilmiştir (31,41,44,45,49).

### **2.2. Kalp Anatomisi ve Fizyolojisi**

Kalp perikardiyum denilen fibroz bir dokuyla çevrilmiş göğüs kafesinde bulunan kas yapısında bir organdır. Perikardiyumla kalp arasında yer alan dar boşluk kalbin fibröz kese içinde rahatça hareket etmesini sağlayan bir sıvı ile doludur (53).

Kalbin duvarları başlıca miyokardiyum denilen kalp kası hücrelerinden oluşmuştur. Kalp duvarının iç yüzü yani, kalp odacıklarının kan temas eden yüzeyi ince bir tabaka olarak uzanan endotelyum veya endotelial hücrelerle çevrilidir (53).

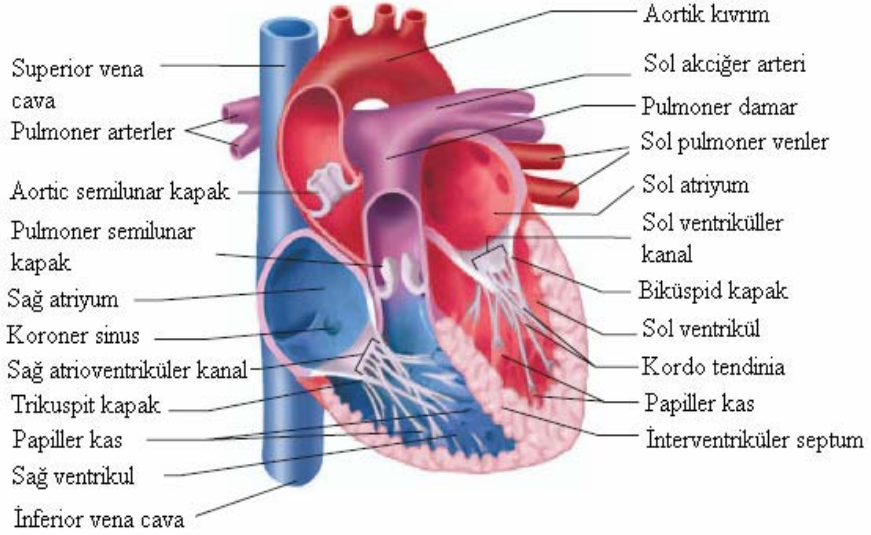
İnsan kalbi iki kısımdan oluşur ve her biri bir atriyum ve ventrikülden oluşur. Kalbin her bir atriyumu ve ventrikülü arasında kanın atriyumlardan ventriküllere geçmesini sağlayan atriyoventriküler (AV) kapaklar yer alır. Sağ atriyoventriküler



kapak tricuspid kapak, sol atriyoventriküler kapak mitral kapak olarak isimlendirilir (53).

Atriyoventriküler kapakların açılıp ve kapanması işlemi atriyumlarla ventriküller arasında basınç farkından dolayı oluşan pasif bir olaydır. Bir atriyumun basıncı atriyoventriküler kapakla ayrılmış olduğu ventrikülün basıncından daha fazla olduğunda kapak açılır ve atriyumlardan ventriküllere kan akımı gerçekleşir. Aksine, ventrikül kasıldığında iç basıncı bağlantılı oldukları atriyumdan daha fazla olur ve atriyoventriküler kapaklar kapanır. Bu sayede, kanın ventriküllerden atriumlara geri akışı önlenir. Ventriküllerin güçlü kasılmaları sonucu kan sol ventrikülden aorta, sağ ventrikülden pulmoner venlere pompalanır (53).

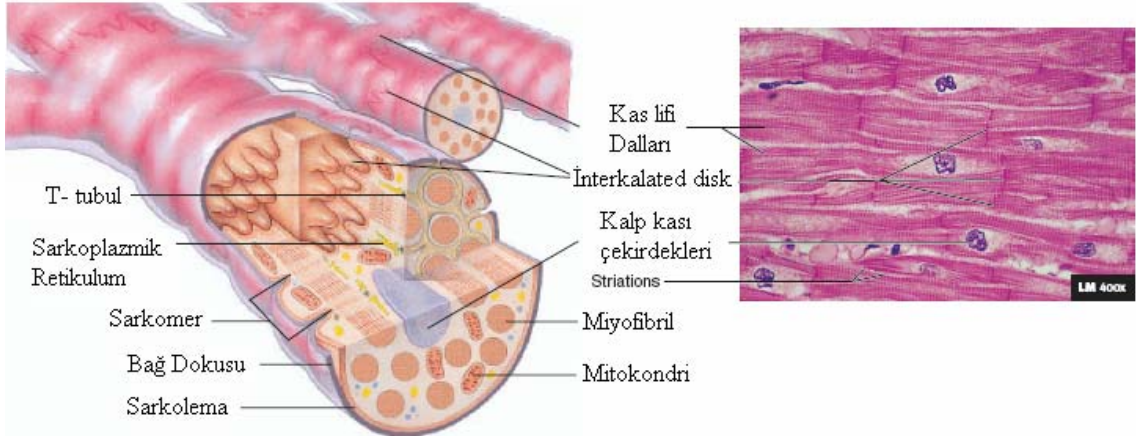
Sağ ventrikül ile pulmoner venler arasında pulmoner kapak ve sol ventrikül ile aort arasında aortic kapak bulunur. Bu kapaklar aynı zamanda semilunar kapaklar olarak da isimlendirilir. Bu kapaklar kanın ventriküler kasılma sırasında arterlere akmasına izin verirken ventriküler gevşeme sırasında kanın ventriküllere geri akmasına engel olur(şekil 4). Semilunar kapakların açılıp kapanmaları atriyoventriküler kapaklarda olduğu gibi pasif bir olaydır. Kalp kapakları kan akımına çok az direnç gösterirler ve çok küçük bir basınç farkı kan akımı oluşması için yeterlidir. Vücuttaki kirli kanı kalbe geri getiren ana venler olan Superior ve inferior vena cavanın sağ atriyuma girişlerinde kapaklar bulunmaz. Benzer bir şekilde akciğerden kalbe temiz kanı getiren ana venler olan pulmoner venlerinde sol atriyuma girişlerinde kapaklar bulunmaz (53).



Şekil 4: Kalbin anatomisi (66)

### 2.2.1. Kalp Kası

Kalp kası hem iskelet kası hem de düz kasların özelliklerini gösterir. Kalp kasında bulunan ince aktin filamentler ile kalın miyozin filamentler çizgili kaslardakine benzer şekilde düzenlenmesinden ötürü kalp kası hücreleri iskelet kası görünümündedir (Şekil 5). Kalp kası hücreleri çizgili kasların hücrelerinden daha kısadır. Kalp kası hücreleri desmozomlarda bulunan interkale disklerle birbirleriyle temas halindedir (66).



Şekil 5: Kalp kasının histolojisi (66)

Kalp kası hücrelerinin çok az bir kısmı kasılma özelliği göstermez. Bu kalbin normal olarak uyarılabilmesi için çok önemlidir. Kasılma özelliği göstermeyen bu hücreler kalp kası hücreleriyle gap junctionlar aracılığıyla kalbin ileti sistemi olarak bilinen bağlantıları kurar. Kalbin ileti sistemi kalp atışlarını başlatır ve aksiyon potansiyelinin hızlı bir şekilde tüm kalp kası hücrelerine yayılmasını sağlar (66).

### 2.2.2 Preload ve Afterload

Kalbin diyastolu sırasında venlerden sağ atriyuma gelen kan miktarına venöz dönüş denir. Venöz dönüş arttıkça diyastol sonu hacim artar. Diyastol sonu hacmin artması kalbin ventrikül kaslarının daha çok gerilmesine sebep olur. Kalbin ventrikül kaslarının gerilmesine preload denir. Preload kalbin kasıldığında pompaladığı kan miktarını belirleyen öğelerden biridir. Preload arttıkça kalbin pompaladığı kan miktarı artar. Kalbin stroke volumu ile preload arasındaki bu ilişkiye Starling's yasası denir (66).

Afterload, kalbin ventrikülleri kasıldığında aortaki kan basıncını geçmek ve kanı aorta pompalamak için oluşturulması gereken basınçtır. Kalbin kanı pompalama

etkinliği preload' ta meydana gelen çok küçük değişmelerden etkilenmesine rağmen afterload' ta meydana gelen değişmelerden pek etkilenmez (66).

Fiziksel egzersiz süresince, vücutta hareket halindeki çizgili kaslarda bulunan damarlar vasodilate olarak damarlardan geçen kan miktarını artırır. Bunun sonucunda kaslara daha fazla oksijen ve besin gider. Ayrıca, iskelet kaslarının sürekli kasılmasından dolayı kan damarlarına yapılan basınç artar ve kalbe dönen kan miktarı artar. Bu durumda kalbin preload'u artar ve bu da kalbin stroke volümünü artırır. Kalbin stroke volümünün artması kalbin pompaladığı kan miktarını artırır. Böylece kaslara giden kan miktarı artar. Dinlenme durumunda damarlar vazokonstrikte olduğu ve çizgili kaslar kasılmadığı için kanın kalbe venöz dönüşü azalır. Bunun sonucu olarak preload ve kardiyak output azalır (66).

