

**TİMOL, KARVAKROL, ORTO- ve META-  
KREZOL'ÜN İZOLE SIÇAN AORTA, İLEUM  
VE MİDE FUNDUS ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Seval DUMAN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**TİMOL, KARVAKROL, ORTO- ve META-KREZOL'ÜN İZOLE SIÇAN  
AORTA, İLEUM VE MİDE FUNDUS ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bio. Seval Duman

Yüksek Lisans Tezi

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Süleyman Aydın

Ekim 2005

Lisansüstü Öğretim Yönetmenliği Uyarınca Seval Duman'ın Yüksek lisans bitirme tezi olarak hazırladığı "TİMOL, KARVAKROL, ORTO- ve META-KREZOL'ÜN İZOLE SIÇAN AORTA, İLEUM VE MİDE FUNDUS ÜZERİNE ETKİLERİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

25/10/2005

Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

Üye

Üye

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 16/9/2005 tarih ve 21. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



# ÖZET

## Yüksek Lisans Tezi

### TİMOL, KARVAKROL, ORTO- ve META-KREZOL'ÜN İZOLE SIÇAN AORTA, İLEUM VE MİDE FUNDUS ÜZERİNE ETKİLERİ

Bio. Seval Duman

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Süleyman Aydın

2005

Bu çalışmada karvakrol, timol, orto-krezol ve meta-krezol'un izole sıçan mide fundus, ileum ve aortasında asetilkolin (ACh), fenilefrin (Phe) ve potasyum klorür (KCl) ile oluşturulan kasılmalar üzerindeki farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Test maddelerinden karvakrol ve timol'un üç farklı dozu ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M) orto krezol ve meta krezol'un ise tek dozu ( $10^{-4}$  M) test edilmiştir.

Timol ve karvakrol'un sadece  $10^{-4}$  M dozunda inhibitör etkili olduğu bulunmuştur. Timol, mide fundusda ACh ile oluşturulan kasılmaları inhibe etmiş, ileum'da ise KCl ile oluşturulan kasılmaları inhibe etmiştir. Karvakrol'un ise mide fundusda sadece KCl kasılmaları üzerinde etkili olduğu, ileumda ise hem ACh hem KCl kasılmaları üzerinde inhibitör etkili olduğu bulunmuştur. Orto- ve meta-krezol moleküllerinin aorta, fundus ve ileum üzerinde etkili oldukları görülmüştür. Meta krezol'un aorta üzerindeki etkisinde, orto-krezolden farklı olarak, KCl kasılmaları üzerine etkili olmadığı gözlenmiştir.

Deneysel veriler ile timol, karvakrol, orto-krezol ve meta-krezol moleküllerinin yapıları birlikte değerlendirildiğinde, izopropil grubunu varlığı ile mide fundus ve aorta üzerindeki farmakolojik etkilerin ters orantılı olduğu, fakat ileum üzerindeki farmakolojik etkilerin hidroksil grubunun orto konumda olması ile doğru orantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Test edilen antagonistlerden Nitro-L-Arjinin (NoARG), metilen mavisi ve labetalol ile test maddelerinin etkileştiği bulunmuştur. KCl kasılmalarına ek olarak, metilen mavisi, labetalol ve NoARG ile etkileşme nedeniyle test maddelerinin birden fazla etki yöresiyle etkileşerek farmakolojik yanıtların oluşmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Düz kas, monoterpen, karvakrol, timol, krezol, farmakoloji etki

## SUMMARY

### Master of Science Thesis

#### ACTIVITIES OF THYMOL, CARVACROL, ORTHO- AND META-CRESOL ON ISOLATED RAT AORTA ILEUM AND GASTRIC FUNDUS

Bio. Seval Duman

Anadolu University  
Institute of Health Sciences  
Department of Pharmacology

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman Aydın

2005

Pharmacological activities of carvacrol, thymol, ortho- and meta-cresol are investigated on ACh and KCl induced contractions of isolated rat gastric fundus, ileum and Phe and KCl induced contractions of aorta. Three doses ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M) of carvacrol and thymol and only one ( $10^{-4}$  M) dose of ortho- and meta-cresol were used throughout the investigations.

Thymol and carvacrol were observed to inhibit only at  $10^{-4}$  M. Thymol inhibited ACh induced contractions of fundus and KCl induced contractions of ileum. Carvacrol was inhibitory on KCl induced contractions of fundus and ACh and KCl induced contractions of ileum. Ortho- and meta-cresol inhibited the contractions on fundus, ileum and aorta.

Experimental data and molecular structural properties suggest an inverse relationship between the presence of isopropyl group and the pharmacological action whereas a direct relationship with the presence of hydroxyl group on meta position and the pharmacological activity on isolated ileum. In spite of their simple molecular structure, in addition to the activities against KCl induced contractions, interactions of NoARG, methylene blue and labetalol with the pharmacological activities suggest more than one active site are involved in the pharmacological activities of the tested chemicals.

**Keywords:** Smooth muscle, monoterpene, carvacrol, thymol, cresol, pharmacological activity.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans aşamasına başladığımız günden itibaren anlayışını ve bilimsel desteğini bizden esirgemeyen ayrıca farmakolojiyi bize daha da sevdiren hocam, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Çalışmalarımız boyunca bilimsel tecrübesinden yararlandığımız ve bize her konuda destek sağlayan hocam, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı Prof. Dr. Süleyman Aydın'a,

Üniversite, yüksek lisans yıllarımı ve tez dönemini de zorlukları ve güzellikleri ile birlikte paylaştığım dolayısıyla bundan sonraki yaşamımda da yeri olacak olan dostlarım Yüksek lisans öğrencileri Senem Arı, PENTA ve ailelerine,

Yüksek lisansım boyunca yardımlarını ve dostuklarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım, Yüksek Lisans öğrencisi Ayça Çakmak'a, Doktora öğrencisi İrem Yetemen'e,

Yaşamım boyunca hep yanımda olan, maddi manevi hiçbir desteklerini, sevgilerini esirgemeyen ve özellikle gösterdikleri sabır ve anlayış için, ki bu sabrın karşılığını en iyi şekilde almalarını dilediğim aileme ve annem babam gibi olan Mehmet ve Alime Işık'a

En içten teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	
1.1. Timol	2
1.2. Karvakrol	4
1.3. Krezol	6
1.4. Düz Kaslar	9
1.4.1. Sınıflandırılmaları	9
1.4.2. Düz Kas Kasılmasının Başlıca özellikleri	11
1.4.3. Düz Kas ve İskelet Kas Kasılmasının Bazı Farklılıkları	12
1.4.4. Düz Kas Kasılması	13
1.4.5. Düz Kasın Gevşemesi	18
1.5. Potasyum Kanalları	18
1.6. Amaç	22
2. MATERYAL VE YÖNTEM	
2.1. Materyal	23

2.1.1.	.Deney hayvanları	23
2.1.2.	Kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar	23
2.1.2.1.	Kimyasal maddeler	23
2.1.2.2.	Kullanılan cihaz ve malzemeler	24
2.2.	Yöntem	24
2.2.1.	Izole organ banyosu deneyleri	24
2.2.2.	Izole mide fundus deneyleri	25
2.2.3.	Izole ileum deneyleri	26
2.2.4.	Izole aorta deneyleri	26
2.2.5.	Istatistiksel hesaplamalar ve verilerin analizi	27
3.	<b>BULGULAR</b>	
3.1.	Izole Mide fundus sonuçları	28
3.1.1.	Izole mide fundus ACh deneylerinin sonuçları	28
3.1.1.1.	Timol ile yapılan deney sonuçları	28
3.1.1.2.	Karvakrol ile yapılan deney sonuçları	28
3.1.1.3.	Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları	29
3.1.1.4.	Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları	29
3.1.2.	Izole mide fundus KCl deneylerinin sonuçları	29
3.1.2.1.	Timol ile yapılan deney sonuçları	29
3.1.2.2.	Karvakrol ile yapılan deney sonuçları	29
3.1.2.3.	Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları	30
3.1.2.	Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları	30
3.2.	Izole sıçan ileum deneyleri	30
3.2.1.	Izole ileum üzerinde ACh deney sonuçları	31
3.2.1.1.	Timol ile yapılan deney sonuçları	31
3.2.1.2.	Karvakrol ile yapılan deney sonuçları	31