### ***2.2.3. Kalbin sinirsel olarak uyarılması***

Kalp çok fazla sayıda sempatik ve parasempatik sinir liflerine sahiptir. Sempatik postgangliyonik lifler başlıca norepinefrin salgılar. Parasempatik sinir lifleri öncelikle asetilkolin salgılar. Asetilkolin' in reseptörleri muskariniktir. Norepinefrinin kalp kasındaki reseptörleri genellikle beta adrenerjiktir. Adrenal medulladan salgılanan epinefrin hormonu da norepinefrinle aynı reseptörlere bağlanır ve kalpte aynı etkileri gösterir (66).

#### ***2.2.3.a.Sempatik sinir lifleri ile kalbin uyarılması***

Sempatik uyarı kalbin hem kasılma hızını hem de kasılma gücünü artırır. Güçlü bir sempatik uyarı kalp atım sayısını dakikada 250, çok nadirde olsa 300'lere kadar çıkarabilir. Güçlü kasılmalar da stroke volumu artırabilir. Sempatik uyarı kalbin güçlü kasılması sonucunda kalbin sistol sonu hacmi azalır (66).

Eğer kalp hızı çok fazla artarsa, diyastol süresince kalbin ventriküllerine yeterince kan dolmasına izin vermez. Bu durumda diyastol sonu kan hacmi azalır. Kalbin atım hızı belli bir seviyeden daha da fazla olursa kalbin kasılma gücü azalır ve kalp kası hücrelerinde metabolitler birikir (66).

Norepinefrin postgangliyonik sempatik nörotransmitterdir. Aksiyon potansiyellerinin hem frekansını hem de amplitüdünü artırarak kalp kasının depolarizasyonunu ve kasılma hızını artırır. Norepinefrinin kalpteki etkisi hücre zarındaki  $\beta$  adrenerjik reseptörler ile ilişkilidir. Norepinefrinin  $\beta$  adrenerjik reseptörlere bağlanması sonucu G proteini aktifleşir. Aktifleşen G proteinleri kalp kası hücreleri içerisinde cAMP sentezini artmasını sağlar. cAMP yavaş kapılı kalsiyum kanallarını açarak hücre zarının kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini artırır (66).

### ***2.2.3.b. Parasempatik sinir lifleri ile kalbin uyarılması***

Parasempatik lifler kalp kasının kasılma hızında yavaşlatıcı etkileri vardır. Güçlü parasempatik uyarı kalp atım sayısını dakikada 20-30' lara kadar düşürür ama stroke volume çok az etkisi vardır. Kalp atımları arasındaki süre uzaması kalbin daha fazla miktarda kanla dolmasını sağlar. Sonuç olarak Starling yasasına göre kalbin stroke volumu artıran preload artar (66).

Asetilkolin kalp hücrelerinin membranlarının ligand kapılı kanalların potasyum iyonuna daha geçirgen olmasını sağlayan, postgangliyonik nöronlar tarafından salgılanan bir nörotransmitterdir. Asetilkolin membran hiperpolarize olmasına neden olur. Hiperpolarize olan membranın depolarizasyon olması ve aksiyon potansiyeli çıkarması daha uzun zaman alacağından dakikada kalp atım hızında azalma olur (66).

## ***2.2.4. Kalbin hormonal uyarılması***

Adrenal medulladan salgılanan epinefrin ve norepinefrin kalbin kanı pompalama etkinliğini önemli derecede etkileyen hormonlardır. Nörepinefrin kalp kası hücrelerinde epinefrinle aynı etkiye sahiptir. Kalp hızını ve kalbin kasılma gücünü artırır. Epinefrin ve nörepinefrinin adrenal medulladan salgılanması medullanın sempatik uyarımı ile kontrol edilir. Epinefrin ve nörepinefrin kan yoluyla kalp kası hücrelerinde bulunan  $\beta$  adrenerjik reseptörlere bağlanarak cAMP sentezini artırır (53).

## ***2.2.5. Kalbin kan desteği***

Kalp diğer bütün organlar gibi aort' dan dallanan arterler aracılığıyla çok zengin bir kan desteği alır. Miyokardiyuma kan desteği sağlayan damarlara koroner damarlar denilir. Koroner damarlar aortun hemen ilk kısmından dallanarak daha küçük damarlar olan arterler, arterioller, kapillerler, venüller ve venleri oluştururlar. Venlerin büyük bir kısmı tek bir ven ile koroner sinüsten sağ atriyuma geri dönerler (53).

## ***2.2.6. Kalp atımı koordinasyonu***

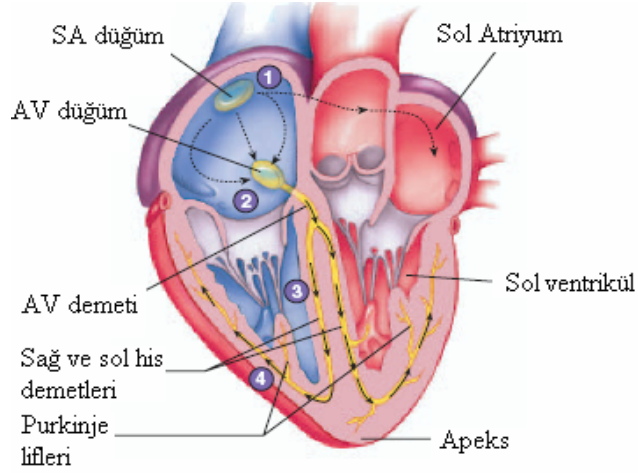
Kalp, önce atriyumların hemen ardından ventriküllerin kasıldığı çift bir pompadır. Kalp kasının kasılması pek çok iskelet kasında ve düz kasta olduğu gibi plazma membran depolarizasyonu ile başlatılır. Miyokard hücreleri aksiyon potansiyelerinin bir hücreden diğerine yayılmasını sağlayan gap junctionlarla birbirlerine bağlanmışlardır. Bu yüzden, bir kalp kasın hücrelerinin uyarılması tüm kalp kası hücrelerinin kasılmasıyla sonuçlanır. Başlangıç depolarizasyonu superior vena cavanın sağ atriyuma giriş yaptığı yere yakın olarak bulunan küçük bir grup ileti sistemi hücreleri olan sinoatriyal (SA) düğüm tarafından başlatılır. Daha sonra aksiyon potansiyeli sinoatriyal düğümünden tüm atriyumlara oradan da ventriküllere yayılır (53).

Sinoatriyal düğüm tüm kalbin normal pacemakerdir. Sinoatriyal düğümün oluşturduğu depolarizasyon kalbin diğer bütün hücrelerinin depolarizasyonuna sebep olur. Sinoatriyal düğüm kalp hızının öncelikli belirleyicisidir (53).

Sinoatriyal düğümde başlatılan aksiyon potansiyeli gap junctionlar aracılığıyla hücreden hücreye geçerek tüm miyokard hücrelerine yayılır. Sinoatriyal düğümde oluşan aksiyon potansiyelinin sağ atriyumdan sol atriyuma yayılması kalbin ileti sisteminden bağımsızdır. Aksiyon potansiyelinin yayılması ve her iki atriyumun kasılması aynı zamanda gerçekleşir (53).

Atriyal depolarizasyon ile ventriküler depolarizasyon arasında bağlantıyı sağlayan sağ atriyumun tabanında bulunan kalbin ileti sisteminin bir kısmı olan Atriyoventriküler düğüm (AV düğüm) aracılığıyla olur. Atriyoventriküler düğüm önemli bir özellik gösterir. Atriyoventriküler düğümün hücrelerinin elektriksel özelliklerinden dolayı aksiyon potansiyelinin yayılması biraz daha yavaştır. Bu sayede, atriyumların kasılması ventrikül kaslarının elektriksel olarak uyarılmasından önce tamamlanır. Uyarı atriyoventriküler düğümden sonra kalbin uyarı sisteminin başka bir kısmı olan his demetleri aracılığıyla ventriküllere gelir. Atriyoventriküler düğüm ve his demetleri atriyumlar ve ventriküller arasındaki tek elektriksel bağlantıyı oluştururlar. His demetleri ventrikül duvarları arasında sağ ve sol dallara ayrılır. Bu dallar aksiyon potansiyelinin hemen hemen tüm ventrikül kasına hızlı bir şekilde dağılmasını sağlayan Purkinje lifleriyle temas kurar. Sonuç olarak, purkinje lifleri kalbin ileti sistemi dışındaki ventrikül kaslarıyla temas kurarak aksiyon potansiyelinin tüm ventrikül kaslarına yayılmasını sağlar (Şekil 6) (53).

Purkinje liflerinin hızlı iletimi ve dağılımları sayesinde sağ ve sol ventrikül kası koordineli tek bir kasılma gösterir. Depolarizasyon ve kasılma ventrikülün tepe (apex) kısmında biraz daha önce başlar ve yukarı doğru yayılır(53).



Şekil 6: Kalbin uyarı ileti sistemi (66)

### 2.2.7. Kalp kasının otoritmisitesi

Kalp vücuttan çıkarıldıktan sonra uygun sıcaklık ve besin ortamı sağlanırsa fizyolojik koşullar altında uzun süre kasılmaya devam eder. Sinoatriyal düğümdeki pacemaker hücreleri belirli aralıklarla kendiliğinden aksiyon potansiyelleri oluşturur. Bu aksiyon potansiyelleri kalbin ileti sistemi aracılığıyla kalbin tüm kaslarına yayılır ve voltaj bağımlı sodyum kanallarını açılmasını sağlar. Sonuç olarak aksiyon potansiyelleri oluşur ve kalp kası kasılır (66).

Sinoatriyal düğümde aksiyon potansiyellerinin oluşması bölgesel olarak kendiliğinden gelişen prepotansiyellerin eşik değerine ulaşmasıyla meydana gelir. Pacemaker hücrelerinde meydana gelen iyon hareketleriyle prepotansiyeller oluşur(66).

Sodyum iyonu sızma kanallarından hücre içerisine girerek depolarizasyona sebep olur. Kalp kası hücrelerin potasyum iyonlarına geçirgenliğinin azalması daha az miktarda potasyum iyonunun hücre dışına çıkmasına sebep olarak depolarizasyona



katkıda bulunur. Depolarizasyon sonucu kalsiyum kanalları açılır ve hücre içerisine kalsiyum iyonu girmeye başlar ve depolarizasyonun artmasına sebep olur. Prepotansiyeller eşik değerini aştığında pek çok voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır. Pacemaker hücrelerine kalsiyum girişi aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazının oluşmasında birinci dereceden sorumludur (66).

Pace maker hücrelerinde repolarizasyon diğer kalp kası hücrelerinde olduğu gibi olur. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları kapanır, voltaj kapılı potasyum kanalları açılır. Böylece dinlenim membran potansiyeli tekrar sağlanır (66).

### ***2.2.8. Kalbin aksiyon potansiyeli***

Kalbin kasılabilir ventriküler hücrelerinde dinlenim membran potansiyeli -90 mV. tur. Bir aksiyon potansiyeli başladığında ventriküller kalp kası hücreleri yaklaşık -75 mV olan eşik değerine gelir. Eşik değerine ulaşıldığı anda aksiyon potansiyeli üç temel basamağı başlatır (53).

**Hızlı depolarizasyon:** Kalp kasının hızlı depolarizasyon fazı iskelet kasındaki depolarizasyon fazına benzer. Kalbin aksiyon potansiyeli eşik değerine ulaştığında voltaj kapılı sodyum kanalları açılır ve membran bir anda sodyum iyonuna karşı geçirgen olur. Sonuç olarak sarkolemma da hızlı bir depolarizasyon oluşur. Bu kanallara çabuk bir şekilde açıldığı ve sadece birkaç milisaniye açık kaldığı için voltaj bağımlı hızlı sodyum kanalları denir (53).

**Plato fazı:** Kalbin membran potansiyeli +30 mV. yaklaştıkça voltaj bağımlı sodyum kanalları kapanır. Bu kanallar membran potansiyeli -60 mV. ulaşınca kadar kapalı olarak kalır. Hücreler sodyum iyonunu aktif transportla hücre dışına taşımalarına rağmen hücrenin pozitif yükü bir süre daha devam eder çünkü kalsiyum kanalları açılır. Bu kanallara yavaş açılıp ve uzun süre açık kaldıkları için voltaj bağımlı yavaş kalsiyum

kanalları denir. Yavaş kalsiyum kanalları açıldığında hücre içine kalsiyum iyonları girmeye başlar. Aktif transportla hücre dışına taşınan sodyum iyonuyla kaybedilen pozitif yük, yavaş kalsiyum kanallarının açılmasıyla ve kalsiyum iyonlarının sarkoplazmaya girmesiyle dengelenir. Böylece, membran potansiyeli uzun bir süre 0 mV. kalır. Aksiyon potansiyelinin bu kısmına plato fazı denir. Kalp kası hücreleriyle çizgili kas liflerin arasındaki en büyük fark plato fazının bulunmasıdır (53).

**Repolarizasyon:** Plato fazı devam ettikçe yavaş kalsiyum kanalları kapanmaya başlar ve yavaş potasyum kanalları açılmaya başlar. Kanallar açıldıkça potasyum iyonları hücre dışına çıkar. Böylece hücre dinlenim membran potansiyeline geri döner (53).

### ***2.2.9.Refrakter dönem***

Kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli başladıktan bir süre sonra membran ikinci uyarıya cevap vermez. Bu döneme mutlak refrakter dönem denilir. Refrakter dönemin başlangıcında membran tamamen yanıt vermez çünkü sodyum kanalları açıktır ya da kapalı ve aktif değildir. Ventriküller kalp kası hücrelerinde mutlak refrakter dönem yaklaşık 200 m.sn. sürer (66).

Mutlak refrakter dönemi nispi refrakter dönem takip eder. Bu süre boyunca voltaj kapalı sodyum kanalları kapalıdır ama açılabilir. Bu durumda kalp kası hücrelerinde normal bir uyarandan daha yüksek başka bir uyarana cevap vererek bir aksiyon potansiyeli çıkarabilir (66).

### *2.2.10.Kalsiyum iyonlarının kalp kasılmasındaki rolü*

Aksiyon potansiyellerinin plato fazı süresince hücre membranına giren kalsiyum iyonları bir kasılma için gerekli olan kalsiyumun yaklaşık %20 sini sağlar. Ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyum iyonun hücre içine girmesi hücre içerisinde bulunan sarkoplazmalarda depo halinde bulunun kalsiyumun serbestleşmesine sebep olur. Ekstra sellüler kalsiyumun kalp kası hücrelerinin kasılması üzerine hem direk hem de dolaylı etkileri vardır. Bu yüzden, kalp kası dokusu ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyon değişikliklerine oldukça duyarlıdır (66).

Çizgili kas liflerinde aksiyon potansiyeli oldukça kısadır fakat kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli uzun sürelidir çünkü kalsiyum iyonları plato fazı süresince hücre içerisine girmeye devam eder. Sonuç olarak, kasın aktif olarak kasılması plato fazının sonuna kadar sürer. Yavaş kalsiyum kanalları kapandıkça, intrasellüler sıvıdaki kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikulum tarafından geri alınır veya hücre dışına pompalanır ve kalp kası gevşer (66).

Çizgili kas hücrelerinde refrakter dönem en yüksek kasılma aşamasına gelmeden sona erer. Bu yüzden kasılmalar birbirini seri bir şekilde takip eder ve tetanoz olabilir. Kalp kası hücrelerinde mutlak refrakterdönem gevşemeye kadar devam eder. Bu nedenle normal kalp kası hücrelerinde uyarının şiddeti ve sıklığı ne olursa olsun tetanoz görülmez. Kalp kasının bu özelliği hayati bir anlamı vardır. Eğer kalp kası hücrelerinde tetanik kasılma gözlemlenirse, kalp kası sürekli olarak kasılı kalır. Bu nedenle kan akciğerlere ve periferdeki dokulara pompalanamaz ve ölüm gerçekleşir (66).

## ***2.2.11.Kalsiyum kanalları***

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları miyokardiyumun elektriksel ve kimyasal olarak düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Kalsiyum kanalları pacemaker hücrelerinde aksiyon potansiyellerinin ve aksiyon potansiyellerinin plato fazının oluşmasından sorumludur (19). Kalpte T tipi ve L tipi olmak üzere iki tip kalsiyum kanalı bulunur. Bu kanalların farmakolojik, geçirgenlik ve elektriksel özellikleri birbirinden farklıdır (19). Yüksek eşik değerine sahip L tipi kalsiyum kanalları kalsiyumun hücre içine girişini sağlayarak uyarılma kasılma çiftinin oluşmasını sağlar. T tipi kalsiyum kanalları kalbin aksiyon potansiyelindeki plato fazının oluşmasından başlıca sorumludur (69).

### ***2.2.11.a.T tipi kalsiyum kanalları***

T tipi kalsiyum kanalları voltaj kapılı kalsiyum kanalları sınıfındandır. Bu kanallar nispeten daha düşük aktivasyon ve deaktivasyon eşik değerine sahip olmasıyla diğer kanallardan ayrılırlar. T tipi kanallar genellikle gelişme, uyarılabilme, uyarılma-kasılma ve uyarılma – salgılama gibi pek çok hücre fonksiyonun düzenlenmesiyle yakından ilişkilidir. T tipi kalsiyum kanallarının aktivitesi çeşitli nörotransmitterler hormonlar, anesteziklerden, antiepileptik ilaçlardan etkilenebilir (69).

### ***2.2.11.b.L Tipi kalsiyum kanalları***

Kalpdeki L tipi kalsiyum kanalları uyarılma kasılma çiftinin oluşmasında çok önemli bir role sahiptir. L tipi kalsiyum kanalları pek çok inotropik etkenden etkilenir. L tipi kalsiyum kanalları farmakolojik ve biyofiziksel özelliklerine göre  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  ve  $\delta$  alt birimlerinden oluşmuştur (60). Kalsiyum kanallarının elektriksel, farmakolojik ve fonksiyonel özelliklerini sağlayan alt birim  $\alpha_1$  alt ünitesidir. Kalsiyum hücre içine

kalsiyum kanallarından geçtikçe, bu kanallar hücre uyarılabilirliğini, kas kasılmasını ve enzim aktivitesini kontrol ederler (60). L tipi kalsiyum kanallarının alt birimlerinin farklı fonksiyonları vardır.  $\alpha_1$  alt birimi dokulara özgü 3 geni kodlar ve  $\beta$  alt birimi ile birlikte iskelet kası, kalp kası, beyin ve muhtemelen düz kasta izoformları mevcuttur. Tam olarak gösterilememiş olsa bile benzer durum muhtemelen  $\gamma$  alt birimi içinde geçerlidir.  $\alpha_2/\delta$  kompleksi uyarılabilir dokularda çok fazla görülmektedir (59).