3.2.1.3.	orto-krezol ile yapılan deney sonuçları	31
3.2.1.4.	meta-krezol ile yapılan deney sonuçları	32
3.2.2.	Izole sıçan ileum KCl deneylerinin sonuçları	32
3.2.2.1.	Timol ile yapılan deney sonuçları	32
3.2.2.2.	Karvakrol ile yapılan deney sonuçları	32
3.2.2.3.	Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları	32
3.2.2.4.	Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları	32
3.3.	izole aorta deneylerinin sonuçları	33
3.3.1.	Izole aorta Phe deneylerinin sonuçları	33
3.3.1.1.	Timol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	33
3.3.1.2.	Karvakrol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	34
3.3.1.3.	Orto-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	34
3.3.1.4.	Meta-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	34
3.3.1.5.	Orto-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları	34
3.3.1.6.	Meta-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları	34
3.3.2.	Izole aorta KCl deneylerinin sonuçları	34
3.3.2.1	Timol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	34
3.3.2.2.	Karvakrol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	35
3.3.2.3.	Orto-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	35
3.3.2.4.	Meta-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları	35
3.3.2.5.	Orto-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları	35
3.3.2.6.	Meta-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları	35
4.	TARTIŞMA	116
5.	KAYNAKLAR	120

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>sayfa</u>
Şekil 1.01. Karvakrol ve timolun molekül şekli	8
Şekil 1.02. Orto-krezol ve meta-krezolun molekül şekli	8
Şekil 3.01. İzole sıçan mide fundusunda ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	36
Şekil 3.02. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi	37
Şekil 3.03. İzole sıçan mide fundusunda Imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi	38
Şekil 3.04. İzole sıçan mide fundusunda Metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi	39
Şekil 3.05. İzole sıçan mide fundusunda Atropin ve Labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi	40
Şekil 3.06. İzole sıçan mide fundusunda ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	41
Şekil 3.07. İzole sıçan mide fundusunda NoARG ve Atropin varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	42
Şekil 3.08. İzole sıçan mide fundusunda Imidazol ve Metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	43
Şekil 3.09. İzole sıçan mide fundusunda Labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	44
Şekil 3.10. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	45
Şekil 3.11. İzole sıçan mide fundusunda imidazol ve Metilen Blue varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	46
Şekil 3.12. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	47

Şekil 3.13. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında ACh yanıtı üzerine m-krezol'un etkisi	48
Şekil 3.14. İzole sıçan mide fundusunda KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	49
Şekil 3.15. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	50
Şekil 3.16. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	51
Şekil 3.17. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	52
Şekil 3.18. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	53
Şekil 3.19. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtı üzerine timol'un etkisi	54
Şekil 3.20. İzole sıçan mide fundusunda KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	55
Şekil 3.21. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	56
Şekil 3.22. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	57
Şekil 3.23. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	58
Şekil 3.24. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	59
Şekil 3.25. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtı üzerine karvakrol'un etkisi	60
Şekil 3.26. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtı üzerine o-krezol'un etkisi	61
Şekil 3.27. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtı üzerine o-krezol'un etkisi	62

Şekil 3.28. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	63
Şekil 3.29. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	64
Şekil 3.30. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	65
Şekil 3.31. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine m-krezol'un etkisi	66
Şekil 3.32. İzole sıçan ileumunda ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	67
Şekil 3.33. İzole sıçan ileumunda NoARG ve atropin varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	68
Şekil 3.34. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	69
Şekil 3.35. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	70
Şekil 3.36. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi	71
Şekil 3.37. İzole sıçan ileumunda ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	72
Şekil 3.38. İzole sıçan ileumunda NoARG ve Atropin varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	73
Şekil 3.39. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	74
Şekil 3.40. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları karvakrol'un etkisi	75
Şekil 3.41. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları karvakrol'un etkisi	76
Şekil 3.42. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında ACh yanıtları o-krezol'un etkisi	77
Şekil 3.43. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	78

Şekil 3.44. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	79
Şekil 3.45. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	80
Şekil 3.46. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine m-krezol'un etkisi	81
Şekil 3.47. İzole sıçan ileumunda KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	82
Şekil 3.48. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	83
Şekil 3.49. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	84
Şekil 3.50. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	85
Şekil 3.51. İzole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	86
Şekil 3.52. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	87
Şekil 3.53. İzole sıçan ileumunda KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	88
Şekil 3.54. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	89
Şekil 3.55. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	90
Şekil 3.56. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	91
Şekil 3.57. İzole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	92
Şekil 3.58. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	93
Şekil 3.59. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	94

Şekil 3.60.	Izole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	95
Şekil 3.61.	Izole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	96
Şekil 3.62.	Izole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	97
Şekil 3.63.	Izole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	98
Şekil 3.64.	Izole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine m-krezol'un etkisi	99
Şekil 3.65.	Izole sıçan aortasında (endotelli) Phe yanıtları üzerine timol'un etkisi	100
Şekil 3.66.	Izole sıçan aortasında (endotelli) Phe yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	101
Şekil 3.67.	Izole sıçan aortasında (endotelli ve endotelsiz) Phe yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	102
Şekil 3.68.	Izole sıçan aortasında (endotelli ve endotelsiz) Phe yanıtları üzerine m-krezol'un etkisi	103
Şekil 3.69.	Izole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi	104
Şekil 3.70.	Izole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi	105
Şekil 3.71.	Izole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	106
Şekil 3.72.	Izole sıçan aortasında (endotelsiz) KCl yanıtları üzerine o-krezol'un etkisi	107
Şekil 3.73.	Izole sıçan aortasında (endotelli ve endotelsiz) KCl yanıtları üzerine m-krezol'un etkisi	108

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Karvakrol, timol, orto-krezol ve meta-krezol'un izole sıçan mide fundus, ileum ve aorta deney sonuçları	109
Çizelge 3.2. Karvakrol, Timol, Orto-krezol ve Meta-krezol'un ACh ve KCl Yanıtlarında Organlar Uzerindeki Etkileri	110
Çizelge 3.3. Test maddelerinin antagonistler varlığında etkileri	112

## KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	Asetilkolin
ADP	Adenozindifosfat
ATP	Adenozintrifosfat
DAG	Diaçilgliserol
DMSO	Dimetilsülfatoksid
DHP	Dihidropirimidin
E <sup>+</sup>	Endoteli sağlam izole sıçan aorta preparatı
E <sup>-</sup>	Endoteli sıyrılmış izole sıçan aorta preparatı
EDRF	Endotele bağlı gevşetici faktör
GDP	Guanozindifosfat
GRK	G proteinine kenetli reseptör kinaz
GTP	Guanozintrifosfat
IP3	Inozitoltrifosfat
KCl	Potasyum klorür
Me. Blue	Metilen mavisi (Metilen blue)
MHZK	Miyozin hafif zincir kinaz
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon
m-Krezol	Meta-krezol
NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum hidrojen karbonat
No-ARG	N <sub>ω</sub> -Nitro-L-arjinin
o-Krezol	Orto-krezol
p-krezol	Para-krezol
PDE	Fosfodiesteraz
Phe	Fenilefrin
PKA	Proteinkinaz-A
sAMP	Adenozin 3',5'-siklik monofosfat
sGMP	Guanozin 3',5'-siklik monofosfat
SR	Sarkoplazmik retikulum



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kekik ülkemiz ekonomisine katkı sağlayan, gıdalarımızı çeşnilendiren ve son yıllarda üzerinde çeşitli araştırmaların yapıldığı bir bitkidir (Aydın ve Beis, 2005). Halk arasında, hem baharat hem de ilaç olarak kullanılmakta ve dolayısıyla halk tarafından yaygın olarak bilinmektedir (Baytop, 1999). Kekik olarak bilinen bitkilerin kurutulmuş toprak üstü kısımlarının su buharı ile damıtılması sonucu elde edilen uçucu yağ, kekiğin kendine has kokusunu taşır ve yakıcı tattadır. Elde edilen bu uçucu yağ, karvakrol ve timol gibi monoterpenlerce zengindir (Baytop, 1999).

Kekik adı ile kullanılan birden fazla bitki türü söz konusudur ve bu bitkilerin ortak özelliklerinin başında, timol ve karvakrol gibi karakteristik tat ve koku veren uçucu bileşenlere sahip olmalarıdır. *Thymus* türlerinin kurutulmuş çiçekli ve yapraklı dalları olarak bilinmekle birlikte, ülkemizde kekik ismi altında genellikle *Origanum* türlerine ait drogların satışı yapılmaktadır. *Thymus* ve *Origanum* türlerine ek olarak, *Coridothymus*, *Thymbra* ve *Satureja* cinslerine ait türler de halk arasında kekik olarak bilinmekte ve kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Kekik olarak en fazla ticareti yapılan ve halk arasında yaygın kullanımı olan (Aydın ve ark., 1993) *O. onites* L. uçucu yağının bileşimi üzerinde yapılan araştırmada uçucu yağ içindeki belli başlı bileşenler; karvakrol (%65,91), linalool (%14,84), timol (%3,64), p-simen (%3,24), ve  $\alpha$ -terpinen (%2,08) oranlarında bulunmuştur. Bitkinin uçucu yağı içindeki kimyasal maddeler guruplarına göre; oksijenli monoterpenler (%25,23), monoterpenler (%23,53), seskiterpenler (%17,65), alifatik alkoller (%8,82) ve oksijenli seskiterpenler (%1,47) bulunmaktadır. Ayrıca eser miktarlarda alkan, ester, eter ve ketonlar bulunmuştur (Erdemgil, 1992).

Timol ve karvakrol, sentetik olarak elde edilen, doğada özellikle halk arasında kekik olarak bilinen ve etnomedikal kullanımı olan bitkilerde bulunan (Aydın ve ark., 1993) oksijenli monoterpenlerdir (Merck, 1996). Orto-krezol ve meta-krezol, timol ve karvakrol moleküllerinin izopropilsiz benzerleridir ve timol

ya da karvakrol ile karşılaştırıldığında, doğada çok nadir olarak bulunurlar (Merck, 1996).

### 1.1. Timol

Timol monoterenler grubuna ait bir oksijenli aromatik bileşiktir. Doğada özellikle *Labiatae* grubundan çeşitli bitkilerin uçucu yağlarında bulunmaktadır (Sanchez ve ark 2004).

Ticari olarak pek çok alanda kullanımı olan timol; bazı ilaçlarda etken maddesi olarak, ev ile ilgili ürünlerde-parfümlerde-bazı gıdalarda koku verici olarak kullanılan pek çok uçucu yağın bileşiminde bulunur. Oral bakterilere karşı bakterisidal etkinliği nedeniyle gargaların bileşiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sanchez ve ark 2004). İçinde timol bulunan ilaçlar arasında, Garol®, Otacı meyanbalı®, Otacı okamentol®, Otacı diyet okamentol®, Vicks® bulunmaktadır (Farmalist, 2005).

Timolun etki mekanizması olarak hem stoplazmik membran üzerine hem de ATP üretimi üzerine etkisi ile ilişkili olduğu ve ayrıca membran üzerine etkileri nedeniyle fungusidal aktivitesi gösterilmiştir (Sanchez ve ark 2004).

Timolün GABA reseptörün allosterik modülatörü olduğu düşünülmektedir (Sanchez ve ark 2004). Daha önce tanımlanmamış bir bağlanma bölgesi ile GABA<sub>A</sub> reseptörlerini potansiyalize ettiği bulunmuştur (Priestley ve ark. 2003). Ayrıca son zamanlarda sıçan-beyin membranında GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde Cl akımını indüklediği rapor edilmiştir. Timolün hidrofobik özelliği düşünüldüğünde, timolün GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerindeki bu etkinliğinin reseptör proteinine bağlanarak veya moleküler organizasyonunu değiştirerek yaptığı bulunmuştur (Sanchez ve ark 2004).

*Origanum compactum*'un antispazmodik etkisi ve ana bileşenleri olan timol ve karvakrol izole kobay ileumunda kullanılan agonistlere karşı non-kompetitif antagonizma göstermiş ve timol ile karvakrol arasında önemli bir farklılığın olmadığı ileri sürülmüştür (Van Den Broucke ve Lemli 1980).

Timol'ün köpek ve insan ventrikül kardiomyositlerinde kalsiyum ve potasyum akımları üzerine etkili olduğu, L tip kalsiyum akımını konsantrasyona

bağlı olarak azalttığı ayrıca L tipi kalsiyum akımının inaktivasyonunu hızlandırdığı gözlenmiştir. Benzer sonuçlar sağlıklı insan kalbinden izole edilen ventriküler miyositlerinde de gözlenmiştir. Bu verilere ek olarak timol potasyum akımı üzerine konsantrasyona bağlı baskılayıcı etkiler göstermiştir (Magyar ve ark. 2002). Timol'ün kardiyak iyon kanalları doza bağlı bir şekilde baskıladığı bildirilmiştir (Magyar ve ark. 2002).

Timol ve menthol inhalasyonunun tavşanda bronkiyal ve mukus sekresyonunda etkisi vardır ve bu etkinin solunum yolundaki mukus üreten hücrelerin doğrudan lokal olarak uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Boyd ve ark. 1969).

Yapılan başka bir çalışmada karaciğerde karbontetraklorürün neden olduğu toksisiteye karşı timol'ün koruyucu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (Alam ve ark. 1999). Öte yandan timol'ün toksik ve kontakt dermatit yapıcı etkisi olduğu (Lorenzi ve ark. 1995) ve solunum yollarında iritasyona neden olan maddelerden birisi olduğu bildirilmiştir (Anderson ve Anderson, 2000). Ayrıca timolün insektisidal ve genotoksik etkili olduğunu, fakat aynı etkiye sahip olan karvakrolun etkisini azaltıcı, bir başka deyişle timolün karvakrol etkisine karşı antagonistik etkili olduğu bildirilmiştir (Karpouhtsis ve ark., 1998).

Karbakol kobay körbağırında bilinmeyen bir yolakla kalsiyum depolarından kalsiyum salıverilmesine neden olmuş timol ise ATP ye bağlı olarak doğrudan kalsiyum salıverilmesini sağlamıştır. Hem timol hem de karbakol'ün kalsiyum depoları veya kalsiyum salıverilme mekanizmasını aynı derecede etkilediği gözlenmiştir (Hisayama ve Takayanagi 1986).

Lökositlerde kemotaksis üzerine fenolik bileşiklerin anti-inflamatuvar etkileri araştırılmış ve kobay nötrofil ve makrofajlarının kemotaktik aktivitesinin fenolik bileşikler tarafından inhibe edildiği bulunmuştur (Yokoyama ve ark. 1985).

Timol, öjenol, EDTA, benzalkonium klorür ve benzetonium klorür ile birlikte, embryonal hücrelerde morfolojik transformasyon oluşturduğu bildirilmiştir (Fukuda 1987). Timol'ün pankreatik amilaz salıverilmesi üzerine etkisi vardır (Williams ve ark. 1977).

*Thymus* türlerine ait bitki ekstralarının kobay trakea ve ileum düz kaslarında spazmolitik etkili olduğu bildirilmiştir. Spazmolitik etkili ekstralarda ana bileşen olarak timol ve karvakrolun bulunduğu gösterilmiştir (Van den Broucke ve Lemli 1981).