### ***2.2.12.Kalp Döngüsü***

Kalp aslında birlikte çalışan iki ayrı pompadan oluşmuştur. Her bir pompa bir atriyum ve ventrikülden oluşur. Normal kalp döngüsü kalp kasının kasılmasına ve kalbin iletim sisteminin fonksiyonel özelliğine bağlı olarak 0.7-0.8 saniyedir (66).

Sistol terimi kalp kasının kasılması, diyastol terimi ise kalp kasının gevşemesi anlamına gelir. Atriyal sistol atrium kaslarının kasılması, atriyal diyastol ise atriyum kaslarının gevşemesi anlamına gelir. Benzer kasılma ve gevşemeler ventriküller için de geçerlidir; ventrikül kaslarının kasılması ventriküller sistol, ventrikül kaslarının gevşemesine ventriküller diyastol denir (66).

Sistol başlamadan önce atriyumlar ve ventriküllerde kasılma görülmez. Bu süre içerisinde Atriyoventriküler kapaklar açıktır ve kalbin ventriküllerine kan dolar. Sistol döneminde ventrikül kası kasılır ve ventrikülün içindeki basınç yükselir. Ventrikül içerisindeki basınç arttıkça, atriyoventriküler kapaklar kapanır. Atriyoventriküler kapakların ve semilunar kapakların kapalı olduğu ve ventrikül içerisindeki kan miktarının değişmediği bu döneme izovolemik kasılma denir. Ventriküllerin kasılması devam ettikçe, kalbin ventrikül içerisindeki kan basıncı atriyum ve pulmoner arterler içerisindeki kan basıncından daha yüksek olur. Bunun sonucunda semilunar kapaklar açılır ve kan aort ve pulmoner arterlere pompalanır. Diyastol dönemi başladığında ventriküller gevşemeye başlar, ventriküllerin içindeki kan basıncı aort ve pulmoner

arterlerden daha düşük olur. Ventriküllerdeki kan basıncın düşmesiyle semilunar kapaklar kapanır. Bütün kapakların kapalı olduğu bu evreye izovolemik gevşeme denir (66).

Ventriküler kasılma ve izovolemik gevşeme süresince kalbin atriyumlarına venlerden kan akışı olur. Ventriküller gevşeyince içlerindeki kan basıncı düşer. AV kapaklar açılır ve kan atriumlardan ventriküllere akar. Ventriküllerin kanla dolması büyük oranda pasif bir olaydır. Atriyumların kasılıp içlerindeki kanı ventriküllere pompalanmasıyla ventriküllerin dolması tamamlanır (66).

## 3.METARYAL VE METHOD

### 3.1.Deney Hayvanları

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanarak temin edilen 250 - 300 g. ağırlığında Spraque Dawley albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde 20-24<sup>0</sup>C sıcaklıkta iyi havalandırılmış odalarda yetiştirilmiştir.

### 3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	(Riedel-deHaen)
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> . H <sub>2</sub> O	(Merck, Darmstadt, Germany)
KCl	(Merck, Darmstadt, Germany)
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
MgCl <sub>2</sub>	(Merck-Schuchardt,Hohenbrunn,Germany)
NaCl	(Merck, Darmstadt, Germany)
NaHCO <sub>3</sub>	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
DMSO	(Riedel-deHaen)
Karvakrol	(Sigma- Aldrich, Steinheim, Germany)
Timol	(Sigma- Aldrich, Steinheim, Germany)
Propofol	(Sigma- Aldrich, Steinheim, Germany)

### 3.3.Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Dijital stimulator	: LE 12106, İspanya
Hassas terazi	: Ohaus, E 12140, İsviçre

Enjektörler : 1, 2 ve 5ml, Hayat A.Ş. Türkiye  
İzole organ banyosu : Ugo- Basile, cat. 4050, İtalya  
İzometrik transducer : Ugo- Basile, cat. 7003, İtalya  
Recorder gemini : Ugo- Basile, cat. 7070, İtalya

### 3.4. Elektriksel Alan Stimulasyonu

Çalışmamızda elektriksel alan stimulasyonu (EAS) kullanarak atriyum kasının elektriksel uyarıya verdiği yanıtlar incelendi. Elektriksel alan stimulasyonu oluşturmak amacıyla LE 12106 dijital stimülatör (single channel) kullanıldı. İzole organ banyosunda elektriksel alan oluşturmak amacıyla, halka şeklindeki 1 cm. çaplı, aralarında 4 cm'lik mesafe bulunan elektrotlardan oluşan düzenek kullanıldı. Atriyum dokusu iki elektrod'un ortasında yer alacak şekilde organ banyosuna yerleştirildi ve deney süresince dokuların elektrotlara temas etmemesine özen gösterildi.

### 3.5. İzole Organ Banyosu Deneyleri

Dişi ve erkek Spraque Dawley türü sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra longitudinal abdominal-torokal insizyon ile karın ve göğüs boşluğuna girildi. Sol atriyumdan alınan doku parçası soğuk Krebs- Henseleit fizyolojik solüsyonuna (mM cinsinden NaCl 11,9, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 ve glukoz 11.1) konuldu.

Alınan sol atriyum kası çevresindeki dokulardan temizlendikten sonra %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile havalandırılan ve 37 C' ye ayarlanmış izole organ banyosuna vertikal olarak yerleştirildi. Kas dokusuna 1 g gerim uygulanarak 37<sup>0</sup> C de yeterli oranda sürekli olarak oksijen sağlanmış organ banyosunda 20 dakika aralıklarla Krebs-Henseleit fizyolojik solüsyonundan geçirilerek 1 saat süreyle ortama uyum sağlaması



amacıyla dinlendirilmiştir. Dinlenme süresinin ardından 18 V gerilim altında, 1 Hz. Frekanslı, 0,080 süreli ve 60 saniye aralıklarla elektriksel uyarı verildi ve sol atriyum kasının kasılmaları izometrik transdüser kullanılarak mürekkepli yazıcı (recorder) aracılığıyla kaydedildi.

Deneyimizde kullandığımız test maddeleri, karvakrol, timol ve propofol lipofilik özelliklerinden dolayı DMSO'da çözüldü. Deneyimizde, her bir atriyum kası için DMSO kontrol cevabı elektriksel alan stimülasyonu oluşturularak kümülatif olarak alındı. Sol atriyum dokusu DMSO kontrol cevabı alındıktan sonra Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkandı ve 20 dakika süre ile dinlendirildi. Dinlenme süresinin sonunda test maddelerimiz olan karvakrol, timol ve propofol'un elektriksel alan stimülasyonu oluşturularak kümülatif olarak doz cevabı alındı. Çalışma süresince her bir kümülatif doz cevabı alınmadan önce organ birkaç dakika elektriksel alan stimülasyonuna maruz bırakılarak kasılmaların sabit hale gelmesi sağlandı. Karvakrol ve timol için  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M, propofol için  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ , ve  $10^{-3}$  M dozlarında EAS ile doz cevapları alınmıştır. Deneyimizde izole organ banyosuna alınmış olan sol atriyum dokusuna verilen test maddelerinin toplam hacmi banyo hacminin %5' ni geçmemiştir.

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için yedi hayvandan elde edilen veriler Student t testi kullanılarak yapılmıştır. Değerler  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edilmiştir.\*  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar sonucu elde edilen değerler grafik olarak gösterilmiştir.

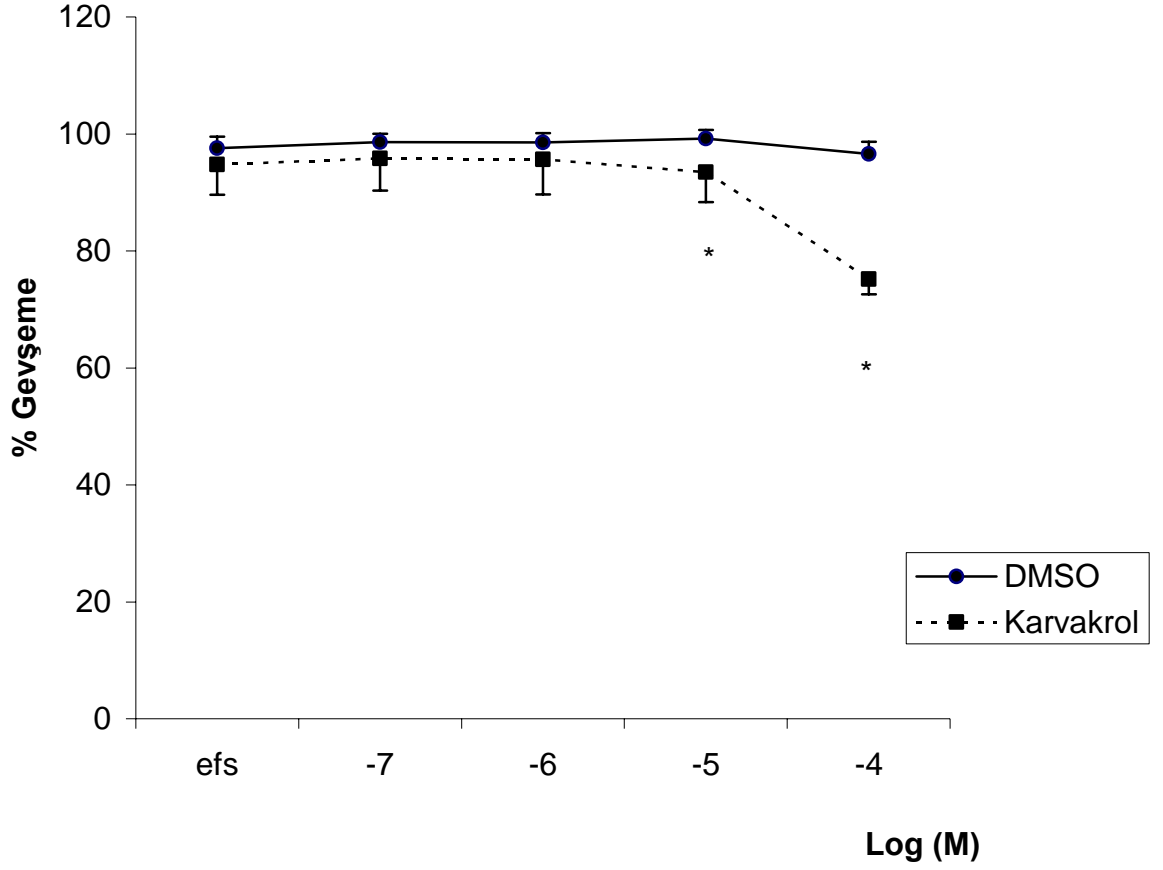
## 4. BULGULAR

### 4.1. Karvakrol Deney Grubu Bulguları

Şekil 7. DMSO ve karvakrol'un sıçan sol atrium kasının elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları üzerine olan etkilerini göstermektedir.

Karvakrol dozları uygulanmadan önce karvakrol'u çözmek için kullanılan DMSO' nun sol atriyum kasının elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma yanıtları üzerine etkilerine bakılmıştır. DMSO' nun  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  milimol dozlarında kalp kasının EAS kasılma yanıtlarına istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Karvakrol' un  $10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M dozları kalp kasının EAS kasılma yanıtlarına istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir inhibe edici etki yapmazken,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M dozlarında kalp kasının EAS kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon yaptığı gözlenmiştir. Başlangıç EAS kasılma yanıtı  $94.81 \pm 5.22$  iken  $10^{-4}$  M karvakrol uygulamasından sonra EAS yanıtı  $75.18 \pm 2.60$ 'a düşmüştür. %20 lik bir inhibisyon görülmektedir.



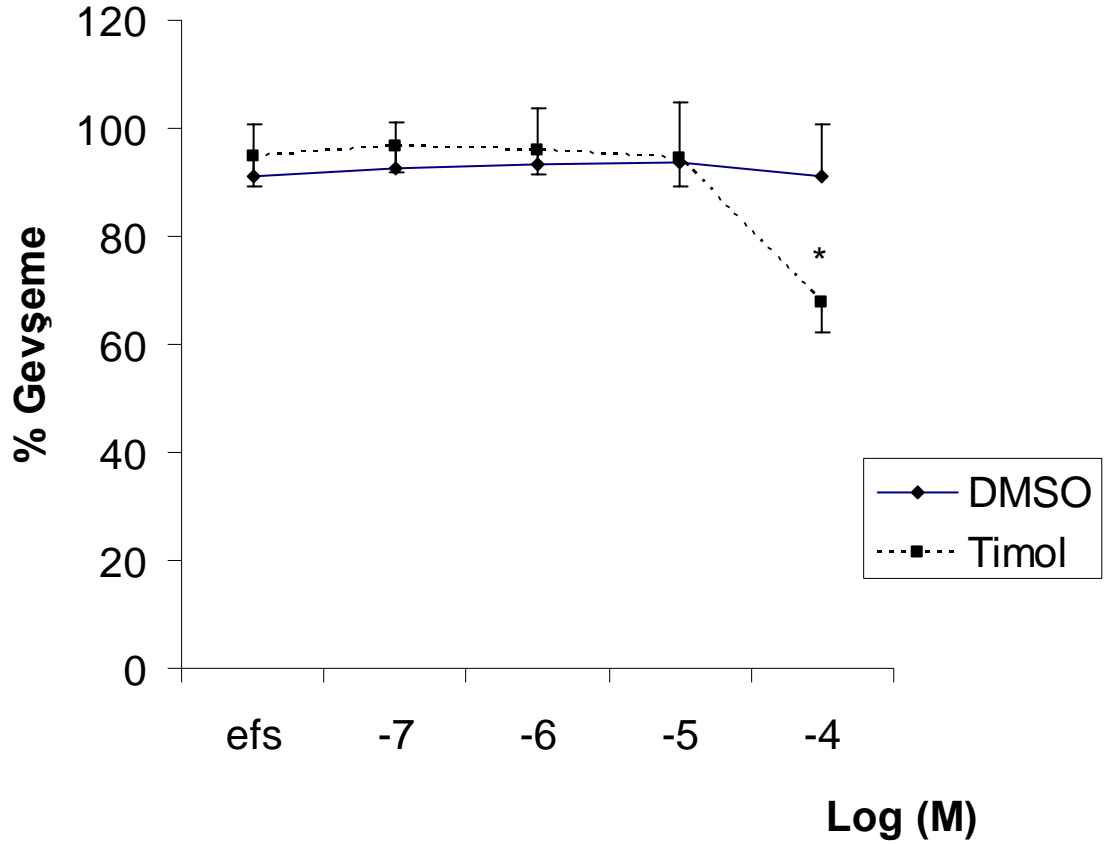
Şekil 7: İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına karvakrol' un ve DMSO' nun etkisi \* p<0.05 (n=7)

#### 4.2.Timol Deney Grubu Bulguları

Şekil 8. DMSO ve timol'ün sıçan sol atrium kasının elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları üzerine olan etkilerini göstermektedir.

Timol'ü çözmek için kullanılan DMSO' nun sol atriyum kasının elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma yanıtları üzerine etkilerine bakıldığında  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M. dozlarında kalp kasının EAS kasılma yanıtına istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.

$10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M dozlarında timol' un kalp kasının EAS kasılma yanıtlarına istatistiksel olarak anlamlı her hangi bir inhibe edici etkisi görülmezken,  $10^{-4}$  M dozunda kalp kasının EAS kasılma yanıtlarına istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon yapmıştır. Başlangıçta  $94.95 \pm 5.65$  olarak kayıt edilen EAS kasılma cevabı  $10^{-4}$  M timol verilmesinden sonra % 30 civarında inhibe olarak  $67.78 \pm 5.61$  olarak ölçülmüştür.



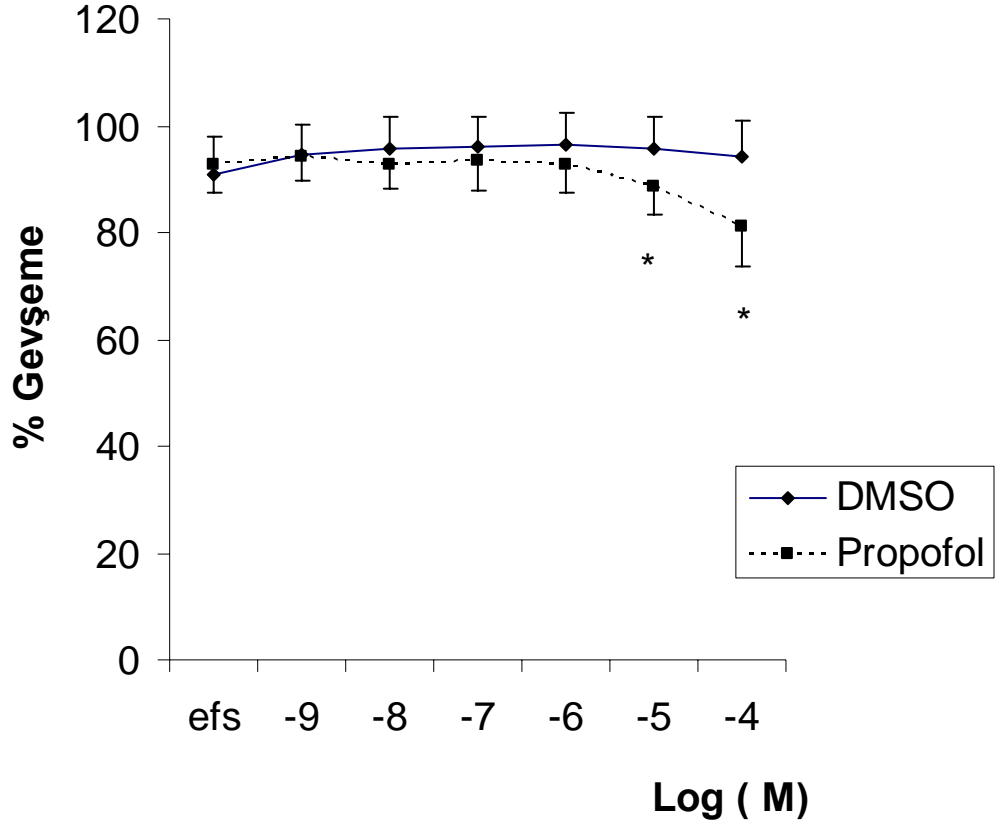
Şekil 8: İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına timol' un ve DMSO' nun etkisi. \* p<0.05 (n=7)

### 4.3. Propofol Deney Grubu bulguları

Bu deney grubunda propofol'u çözmek için kullanılan DMSO' nun  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M dozlarında sol atriyum kalp kasının EAS kasılma yanıtına istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Propofol' un  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M dozlarında kalp kasının EAS kasılma yanıtına istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir inhibe edici etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Propofol' un  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M. dozlarında kalp kasının EAS kasılma yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir. Başlangıç EAS kasılma yanıtına göre  $(92.72 \pm 5.42)$   $10^{-4}$  M doz propofol verilmesinden sonra EAS kasılma yanıtları % 13  $(81.08 \pm 7.35)$  inhibe olmuştur.