## 1. 2. Karvakrol

Karvakrol de timol gibi doğada özellikle kekik adıyla bilinen çeşitli bitkilerde bulunan monoterpenler grubuna ait oksijenli bir aromatik bileşiktir (Baytop, 1999). Karvakrol ( $C_{10}H_{14}O$ , mol.ağırlığı 150.21), 2-metil-5-(1metiletil)fenol, 5-izopropil-(2metilfenol), 2-metil-5-isopropilfenol, 2-hidroksi-4-isopropil-1-metilbenzen, p-menta-1, 3,5-trien-2-ol, 2-hidroksi-p-simen, simofenol, p-simen-2-ol, 5-isopropil-o-krezol ve izotimol gibi çeşitli isimler verilmiştir (Buckingham 1994; Vincenzi ve ark., 2004).

Karvakrol ve timol'ün antimikrobiale (Fan 2001), antioksidan (Vardar ve ark. 2003), antifungal (Sokovic ve ark. 2002), insektisidal (Isman ve ark. 2001) ve antibakteriyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Chami ve ark. 2004).

Yapılan bir çalışmada üst solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan nazal spreylerin içeriğinde Timol %6 ve Karvakrol %4 oranında yer aldıkları bildirilmiştir (Tibori 1979).

Karvakrol'ün timolden daha toksik olduğu ileri sürülmüştür (Sollman. 1919). İnsan ve köpek ventriküler kardiomyositlerinde  $Ca^{2+}$  akımı üzerinde karvakrol'ün insan ve köpek kalbinde L-tip  $Ca^{2+}$  kanallarını inaktive ettiği bildirilmiştir (Magyar ve ark. 2002).

Karvakrol'ün in vivo olarak akciğer tumorlerinde etkili olduğu (Zeytinoglu ve ark., 1998), in vitro koşullarda N-Ras onkogen mutasyonundan sonra miyoblast hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiş ve dolayısıyla kanser tedavisinde kullanılabilceği öne sürülmüştür (Zeytinoglu ve ark. 2003). Karvakrolun prostaglandin sentez inhibisyonu yaptığı (Wagner ve ark 1986) antiinflamatuvar etkili olduğu (Lorante ve ark. 1989) ve mast hücrelerinden histamin salıverilmesi üzerinde inhibitör etkili olduğu bildirilmiştir (Aydın ve ark. 1997). Karvakrol üzerinde bulunan bir adet hidroksil molekülünün karvakrolün gözlenen etkilerinden sorumlu olduğu (Ultee ve ark., 2002), izotimol adıyla da

bilinen karvakrolun timol ile antagonistik etkilerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Karpouhtsis ve ark., 1998).

Karvakrol'un domuz trakeasında güçlü gevşeme yaptığı, bu gevşetici etkisi üzerinde beta-adrenerjik, histamin H<sub>1</sub> ve muskarinik reseptörlerinin rol oynamadığı bu etkilerden farklı bir etki mekanizmasının rol oynadığı ve etki mekanizmasının açıklanamadığı bildirilmiştir (Boskabady ve Jandaghi 2003).

Karvakrol de dahil olmak üzere çeşitli monoterpenler ile yapılan in vitro deneylerde özellikle 10<sup>-4</sup> ve 10<sup>-2</sup>M aralığında uygulanan dozlarda asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak spazmodik etki gösterdikleri saptanmıştır (Gracza 1985). Öte yandan, izole sıçan bağırsak deneylerinde karvakrol ve timol'un antispazmodik etkileri olduğu gözlenmiştir (Izumi ve Yoshiko 1962).

Kobaylarda in vitro olarak trakea ve ileum üzerinde timol ve karvakrol'un etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada timol ve karvakrol'un trakea'nın gevşeme özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir. İleum kasılmalarının da asetilkolin cevaplarına benzer yanıt verdiği ileri sürülmüştür (van den Broucke ve Lemli 1981). Karvakrol ve timol'un eşit dozlarda antihelmintik özellik gösterdiği bulunmuştur (Livingston 1921).

Karvakrol'un bu farmakolojik etkilerinin yanı sıra, sitotoksik ve genotoksik etkili olduğu, bu toksik etkisinin apoptosis'in özelliklerinden birisi olan nükleer fragmantasyon şeklinde olduğu bildirilmiştir (Stammatis ve ark. 1999). Yapılan başka bir çalışmada ise karvakrol'un stratum korneum tabakasındaki lipidleri etkileyerek derinin geçirgenlik katsayısını yükselttiği bildirilmiştir (Vaddia ve ark. 2002).

Karvakrolun ana bileşen olarak bulunduğu Labiatae familyasına ait *Origanum onites* bitkisinde analjezik aktive olduğu bildirilmiştir (Aydın ve ark. 1996). Son yapılan araştırmalarda karvakrolce zengin doğal karışımların santral etkileri olduğu (Aydın ve ark., 1996) ve karvakrol miktarı arttığı oranda santral etkide bir artış olduğu dolayısıyla *O. onites*'e ait analjezik etkinin karvakrol miktarıyla doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (Aydın ve Beis, 2005). Karvakrole bağlı olarak gözlenen bu spesifik santral etkiye rağmen, karvakrolun mide fundus üzerinde beklendiği gibi etkili olmadığı bildirilmiştir (Aydın ve Seker, 2005).

### 1.3. Krezol

Krezol, hidroksi toluen'dir ya da benzen molekülünün bir metil ve bir hidroksil grupları taşıyan şeklidir (Merck,1996). Üç izomer halinde bulunur, bunlar orto-, meta- ve para-krezoldür (Şekil 1.2). Krezol molekülleri daha çok toksik özellikleri ile bilinmektedirler (Deichmann ve Witherup, 1944).

Krezol izomerleri arasında sadece hidroksil molekülünün pozisyon farklılığı bulunmaktadır. Timol molekülü meta-krezolun, karvakrol ise orto-krezolun izopropil grubu taşıyan benzerleridir (Şekil 1.1-1.2) (Merck, 1996). Orto-krezol ve meta-krezol doğada çok nadir olarak bulunurlar. Para-krezol'un doğada bulunduğu dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır ve aralarında en fazla toksik olan krezol izomeri para-krezoldür.

Orto- ve Meta-krezol izomerleri suda çözülebilir alkol, kloroform ve eter solüsyonlarında da çözünebilir. Para-krezol ise organik çözücülerde çözünebilir ve uçucudur. Orto-krezol kristal veya sıvı halde, meta-krezol sarımsı ya da renksiz sıvı ve para-krezol ise kristal halde bulunur.

Krezol izomerleri oral, dermal ve pulmoner yolla vücuda rahatlıkla girerek sistemik etkide bulunabilirler ([www.arb.ca.gov/toxics/tac/factsheets/cresols.pdf](http://www.arb.ca.gov/toxics/tac/factsheets/cresols.pdf)) ve bu izomerler çeşitli bitki (Chi and Kim 1993) ve hayvanlarda bulunabilirler (Blankespoor et.al. 1997).

o-Krezol, 2-hidroksitoluen, 2-metilfenol, o-krezilik asit, 2-krezol, ortokrezol, o-hidroksitoluen, o-hidroksitoluen, o-toluol, o-metilfenol olarak; m-krezol ise 3-krezol, m-krezilik asid, 1-hidroksi-3metilbenzen, m-toluol, m-hidroksitoluen, m-metilfenol, m-oksitoluen olarak da isimlendirilir.

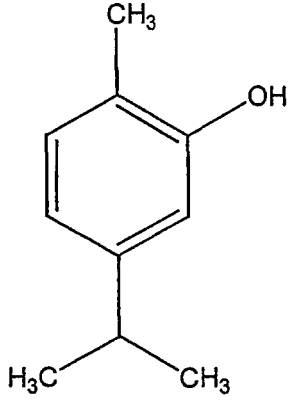
m-Krezol izomeri, fotoğrafçılıkta, polyester çözücüler, dezenfektan ve fumigand olarak kullanılmıştır. m-Krezol ve o-krezol izomerleri, kömürün ve metalin saflaştırılması gibi işlemler sonucu oluşan emisyonlarında (gazlarında) tespit edilmiştir. Sigara dumanında, motorlu taşıt eksoz gazlarında ve trafik yoğun yol bölgelerinin havasında olduğu saptanmıştır. M-krezol ayrıca, toluenin bir fotooksidasyon ürünüdür. o-krezol izomeri, solvanlarda ve plastik rezinlerin üretiminde kullanılır. Ayrıca krezoller, boya temizleyici ve çözücülerde,

köpeklerde haşerilere karşı kullanılan maddelerin içeriğinde bulunmaktadır ([www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cresols.pdf](http://www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cresols.pdf)).

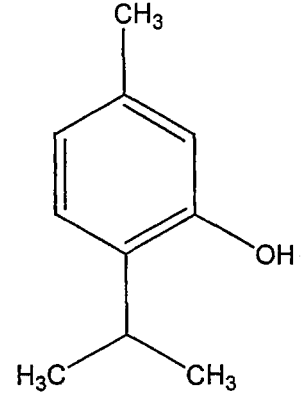
Krezollerden özellikle p-krezol toksik özellikleriyle bilinmektedir, hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye neden olur (Thompson 1994). Ayrıca diğer izomerlerden farklı olarak DNA sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (Gaikwad et. al. 2001). Krezollerin karsinogenezde, özellikle kalın barsak (Bone ve ark., 1976) ve sidik kesesi tümörlerinin oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Garret, 1975).

Krezoller insektisid, fungicid ve dezenfektan olarak kullanılabilirler (Chi ve Kim 1993). Yapılan bir çalışmada toluen ve tüm krezol grupların lipid peroksidasyonu arttırdığı sonucuna varılmış ve membranın akıcılığını değiştirdiğine neden olduğu belirtilmiştir (Calderon ve ark. 2005).

İnsanların krezollere maruz kalması sonucu gözlenebilecek başlıca etkiler; inhalasyon, injestion, gözler ve deride kızarma görülür. İnsanda krezoller bütün yollarla çok iyi absorbe olurlar. Santral sinir sisteminde depresan etki ve methemoglobinemiye neden olur. Hayvanlarda oral yol ile kullanılmaları sonucunda vücut ağırlığını azalttığı, santral sinir sistemi, karaciğer, akciğer ve kan üzerindeki etkileri rapor edilmiştir. Toksikolojik etkileri, santral ve periferik sinir sisteminde kronik toksisitenin meydana geldiği bildirilmiştir. Sadece hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucunda 13 hafta süresince oral olarak kullanılmaları sonucu, p-krezolün gastrik tümörler için promotor aktivitesine işaret edilmiştir. ([www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cresols.pdf](http://www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cresols.pdf)).

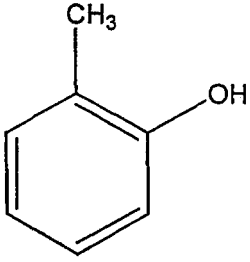


Karvakrol  
C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

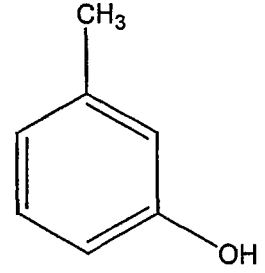


Timol  
C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

Şekil 1. 1. Karvakrol ve Timol moleküllerinin şekli



orto-krezol  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O



meta-krezol  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O

Şekil 1.2. orto-krezol ve meta-krezol moleküllerinin şekli



#### 1. 4. DÜZ KASLAR

Düz kas hücreleri, iskelet kaslarından daha kısa ve tek nükleusludur (Hole 1993). 2-5 mikrometre çapında ve sadece 20-500 mikrometre boyunda küçük liflerden oluşur (Guyton Hall 2001). Düz kas hücreleri miyofibrilleri aktin ve miyozin içerirler fakat bu filamentler çok ince ve iskelet kaslarına göre rastgele sıralanmışlardır (Hole, 1993). Düzgün bir şekilde biraraya gelmedikleri için çizgisel bir görünüm oluşturmayan bu kaslara 'düz kaslar' denir. Düz kas hücreleri aktin, miyozin ve tropomiyozin taşırlar fakat troponin taşımazlar. Düz kaslarda kalsiyum troponine değil kalmoduline bağlanır. Az mitokondri taşırlar. Enerji ihtiyacı daha çok glikoliz yoluyla sağlanır. Çizgili kaslarda bol miktarda bulunan sarkoplazmik retikulum çizgili kaslara göre düz kaslarda daha az gelişmiştir (Noyan. 1998).

Düz kaslar, istem dışı çalışan az ya da çok spontan mekanik etkinliği olan ancak, in vivo ortamda nörohumoral unsurlar ile işlevleri düzenlenebilen dokulardır. Düz kaslar, mekanik etkinliğe sahip iç organları olan hayvanlar ve insanlarda fizyolojik işlevlerin sürdürülebilmesi için gereklidir. Bu fizyolojik işlevler arasında, kardiovasküler regülasyon, solunum, boşaltım, sindirim, ekzokrin salgı, dişi ve erkeklerde üreme, oküler okomodasyon gibi önemli işlevlerde düz kasların önemli görevler üstlendiği bilinmektedir (Öztürk 1982).

Her organdaki düz kaslar, genellikle diğer organlardakinden ayırt edici çeşitli özellikler taşımaktadır. Her organda düz kas liflerinin yapısal boyutları, demetler ya da tabakalar halinde düzenlenmiş olmaları, innervasyon özellikleri, çeşitli uyarılara verdiği yanıt ve çalışma biçimleri diğerlerinden az çok farklılık gösterir (Guyton Hall 2001).

##### 1.4.1. Sınıflandırılmaları

Düz kaslar genelde iki büyük gruba ayrılabilir: çok birimli düz kas ve tek birimli (visseral) düz kas (Guyton Hall 2001).

Çok Birimli Düz Kas:

Çok birimli düz kas tipi, birbirinden ayrı düz kas liflerinden yapılmıştır. Her lif diğerinden bağımsız olarak iş görür ve iskelet kası lifindeki gibi, genellikle tek bir sinir ucu ile inerve edilir. Ayrıca bu liflerin dış yüzleri, iskelet kası liflerindeki gibi, lifleri birbirinden ayırmaya yardım eden ince kollajen ve glikoprotein liflerinden oluşan bir bazal membran tabakasıyla kaplanmıştır (Guyton Hall 2001).

Çok birimli düz kas liflerinin en önemli özelliği, her lifin diğerinden bağımsız kasılabilmesi ve esas olarak otonom sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Oysa visseral kaslar büyük oranda sinir-dışı uyaranlar ile kontrol edilirler ve çok birimli düz kaslar, visseral düz kaslar gibi spontan kasılma göstermezler (Guyton Hall 2001).

Visseral düz kastan farklı olarak, çok birimli düz kas, sinsisyal bir yapı göstermediğinden dolayı kasılmalar liften life yayılmaz. Bu nedenle çok birimli düz kasın kasılması, visseral düz kasa göre sınırları belli, daha az güçte ve yayılmayan tiptedir (Ganong 2002).

Vücutta bulunan çok birimli düz kasların bazı örnekleri; gözün silyer kasının düz kas lifleri, gözün irisi, bazı aşağı grup hayvanlardaki üçüncü göz kapağı ve sempatik sinir sistemi ile uyarıldıklarında tüylerin dikleşmesine neden olan piloerektör kaslardır (Guyton Hall 2001).

#### Visseral Düz Kas:

Tek bir birim gibi birlikte kasılan çok sayıdaki kas lifinden meydana gelir. Lifler genellikle demet veya katlar halinde düzenlenmiştir ve hücre membranları birçok noktada birbirine bitişiktir, bu sayede bir kas lifinde oluşturulan güç yanında bulunan diğer kas liflerine aktarılabilir (Guyton Hall 2001).