$10^{-4}$  M konsantrasyonda sırasıyla en fazla inhibisyonu timol sonra karvakrol ve propofol yapmıştır.



Şekil 9: İzole sol atriyum kasında elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarına propofol' un ve DMSO nun etkisi. \* p<0.05 (n=7)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Timol ve karvakrol doğada bulunan, propofol ise sentez ile elde edilen hidroksi benzen türevi lipofilik ve küçük moleküllerdir. Bu moleküllerin kimyasal olarak yapılarında benzerlikler bulunmasına karşın, sadece propofol klinikte genel anestezi olarak kullanılmaktadır(42). Timol ve karvakrol'un,propofolden farklı olarak bugün için klinik kullanımı bulunmamakta ancak deneysel olarak antifungal (23) antiseptik, antibakteriyel (76) özellikler ve karvakrolun antitumoral (83) etkileri başta olmak üzere, çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerinde karvakrol ve timol'un etkilerine ilişkin az sayıda çalışma bulunması nedeniyle, propofol timol ve karvakrol'un elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılan izole sıçan kalp kası üzerindeki etkileri bu çalışmada araştırılmıştır.

Çalışmamızda elektrik ile uyarılan izole sıçan atrium kasılması üzerinde, aralarında bazı farklılıklar olmakla birlikte, propofol timol ve karvakrolun gevşetici etkileri bulunduğu gözlenmiştir (Şekil 7 – 9 ). Propofol, timol ve karvakrolun aynı deney modelinde olmak üzere, elektriksel stimülasyon ile izole sıçan atrium kasılması üzerine etkilerine ilişkin herhangi bir deneysel çalışmaya rastlanmamış olup ilk kez bu çalışmada benzer etkileri bildirilmektedir.

Bir genel anestezi ilaç olarak kullanılmakta olan propofol 'un kardiyovasküler etkileri olduğu bilinmektedir. Propofol'un (2.5 mg/kg, i.v. dozunda) solunum deprese etmekle birlikte, kalp debisinde azalma ve vazodilatör etki yaptığı, kan basıncını düşürdüğü, kalp atış hızında refleks artışa yol açtığı bilinmektedir (42). Propofol'un kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi, genel anestezi sırasında istenilmeyen bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Propofolun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin, aynı zamanda iskemi reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif nitelikte olduğu bildirilmiştir(44,49). Propofol'un kardiyoprotektif etkisinin oluşmasında, serbest radikal

süpürücü etkinin yanısıra (55) kalsiyum (80) sodyum (62) ve potasyum kanal blokajının(41) önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Propofolun vazodilatör etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkilerinin yanısıra, propofol'un GABA(A) reseptörlerini aktive ederek (54) ve NMDA gibi eksitator amino asit reseptörlerini inhibe ederek (39) inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Son yıllarda 5-HT reseptörleri ile de propofol etkileşmesi olduğu rapor edilmiştir (13).

Propofol gibi küçük bir molekülün bu kadar çok mekanizma üzerinden etkili olduğunun bildirilmiş olması, benzer moleküllere olan ilgiyi arttırmıştır (51,78).

Propofol ve benzeri moleküllerin, sözkonusu etkilerinin ortaya çıkması için, molekül üzerindeki fenolik hidroksil grubunun varlığının zorunlu olduğu ve molekülde alifatik yan zincirlerin ortho pozisyonunda bulunmasının etki için gerekli olduğu bildirilmiştir (54).

Propofol gibi molekül üzerinde bir adet hidroksil grubu taşıyan izopropil fenolik yapıda doğal bileşikler olan timol ve karvakrol üzerinde propofol gibi yeterince çalışma yapılmış değildir. Alifatik yan zincire sahip olan fenolik hidroksilli moleküllerin GABA reseptör agonisti olarak etkili olacağı bildirilmiş (54) olmakla birlikte, gerek kardiyovasküler sistem, gerekse reseptör ve iyon kanalları üzerinde yeterli çalışma olmayıp ve propofol ile az sayıda karşılaştırmalı çalışmaya rastlanmıştır.

Propofol'un 5-HT<sub>3A</sub> reseptörlerini inhibe ederken, timol'un aksi yönde etki ettiği bildirilmiştir(14). Dolayısıyla moleküler yapısal benzerlik olmasına karşın, her zaman propofol timol ve karvakrol benzer etkiye sahip olmadıkları, etki açısından farklılıklar gösterebildikleri anlaşılmıştır.



İzole sıçan kalbinde elektrikle uyarılan kasılmalar üzerinde timol karvakrol ve propofolun benzer şekilde inhibisyon yaptıkları gözlenmiştir. Karvakrol ve propofol'un  $10^{-4}$  ve  $10^{-5}$  M dozlarında inhibisyon yaparken (Şekil 7 ve 9) timol'un sadece  $10^{-4}$  M dozunda atrium kasılmalarını istatistiksel olarak inhibe ettiği gözlenmiştir (Şekil 8). Bu bulgular ışığında, karvakrolun etkisinin timolden daha çok propofole benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Timol'un, propofole benzer şekilde potasyum (37) kalsiyum (51) ve sodyum (35) kanalları üzerinde inhibitör etkili olduğu, GABA(A) reseptörleriyle etkileşerek GABA etkisini arttırdığı (61) bildirilmiştir.

Timol, karvakrol ve bu maddelerin fazla bulunduğu çeşitli bitki yağlarının antimikrobiyal etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (56,23). Antimikrobiyal etki açısından benzerlik taşıyan bu iki doğal molekül, kalp kası üzerinde benzer etki göstermişlerdir (Şekil 7 ve 8). Timol için bildirilen GABA agonistik etki (61), henüz karvakrol için bildirilmiş değildir. Her iki madde için kalsiyum kanal blokajı yaptığı rapor edilmiş (51), öte yandan kolinesteraz inhibisyonu açısından karvakrolun timolden anlamlı olarak farklı davrandığı bildirilmiştir (40).

Karvakrol molekülünün fenolik yapısı üzerindeki hidroksil grubunun varlığının, karvakrolun etkisi açısından gerekli olduğu bilinmektedir (76). Hidroksil grubunun gözlenen etkiler üzerinde oynadığı rol, hem karvakrol hem propofol için bildirilmiş ortak özellikler arasındadır. Ancak propofolden farklı olarak, karvakrol'un vasküler sistemde etkili olmadığı, bu açıdan önemli farklılıklara sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak, timol ve karvakrol'un kalp kasındaki inhibitör etkilerinde, kardiyoselektif bir takım kalsiyum kanallarının rol oynaması söz konusudur ve bu kanallar ile karvakrol ve timol etkilerinin detaylı çalışılması gerekmektedir

Öte yandan izole kalp kası üzerinde karvakrol ve propofol çok benzer davranışlar gösterdiği çalışmamızda gösterilmiş bulunmaktadır. Propofol ve karvakrol arasındaki bu benzer etki, propofolun iskemi reperfuzyon hasarına karşı kalp dokusunu koruyucu etki açısından da benzerlik gösterip göstermeyeceği henüz test edilmiş değildir. Deneysel bulgularımız ışığında propofol benzeri kardiyoprotektif etkinin karvakrol ile de görülebileceği, bu amaçla yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülebilir.

## 6. KAYNAKÇA

- 1) Aarts, L., Hee, R.V.D., Dekker, I., Jong, J. Langemiejler, H., Bast, A., 1995, The widely used anesthetic agent propofol can replace  $\alpha$ - tocopherol as an antioxidant, FEBS Letters, 357, 83-85 p.
- 2) Aeschbach, R., Löliger, J., Scott, B.C., Murcia, A., Butler, J., Halliwell, B., Aruoma, O.I., 1994, Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol, Food Chemical Toxicology, 26, 31-36p.
- 3) Aligiannis, N., Kalpoutzakis, E., Mitaku, S., Chinou, I.B., 2001, Composition and antimicrobial activity of essential oils from two Origanum species, Journal of Agriculture and Food Chemistry, 49, 4168-4170 p.
- 4) Anwar, M.M. and Abdel-Rahman, M.S., 1998, Effect of perception of pain in mice: mechanisms of action, Comparative Biochemistry and Physiology, part A 120, 249-253p.
- 5) Aslım, B. and Yücel, N., 2008, In vitro antimicrobial activity of essential oil from endemic Origanum minutiflorum on ciprofloxacin-resistant Campylobacter spp. Food Chemistry, 107, 602-606 p.
- 6) Aydın, Y., Kutlay, O., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., Aydın, S., 2007, Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats, Planta Medica., 73, 1365-1371 p.
- 7) Aydın, S., Başaran, A.A., Başaran, N., 2005, The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 581, 43-53 p.