Liflerin birbirlerine değdiği bölümlerde bunların zarları 'sıkı bağlantılar' (tight junctions) oluşturacak şekilde birbiri ile kaynaşmış büyük bir geçirgenlik kazanmıştır (Guyton Hall 2001). Böylece hücre membranlarını birleştiren birçok yarık bağlantı, iyonların bir hücreden yanındaki hücreye serbestçe geçmesini sağlar. Dolayısıyla aksiyon potansiyeli veya basit iyon akımı, bir liften yanındakine geçip kas liflerinin birlikte kasılmasına neden olur. Bu düz kas tipi,

lifler arasındaki bağlantılar nedeniyle *sinsisyal düz kas* olarak da bilinmektedir (Guyton Hall 2001).

Vücutta barsak, safra kanalları, üreter, uterus ve kan damarları gibi birçok içorganın duvarında bu tip kas bulunduğu için, bunlara *visseral düz kas* da denilmektedir (Guyton Hall 2001).

#### 1.4.2. Düz Kas Kasılmasının Başlıca özellikleri

Ayrı ayrı küçük kasılmaların birikimi (sumasyon) düz kaslarda uzun süre devam edebilen, değişmezlik gösteren kasılma halidir. Bu özellik düz kaslar için önemli bir niteliktir. Bu kasılma sayesinde düz kasların görevleri uzun süreli, adeta sonsuz bir şekilde sağlanabilmektedir. Örneğin; arteriollerdeki tonik kasılma durumu kişinin bütün yaşamı boyunca kalıcıdır (Guyton Hall 2001).

Düz kasın bir diğer özelliği ve iskelet kasından farklılığı, hücreyi çok fazla kısaltabilmesidir. Düz kasların bu niteliği, özellikle içi boş organlarda önemlidir. Örneğin; sindirim kanalı, idrar torbası, kan damarları ve bunlara benzer diğer birçok iç organlarda organın lumeni kolaylıkla çap değiştirerek içinde bulunacak maddelere göre kendi hacimlerini ayarlayabilirler (Guyton Hall 2001).

Düz kasların önemli bir özelliği de gerimlerinde büyük değişim olmadan boylarını büyük ölçüde değiştirme yeteneği göstermeleridir (Guyton Hall 2001). Düz kasın boyu uzadığı halde gerilimini artırmaması özelliğine *plastisite* denir. Bu özellik iç organların işlevinde önemlidir. Örneğin sidik kesesi belirli bir dolma düzeyine ulaşına kadar plastisite devam eder (Noyan, 1998).

#### *Düz Kas Sinir-Kas Kavşağındaki Eksitator ve İnhibitör Transmitter Maddeler*

Düz kası inerve eden otonomik sinirler tarafından salgılanan en önemli transmitter maddeler asetilkolin ve norepinefrin (noradrenalin)dir, fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz. Asetilkolin bazı organlarda düz kas lifleri için eksitator, diğerlerinde ise inhibitördür. Bir kas lifini asetilkolin eksite ediyorsa, kural olarak norepinefrin inhibe eder ya da asetilkolinin inhibe ettiği organı norepinefrin genellikle uyarır (Guyton Hall 2001).

Bu farklı yanıtların nedeni ise düz kası hem asetilkolin hemde nor epinefrinin hücre membranında bulunan kendi reseptör proteinlerine bağlanarak inhibe ya da eksite etmesidir. Ayrıca bazı reseptör proteinler eksitator, diğerleri inhibitör olarak çalışabilirler. Dolayısıyla, reseptör tipi asetilkolinin mi yoksa norepinefrinin mi etkili olacağını ve buna bağlı olarak düz kasın inhibe mi, eksite mi edileceğini belirler (Guyton Hall 2001).

#### 1.4.3. Düz Kas ve İskelet Kas Kasılmasının Bazı Farklılıkları

İskelet kaslarının hızlı kasılıp gevşemesine rağmen çoğu düz kas kasılması uzun süreli tonik kasılmadır. Düz kasta kasılmanın yavaş başlaması ve uzun sürmesi çapraz köprülerin kurulması ve ayrılmasındaki yavaşlıktan kaynaklanır. Bunun nedeni de çapraz köprü başlarının iskelet kasındakinden çok daha az ATPaz aktivitesine sahip olmasıdır. Dolayısıyla başların hareketi için enerji sağlayan ATP yıkımı büyük miktarda azalır ve döngünün hızını da yavaşlatır. Süre olarak düz kas kasılması, iskelet kasının bir tek kasılmasının yaklaşık 30 katıdır. Ayrıca, uyarılma-kasılma kenet denen, kalsiyum iyonlarına yanıt olarak kasılmanın başlaması iskelet kasına göre çok daha yavaştır.

Düz kasta aynı kasılma gerimini devam ettirmek için gerekli enerji, iskelet kasının 1/10 - 1/300'üdür. Bunun nedeni her döngü için bir ATP molekülüne ihtiyaç bulunmasıdır (Guyton Hall 2001).

Düz kasta az miktarda enerji kullanılarak saatlerce tonik kasılma sürdürülebilir (mandal mekanizması). Bunun için az miktarda sinirsel ya da hormonal uyarıya gereksinim vardır (Guyton Hall 2001).

Düz kasın enerji kullanımındaki bu tutumluluğu vücudun enerji ekonomisinde oldukça önemlidir. Çünkü, barsak, mesane, safra kesesi ve diğer çoğu iç organ hemen hemen belirsiz tonik kas kasılmasını devamlı sürdürmelidir (Guyton Hall 2001).

Düz kasın kasılması ve gevşemesi, iskelet kasına kıyasla çok yavaş olmasına rağmen kasılma gücü zayıf değildir hatta maksimum kasılma gücü iskelet kasından bile büyüktür. Örneğin doğum esnasında uterus kaslarının kasılmaları çok güçlüdür (Noyan, 1998).

#### 1. 4. 4. Düz Kas Kasılması

##### 1. 4. 4. 1. Düz Kasta Membran Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri

Normal istirahat halinde membran potansiyeli genellikle -50,-60 milivolt kadar olup, iskelet kasından yaklaşık 30 milivolt daha az negatiftir (Guyton Hall 2001).

Visseral düz kasın aksiyon potansiyelleri iki biçimde meydana gelir: 1) Sivri potansiyeller 2) Platolu aksiyon potansiyelleri.

Sivri aksiyon potansiyelleri; elektrik uyarısı, hormonların düz kasa etkisi, sinir liflerinin transmitter maddeleri, germe veya kas lifinin spontan üretimi gibi birçok yol ile ortaya çıkarılabilir. Bu tip aksiyon potansiyellerinin süresi 10-50 milisaniyedir.

Platolu aksiyon potansiyelleri; başlangıç tipik sivri potansiyeliyle aynıdır. Ancak, kas lifi membranının hızlı repolarizasyonu gözlenmez, repolarizasyon 1 sn kadar gecikir. Plato; üretir, bazen uterus ve bazı damar düz kasları gibi düz kas lifi tiplerinde meydana gelen uzun süreli kasılmadan sorumlu olabilmesi açısından önemlidir (Guyton Hall 2001).

#### *Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanallarının Önemi:*

Düz kas hücre zarı iskelet kasından çok daha fazla voltaj kapılı kalsiyum kanalına, fakat daha az voltaj kapılı sodyum kanalına sahiptir (Guyton Hall 2001). Dolayısıyla iskelet kası liflerinde aksiyon potansiyeli oluşması sırasında, depolarizasyon sürecinde, sodyum iyonlarının hücre dışından içine akması iken, düz kaslarda depolarizasyonun başlatılması sodyum iyonları değil kalsiyum iyonlarının akışı ile olmaktadır. Kalsiyum iyonlarının akışı, sadece depolarizasyon oluşması için değil, aynı zamanda kas kasılmasının kendisi içinde gerekli olan başlıca etkendir (Guyton Hall 2001).

#### *Yavaş Dalga Potansiyeli ve Spontan Aksiyon potansiyeli*

Bazı düz kaslar kendi kendilerini uyarabilirler. Yani dışarıdan bir uyarı olmadan düz kasın içinde aksiyon potansiyelleri doğabilir. Bu özellikle intestinal düz kaslarındaki gibi yavaş dalga ritmi ile ilişkilidir. Yavaş dalganın kendisi bir

aksiyon potansiyeli değildir. Kas kitlesini oluşturan düz kas liflerinin lokal bir özelliğidir (Guyton Hall 2001).