- 8) Aydın, S., Öztürk, Y., Beis, R., Başer, K.H.C., 1998, Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta*, *Satureja cuneifolia* Essential oils for Analgesic activity, *Phytotherapy Research*, 10, 342-344 p.
- 9) Azırak, S. and Rencuzoğulları, E., 2008, The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells, *Environmental Toxicology*, 23, 728-735 p.
- 10) Arcadi, F.A., Rapisarda, A., De Luca, R., Trimarchi, G.R., Costa, G., 1996, Effect of 2,6-diisopropylphenol on the delayed hippocampal cell loss following transient forebrain ischemia in the gerbil, *Life Sciences*, 58, 961-70 p.
- 11) Balladin, D.A. and Headley, O., 1999, Evaluation of solar dried thyme ( *Thymus vulgaris* Linne) herbs, *Renewable Energy*, 17, 523-531 p.
- 12) Baniyas, C., Oreopoulou, V., Thomopoulos, C.D., 1992, The effect of primary antioxidants and synergists on activity of plant extracts in lard, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 69, 520-524 p.
- 13) Barann, M., Linden, I., Witten, S., Urban, B.W., 2008, Molecular actions of propofol on human 5-HT<sub>3A</sub> receptors, *Anesthesia & Analgesia*, 106, 846-857 p.
- 14) Baydar, H., Sağdıç, O., Özkan, G., Karadoğan, T., 2004, Antimicrobial activity of and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra*, and *Satureja* species with commercial importance in Turkey, *Food Control*, 15, 169-172 p.
- 15) Beer, A.M., Lukanov, J., Sagorchev, P., 2007, Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles, *Phytomedicine*, 14, 65-69 p.

16) Belhattab, R., Larous, L., Figueriedo, A. C., Santos, P.A.G., Barraso, J.G., Pedro, L.G., 2004, *Origanum glandulosum* Desf. grown wild in Algeria essential oil composition and glycosidic bound volatiles, *Flavour and Frangrance Journal*, 20, 209-212 p.

17) Bendahou, M., Muselli, A., Grignon-Dubois, M., Benyoucef, M., Desjobert, J-M., Bernardini, A-F., Costa, J., 2008, Antimicrobial activity and chemical composition of *Origanum glandulosum* Desf. essential oil and extract obtained by microwave extraction: Comparison with hydrodistillation, *Food Chemistry*, 106, 132-139 p.

18) Botelho, M.A., Nogueira, N.A., Bastos, G.M., Fonseca, S.G., Lemos, T.L., Matos, F.J., Montenegro, D., Heukelbach, J., Rao, V.S., Brito, G.A., 2007, Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens, *Brazilian Journal of Medical and Biological*, 40, 349-356 p.

19) Brian, P. D. and Satin, J., 2000, pH modification of human T- type calcium channel gating, *Biophysical Journal*, 78, 1895-1905 p.

20) Brasil, L.J., Miguel, B.S., Kretzmann, N.A., Gomes Do Amaral, J.L., Zettler, C.G., Marroni, N., Gozalez-Gallego, J., Tunon, M.J., 2006, Halothane induces oxidative stress and NF-KB activation in rat liver: Protective effect of propofol, *Toxicology*, 227, 53-61 p.

21) Bruneton, J., 1999, Pharmacognosy, phytochemistry, in *Medicinal Plants: Essential Oils*, 2nd ed. Lavoisier Publishing, New York,

22) Burt, S., 2004, Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in food- a review, *International Journal of Food Microbiology*, 94, 223-253 p.

- 23) Chami, F., Chami, N., Bennis, S., Trouillas, J., Remmal, A., 2004, Evaluation of carvacrol and eugenol as prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in an immunosuppressed rat model, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, 909-914 p.
- 24) Chen, C-L., Tang, J-S., Chiu, T-H., Yang, R-Y., 2006, Influence of external and intracellular pH on propofol-induced responses in rat locus coeruleus neurons, *European Journal of Pharmacology*, 545, 115-122 p.
- 25) Chikutei, K., Oyama, T.M., Ishida, S., Okano, Y., Kobayashi, M., Matsui, H., Horimoto, K., Nishimura, Y., Ueno, S., Oyama, Y., 2006, Propofol an anesthetic possessing neuroprotective action against oxidative stress, promotes the process of cell death induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in rat thymocytes, *European Journal of Pharmacology*, 540, 18-23 p.
- 26) Craveiro, A.A., Matos, F.J.A., Alencar, J.W., 1989, Microwave oven extraction of an essential oil, *Flavour and Fragrance Journal*, 4, 43-44 p.
- 27) Dapkevicius, A., Van Beek, T.A., Lelyveld, G.P., Van Veldhuizen A. De Groot Ae., Linssen, J.P.H., 2002, Isolation and structure elucidation of radical scavengers from *Thymus vulgaris* leaves, *Journal of Natural Product*, 65, 892-896 p.
- 28) Demiryürek, A.T., Cinel, İ., Kahraman, S., Tecder-Ünal, M., Gögüş, N., Aypar, Ü., Kızılk, İ., 1999, Propofol and Intra lipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study, *British Journal of Anaesthesia*, 80, 649-654 p.
- 29) Dorman, H.J.D. and Deans, S.G., 2000, Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils, *Journal Applied Microbiology*, 88, 308-316 p.

- 30) Dusan, F., Sabol, M., Domaracka, K., Bujnakova, D., 2006, Essential oils- their antimicrobial activity against E. Coli and effect on intestinal activity, *Toxicology in Vitro*, 20, 1435-1445 p.
- 31) Ebel, D., Schlack, W., Comfere, T., Preckel, B., Thamer, V., 1999, Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart, *British Journal of Anaesthesia*, 83, 903-908 p.
- 32) Ergün, R., Akdemir, G., Şen, S., Taşçı, A., Ergüngör, F., 2002, Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats, *Neurosurgical Review*, 25, 95-98 p.
- 33) Flamini, G., Tebano, M., Cioni, P., Ceccarini, L., Ricci, I., Longo, A. S., 2007, Comparison between the conventional method of extraction of essential of *Laurus nobilis* L. and novel method which uses microwaves applied in situ, without resorting to an oven, *Journal of Chromatography*, 1143, 36-40 p.
- 34) Gao, J., Zeng, B. X., Zhou, L. J., Yuan, S. Y., 2004, Protective effects of early treatment with propofol on endotoxin-induced acute lung injury in rats, *British Journal of Anaesthesia*, 92, 277-279 p.
- 35) Haeseler, G., Maue, D., Grosskreutz, J., Bufler, J., Nentwig, B., Piepenbrock, S., Dengler, R., Leuwer, M., 2002, Voltage-dependent block of neuronal and skeletal muscle sodium channels by thymol and menthol, *European Journal of Anaesthesiology*, 19, 571-579 p.
- 36) Hollrigel, G. S., Toth, K., Soltesz, I., 1996, Neuroprotection by propofol in acute mechanical injury: role of GABAergic inhibition, *Journal of Neurophysiology*, 76, 2412-2422 p.

- 37) Huang, M.H., Wu, S.N., Shen, A.Y., 2005, Stimulatory actions of thymol, a natural product, on  $Ca^{+2}$ -activated  $K^{+}$  current in pituitary GH3 cells, *Planta Medica*, 71, 1093-1098 p.
- 38) Ipek, E., Zeytinoğlu, H., Okay, S., Tüylü, B. A., Kürkçüođlu, M., Başer, K.H.C., 2005, Genotoxicity ant antigenotoxicitiy of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test, *Food Chemistry*, 93, 551-556 p.
- 39) Irifune, M., Takara, T., Shimizu, Y., Endo, C., Katayama, S., Dohi, T., Kawahara, M., 2003, Propofol-induced anethesia in mice is mediated by {gamma}-aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors, *Anesthesia & Analgesia*, 97, 424-429 p.
- 40) Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., Milos, M., 2007, In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroxyquinone, *Phytotherapy Research*, 21, 259-261 p.
- 41) Kamada, N., Kamaya, N., Hirata, N., Kimura, S., Namiki, A., 2008, Cardioprotective effects of propofol in isolated - ischemia reperfused guinea pig hearts: role of KATP channels and GSK-3(beta), *Canadian Journal of Anesthesia*, 55, 595-605 p.
- 42) Kayaalp, S.O., 2005, Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt. 1, 11.baskı, Hacettepe-Tař, Ankara
- 43) Kırımer, N., Baser, K.H.C., Tümen, G., 1995, Carvacrol rich plants in Turkey, *Chemistry Natural Compounds*, 31, 37-42 p.