Yavaş dalgaların önemi, aksiyon potansiyellerini başlatabilmeleridir. Yavaş dalgaların kendisi kas kasılmasına neden olamaz, fakat yavaş dalga -35 milivoltun üzerine çıktığı zaman aksiyon potansiyeli doğar, kas kitlesine yayılır ve kasılma meydana gelir (Guyton Hall 2001).

#### 1. 4. 4. 2. Visseral düz kasın gerilme ile uyarılması:

Visseral düz kas yeterince gerildiğinde genellikle spontan aksiyon potansiyelleri meydana gelir. Bunlar normal yavaş dalga potansiyellerinin ve etkilerinin gerilmeye bağlı olarak membran potansiyelinin negatifliğinde meydana gelen azalmayla birleşmesinden kaynaklanır (Guyton Hall 2001). Gerilmeye karşı bu cevap visseral düz kasların özellikle önem taşıyan bir fonksiyonudur. Çünkü bu fonksiyon, boşluklu bir organın, aşırı gerildiği zaman otomatik olarak kasılmasına ve böylece fazla dolgunluğa karşı direnebilmesine olanak vermektedir. Örneğin, barsak içindeki maddelerin çoğalması sonucu barsak duvarı aşırı gerilmeye uğrarsa, bir yerel otomatik kasılma doğar ve bir peristaltik dalga oluşturarak aşırı gerilmiş bölgedeki içeriği oradan sürüp götürür (Guyton Hall 2001).

#### 1. 4. 4. 3. Kasılmanın Kalsiyum İyonları İle Düzenlenmesi

İskelet kasında olduğu gibi çoğu düz kasta da kasılma intraselüler kalsiyum iyonlarındaki artış ile başlar. Kalsiyum artışı düz kas lifinin sinirsel ya da hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin çevresindeki kimyasal değişikliklerden kaynaklanabilir. Ancak düz kasta iskelet kas kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonlarının bağlandığı düzenleyici protein olan troponin bulunmaz. Onun yerine kalmodulin denen bir protein vardır (Guyton Hall 2001). Bu protein dört kalsiyum iyonu ile reaksiyona girmesi açısından troponine benzer fakat kasılmayı başlatma biçimi yönünden farklıdır (Guyton Hall 2001).

#### *Kalmodulin Yapısı:*

Kalmodulin 148 amino asitten oluşmuş bir proteindir ve 4 yapraklı yoncaı andıran kıvrımlar yapmıştır. Bu yaprak benzeri yapının ortalarında

kalsiyum bağlayan bölgeler vardır. Kalsiyum bağlayan bölgelerde bulunan glutamik ve aspartik asitlerin karboksil grupları negatif elektrik yükü taşırlar ve pozitif yüklü kalsiyumun buraya bağlanmasını sağlarlar. Kalmoduline kalsiyum bağlanmasını ortamdaki kalsiyum derişimi tayin eder. Hücrede kalmodulin, stoplazma, membranlar ve organallerde serbest olarak ve bol miktarda bulunur (Noyan, 1998).

#### *Kalmodulin Önemi ve fonksiyonu:*

Kalmodulin spesifik olarak efektör proteinlere bağlanır ve onların aktivitesini modüle eder. Kalmodulinin hedef substratları kalmodulin bağımlı protein kinaz, nöronal sinyal transdüksiyonunda önemli fonksiyona sahiptir. (Priestley ve ark. 2003). Miyozin hafif zincir kinaz, spesifik bir kalmodulin kinazdır, bu kinazın primer işlevi, myozin hafif zincirinin fosforilasyonudur. Böylece düz kas kasılması kontrol edilir (Krauss 2001).

#### *Kalsiyum iyonlarının kalmodulinle birleşmesi ve miyozin kinaz aktivasyonu:*

Kalsiyum iskelet kasında olduğu gibi düz kas kasılmasında da önemli bir rolü vardır. Ancak visseral düz kas genellikle az gelişmiş bir sarkoplazmik retikulum içerir ve kasılmayı başlatan hücre içindeki kalsiyum derişimindeki artış esas olarak voltaja bağımlı kanallar ile hücre dışından hücre içine olan kalsiyum akışına bağlıdır. Ayrıca miyozin ATPaz'ın etkinleşmesi için düz kastaki miyozinin fosforillenmesi zorunludur. Bu olay iskelet kasında da görülür fakat kasılma için gerekli değildir (Ganong 2002).

Düz kasta kalsiyum kalmoduline bağlanır ve oluşan karma *kalmoduline bağımlı miyozin hafif zincir kinazını* etkinleştirir. Bu enzim miyozin hafif zincir kinazın fosforlanmasını katalizler. Fosforlama miyozin ATPaz'ın etkinleşmesine izin verir ve aktin miyozin üzerinden kayarak kasılmayı meydana getirir. Bu olay, kasılmanın kalsiyum'un troponin C'ye bağlanması ile tetiklendiği, iskelet ve kalp kasındaki durumdan farklıdır (Ganong 2002).

Bu kinaz kalsiyum bağımlıdır. Enzim iki proteinden meydana gelmiştir; birisi büyük bir polipeptiddir, diğeri ise küçük yapılı ve regüle edici bir proteindir. Regüle edici protein kalsiyum varlığında büyük proteine bağlanır. Bu büyük

protein'in yapısı kalmoduline benzer ve kinaz aktivitesi ile yaptığı protein fosforilasyonu ATP'yi parçalar, kas için enerji sağlar (Noyan, 1998).

Kalsiyum kalmodulin kompleksi myozin hafif zincir kinazı aktive ederek miyozini fosforile eder ve düz kas kasılmasını başlatır. Bu şekilde kasılmaya sevk edilmiş trakea düz kaslarında, cAMP bağımlı protein kinazın katalitik alt ünitesi kasılmayı şiddetle önlemiştir. Trakea düz kaslarındaki gevşemenin  $\beta$ -adrenerjik reseptör aracılığı ile olduğu anlaşılmıştır (Noyan, 1998).

#### 1. 4. 4. 4. Düz kasın kasılması ve sinirsel kontrolü

Otonom sinir sisteminde impulslar, nöron membranında oluşan depolarizasyon dalgası ile akson ucuna kadar iletilirler. Gelen depolarizasyon dalgası veziküllerin içindeki nörotransmitter maddenin sinaptik aralığa salıverilmesine neden olur. Difüzyon ile sinaptik aralığı aşan nörotransmitter, postsinaptik membranda bulunan kendisine özel reseptör molekülüne bağlanarak postsinaptik hücreyi eksite veya inhibe ederek etki gösterir. Otonom sinir ile efektör hücre arasındaki sinaps 'nöroefektör kavşak' olarak, sinaps sonrası membran ise 'postsinaptik membran' ya da 'kavşak sonrası membran' olarak adlandırılır (Bökesoy ve ark. 2000).

Otonom sinir sisteminin düz kas kasılmasında önemli yeri olan esas nörotransmitterleri, asetilkolin ve noradrenalindir. Asetilkolin postgangliyonik parasempatik nöronların uçlarından nöroefektör kavşağa salıverilir ve kavşak sonrası membranında bulunan muskarinik reseptörleri uyarak etkilerini gösterir. Muskarinik reseptörlerin  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ , ve  $M_5$ , olmak üzere beş farklı alttipi vardır. Noradrenalin ise postgangliyonik sempatik sinir terminallerinden nöroefektör kavşağa salıverilir ve kavşak sonrası membranında bulunan  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenoseptörler üzerinden etki gösterir.  $\alpha$  adrenerjik reseptörler  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  alt tiplerine sahipken,  $\beta$  adrenerjik reseptörler  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , ve  $\beta_3$  alttiplerine sahiptir (Bökesoy ve ark. 2000). Hem muskarinik reseptörler hemde adrenerjik reseptörler G proteinlerine kenetli reseptörler ailesine dahildirler (Ganong 2002).