- 44) Ko, S.H., Yu, C.W., Lee, S.K., Choe, H., Chung, M.J., Kwak, Y.G., Chae, S.W., Song, H.S., 1997, Propofol attenuates ischemia reperfusion injury in the isolated rat heart, *Anesthesia & Analgesia*, 85, 719-724 p.
- 45) Kokita, N. and Hara, A., 1996, Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart, *Anesthesiology*, 84, 117-127 p.
- 46) Kokkini, S., 1996, Taxonomy, diversity and distribution of *Origanum* species. In Proceedings of the IPGRI International workshop on Oregano, CIHEAM, Valenzano (Bari), 12p.
- 47) Kordalı, S., Cakır, A., Ozer, H., Çakmakçı, R., Kesdek, M., Mete, E., 2008, Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene, *Bioresearch Technology*, 99, 8788-8795 p.
- 48) Lavine, S.D., Masri, L.S., Levy, M.L., Giannotta, S.L., 1997, Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection, *Journal of Neurosurgery*, 87, 817-824 p.
- 49) Lim, K.H.H., Halestrap, A.P., Angelini, G.D., Suleiman, M.S., 2005, Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass, *Experimental Biology and Medicine*, 230, 413-420 p.
- 50) Loziene, K., Venskutonis, P.R., Sipailine, A., Labokas, J., 2004, Radical scavenging and antibacterial properties of the extracts from different *Thymus pulegioides* L. Chemotypes, *Food Chemistry*, 103, 546-559 p.

51) Magyar, J., Szentandrassy, N., Banyasz, T., Fülöp, L., Varro, A., Nanasi, P., 2004, Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes, *European Journal of Pharmacology*, 487, 29-36 p.

52) Magyar, J., Szentandrassy, N., Banyasz, T., Fülöp, L., Varro, A., Nanasi, P., 2002, Effects of thymol on calcium and potassium currents in canine and human ventricular cardiomyocytes, *British Journal of Pharmacology*, 136, 330-338 p.

53) Martini F.M., 2006, *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, Pearson Benjamin Cummings 7. Edition, San Diego, USA.

54) Mohammadi, B., Haeseler, G., Leuwer, M., Dengler R., Krampfl, K., Bufler J., 2001, Structural requirements of phenol derivatives for direct activation of chloride currents via GABA(A) receptors, *European Journal of Pharmacology*, 421, 85-91 p.

55) Murphy, P.G., Myers, D.S., Davies, M.J., Webster, N.R., Jones, J.G., 1992, The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol), *British Journal of Anaesthesia*, 68, 613-618 p.

56) Nostro, A., Blanco, A.R., Cannatelli, M.A., Enea, V., Flamini, G., Morelli, G., Morelli, I., Roccaro, A.S., Alonzo, V., 2004, Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol, *FEMS Microbiology Letters*, 230, 191-195 p.

57) Öztürk, E., Demirbilek, S., Köroğlu, A., But, A., Begeç, Z.Ö., Güleç, M., Akyol, Ö., Ersoy, M.Ö., 2008, Propofol and erythropoietin antioxidant properties in rat brain

injured tissue, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 81-86 p.

58) Pol, I.E., Krommer, J., Smid, E.J., 2002, Bioenergetic consequences of nisin combined with carvacrol towards *Bacillus cereus*, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 3, 55-61 p.

59) Perez- Garcia, M.T., Kamp, T.J., Marban, E., 1995, Functional properties of cardiac L-type calcium channels transiently expressed in HEK293 cell, *Journal of General Physiology*, 105, 289-306 p.

60) Platano, D., Qin, N., Noceti, F., Birnbaumer, L., Stefani, E., Olcese, R., 2000, Expression of the  $\alpha_2\delta$  subunits interferes with prepulse facilitation in cardiac L-type calcium channels, *Biophysical Journal*, 78, 2959-2972 p.

61) Priestley, C.M, Williamson, E.M., Wafford, K.A., Sattelle D.B., 2003, Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA A receptors and homo-oligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster*, *British Journal of Pharmacology*, 140, 1363-1372 p.

62) Ratnakumari, L. and Hemmings, H.C., 1997, Effects of propofol on sodium-channel dependent sodium influx and glutamate release in rat cerebrocortical synaptosomes, *Anesthesiology*, 86, 428-439 p.

63) Sanchez, M. E., Turina, A. Del, V., Garcia, D.A., Nolan, M.V., Perillo, M.A., 2004, Surface activity of thymol: implications for an eventual pharmacological activity, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 34, 77-86 p.

64) Sari, M., Biondi, D. M., Kaabeche, M., Mandalari, G., Darrigo, M., Bisignano, Saiia, A., Daguino C., Ruberto, G., 2006, Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of several populations of Algerian *Origanum glandulosum* Desf., Flavour and Fragrance Journal, 21, 890-898 p.

65) Schulz, H., Quilitzsch, R., Krüger, H., 2003, Rapid evaluation and Quantitative analysis of thyme origano and chamomile essential oils by ATR-IR and NIR spectroscopy, Journal of Molecular Structure, 661-662, 299-306 p.

66) Seely R.R., Stephens D.T., Tate P., 2004, Physiology and Anatomy. The McGraw-Hill, USA

67) Skold, K., Twetman, S., Hallgren, A., Yucel Lindberg, T., Modeer, T., 1998, Effect of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on prostoglandin E2 levels in gingival crevicular fluid, European Journal of Oral Sciences, 106, 571-575 p.

68) Sun, j., Wang, L., Shen, J., Wang, Z., Qian, Y., 2007, Effect of propofol on mucous permeability and inflammatory mediators expression in the intestine following traumatic brain injury in rats, Cytokine, 40, 151-156 p.

69) Talavera, K., States, M., Janssens, A., Droogmans, G., Nilius, B., 2004, Mechanism of arachidonic acid modulation of the T-type  $\text{Ca}^{+2}$  channel  $\alpha_{1G}$ , Journal of Gen Physiology, 124, 225-238 p.

70) Tamura, T. and Iwamoto, H., 2004, Thymol: a classical small-molecule compound that has a dual effect ( potentiating and inhibitory) on myosin, Biochemical and Biophysical Reseach Communications, 318: 786-791 p.

- 71) Tepe, B., Sökmen, M., Akpulat, H.A., Daferera, D., Polissiou, M., Sökmen, A., 2005, Antioxidative activity of the essential oils of *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* and *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *rosulans*, *Journal of Food Engineering*, 66, 447-454 p.
- 72) Thompson, J.D., Manicacci, D., Tarayre, M., 1998, Thirty- five years of thyme: a tale of two polymorphisms. Why so many females ? Why so many chemotypes? *Bioscience*, 48, 805-815 p.
- 73) Twetman, S., Hallgren, A., Petersson, L.G., 1995, Effect of an antibacterial varnish on mutans streptococci in plaque from enamel adjacent to orthodontic appliances, *Careis Research*, 29, 188-191 p.
- 74) Tran, T.- T., Casabianca, H., Loustalot, M.- F.G., 2006, Deuterium/hydrogen ratio analysis of thymol, carvarol,  $\gamma$ -terpinene and p-cymene in thyme, savory and oregano essential oils by gas chromatography-pyrolysis-isotope ratio mass spectrometry, *Journal of Chromatography*, 1132, 219-227 p.
- 75) Trapani, G., Altomare, C., Liso, G., Sanna, E., Biggio, G., 2000, Propofol in anesthesia, Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery, *Current Medicinal Chemistry*, 7, 249-271 p.
- 76) Tumen, G., Başer, K.H.C., Demirci, B., Ermin, N., 1998, The essential oils of *Satureja coerulea* Janka and *Thymus aznavourii* Velen, *Flavour and Fragrance Journal*, 13, 65-67 p.
- 77) Ultee, A., Bennik, M.H.J., Moezelaar, R., 2002, The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*, *Applied and Environmental Microbiology*, 68, 1561-1558 p.

- 78) Vogt-Eisele, A.K., Weber, K., Sherkheli, M.A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G., Hatt, H., 2007, Monoterpenoid agonists of TRPV3, *British Journal of Pharmacology*, 151, 530-540 p.
- 79) Yanishlieva, N.V., Marinova, E.M., Gordon, M.H., Raneva, V.G., 1999, Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems, *Food Chemistry*, 64, 59-66 p.
- 80) Yang, C., Wong, C., Yu, C., 1996, Propofol inhibits cardiac L-type calcium currents in guinea pig ventricular myocytes, *Anesthesiology*, 84, 626-635 p.
- 81) Yucel-Lindberg, T., Twetman, S., Skold-Larrson, K., Mooder, T., 1999, Effect of an antibacterial dental varnish on the levels of prostanoids, leukotriene B4 and interleukin-1 beta in gingival crevicular fluid, *Acta Odontologica Scandinavica*, 57, 23-27 p.
- 82) Zeytinoğlu, H., İncesu, Z., Başer, K.H.C., 2003, Inhibition of DNA synthesis by carvacrol in mouse myoblast cells bearing a human N-RAS oncogene, *Phytomedicine*, 10, 292-299 p.
- 83) Zeytinoğlu, M., Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C., 1998, Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats, *Acta Pharmaceutica Turcica*, 40, 93-98 p.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sertan Arkan  
Doğum tarihi ve yeri : 27 Haziran 1983 – Sarıkamış/ Kars  
Uyruğu : T.C.  
Medeni Durumu : Bekar  
İletişim Adresleri : [sertanarkan@gmail.com](mailto:sertanarkan@gmail.com)

### Eğitim Durumu

2001 - 2005 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Lisans Eğitimi  
1997 - 2000 Manisa Lisesi  
Lise öğrenim  
1994 - 1997 Ahmet Tütüncüoğlu Ortaokulu (Manisa)  
Ortaöğrenim  
1989 - 1994 Manisa Gazi İlkokulu  
İlköğretim

# PDF Eraser Free



# PDF Eraser Free