Nörotransmitterler, bir çok hormon ve yardımcı mediyatörler kavşak sonrası membranını aşamayacak ölçüde hidrofilik oldukları için ancak hücre membranında bulunan kendilerine özel reseptörler aracılığı ile sinyal iletimini



sağlayabilirler. Reseptörler uyarıldıkları zaman gelen sinyallerin hücre içinde yayılmasını sağlayacak olan ikinci habercileri oluşturacak mekanizmaları tetiklerler. Sinyalin bu şekilde hücre dışı ortamdan hücre içi ortama iletilmesine '*sinyal transdüksiyonu*', reseptör ile ikinci haberciyi sağlayacak olan efektör arasındaki basamağı oluşturan proteine de '*transdusır*' denir. İyon kanalı, guanilil siklaz ve tirozin kinaz gibi reseptörlerde aynı protein, reseptör ve ikinci haberciyi sağlayacak olan efektör görevini üstlenir, dolayısıyla ayrıca bir transdusıra gerek kalmaz. Ancak G proteinine bağlı reseptör sistemleri reseptör, transdusır (G proteini) ve efektör (ikinci haberciyi sentezleyecek enzim) yapılarının üçünüde içerir (Bökesoy ve ark. 2000).

G proteinleri  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt ünitelerinden oluşan heterotrimerik yapıdaki proteinlerdir ve membranın stoplazmik yüzünde, reseptöre yakın bir bölgede bulunurlar. G proteinleri,  $\alpha$  alt birimine GDP molekülü bağlı olduğunda inaktif haldedirler. Reseptör uyarıldığında GDP'nin yerini GTP alır ve GTP bağlayan  $\alpha$  alt birimi,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt birimlerinden ayrılır.  $\alpha$ -GTP aktif formdur ve ikinci haberciyi sentezleyecek olan enzimin aktivitesini düzenler. Yine  $\alpha$  alt birimi, GTPaz aktivitesi ile GTP'yi GDP'ye dönüştürür. Oluşan  $\alpha$ -GDP,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt birimlerini bağlayarak tekrar inaktif formuna döner. G proteinlerinin farklı enzimler ve iyon kanalları ile etkileşen çok çeşidi vardır (Bökesoy ve ark. 2000).

G proteinlerinin kenetli olduğu başlıca ikinci haberci sistemleri siklik adenzin monofosfat (sAMP), inozitol fosfatlar ve diaçilgliserol (DAG)'dir.

sAMP hücre içinde protein kinaz A enzimini aktive ederek bazı spesifik proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Bu proteinler genellikle değişik substratlara sahip enzimler ya da kontraktıl proteinlerdir. Bunların oluşturduğu reaksiyonlar ile sinyal iletimi sürer ve sonuçta hücre sel yanıt doğar. Hücre içinde sAMP konsantrasyonu, sAMP sentezini artıran ve azaltan reseptörlerin agonistleri verilerek ya da kafein, teofilin, papaverin gibi fosfodiesteraz enzim inhibitörleri kullanılarak düzenlenebilir (Bökesoy ve ark. 2000).

Hücre membranında bulunan fosfotil inozitol fosfolipidi önce fosfotidil 4-fosfata (PIP) sonrada fosfotidil 4,5-difosfata (PIP<sub>2</sub>) dönüştürülür. PIP<sub>2</sub> ise zarın iç yüzünde bulunan ve aktivitesi G<sub>q</sub> ve G<sub>11</sub> proteinleri ile kontrol edilen,

fosfolipaz C enzimi tarafından hidroliz edilerek inozitol 1,4,5- trifosfata (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserole (DAG) dönüştürülür. IP<sub>3</sub> oluştuktan sonra stoplazma içinde difüze olarak, endoplazmik retikulum üzerindeki reseptörlerine ulaşır ve kalsiyum'un stoplazma içine salıverilmesini sağlar. IP<sub>3</sub> spesifik bazı fosfatazlar ile önce iki, sonra bir fosfatlı inozitole ve sonrada inozitole dönüşerek yıkılır. İnozitol DAG ile birleşerek tekrar hücre membranına geri döner ve burada fosfatlanır (Bökesoy ve ark. 2000).

DAG ise hücre zarında kalır ve protein kinaz C'nin 7 altbiriminden birini aktive eder. Aktive olan protein kinaz C spesifik bazı proteinleri fosforile ederek hücrede çoğalma, farklılaşma, büyüme hızı gibi uzun süreli metabolik olaylarda rol alır (Bökesoy ve ark. 2000).

#### 1.4.5. Düz Kasın Gevşemesi

Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik bir değerin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında daha önce söz edilen olaylar otomatik olarak tersine döner. Bu terse dönüş, düz kas hücresi sıvısında bulunan miyozin fosfataz adlı başka bir enzime ihtiyaç gösterir. Bu enzim düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayırır. Daha sonra döngü durur ve kasılma kesilir. Dolayısıyla, kasın gevşemesi için gerekli zaman, büyük ölçüde hücredeki aktif miyozin fosfataz miktarı ile belirlenir (Guyton Hall 2001)

Bu çalışmada test maddelerinin, reseptörler (kolinerjik ve adrenerjik) ve iyon kanallarından potasyum kanalları üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle izole organlardan mide fundus ve ileum'da kolinerjik-muskarinik reseptörlerin ana nörotransmitter'nin ACh olması, Phe'nin ise aorta da adrenerjik reseptörlerin agonisti olması nedeni ile standart kastırıcı olarak ACh ve Phe kullanılmıştır.

#### 1.5. Potasyum kanalları

Nörotransmitterlerin ve hormonların temel fizyolojik düzenleyici fonksiyonlarına reseptörlerin arabuluculuk yaptığı düşünülmektedir. Reseptörlerin, ilaç gelişiminde olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (Tomislaw ve ark. 1999).

İyon kanallarının her yerde bulunması, hücre bütünlüğünün ve fonksiyonunun sürdürülmesinde, iyon kanallarının önemli olduğunu göstermektedir. İyon kanalları, hücre ve ekstraselüler boşluk arasında, uyarılabilir hücre membranı ve yaşamsal hücre süreçlerinde bir taraftan diğer tarafa  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ , ve  $\text{Cl}^-$  gibi temel iyonların transferine aracılık ederler. İyon kanalları anomalilerinin bazı hastalıkların patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır. Eretilite fonksiyonunun bozulması, bazı durumlarda cavernous düz kas hücrelerindeki  $\text{Ca}^{+2}$  bağımlı  $\text{K}^+$  kanallarının anomalileri yüzünden olmaktadır. Diabetes mellitus, ATP bağımlı  $\text{K}^+$  kanallarının işlevinin bozulması ve voltaja duyarlı  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının açılarak bir araya gelmeleri ile meydana gelir. Ayrıca, hücre döngüsü, apoptoz ve kanser gelişimini içeren hücre biyolojisinde de iyon kanallarının rolü olduğu anlaşılmıştır (Tomislaw ve ark. 1999).

İyon kanalları, genellikle taşıdıkları belli başlı iyonlar ile ve açık ya da kapalı olma mekanizmaları ile sınıflandırılırlar. Bağımsız çalışan, ya da bazı reseptör tipleri ile yakından ilgili olan iyon kanalları, farmakolojik manipülasyon yâda ilaç gelişimi için yirmi yıldır çok fazla ilgilenilen ve araştırılan bir konu olmuştur (Tomislaw ve ark. 1999).

Potasyum ( $\text{K}^+$ ) kanallarına giriş:

$\text{K}^+$  kanalları, hücre membranı boyunca ( $\text{K}^+$  iyonları için elektrokimyasal gradientin altında kalan alan)  $\text{K}^+$  iyonlarını iletir.  $\text{K}^+$  kanalları, elektrokimyasal gradienti boyunca hücre membranının bir ucundan diğer ucuna  $10^6 - 10^8$  iyon/saniye oranında  $\text{K}^+$  iyonlarını seçici olarak  $\text{K}^+$  iyonu geçişini sağlayan membran proteinlerinin bir grubudur (Tomislaw ve ark. 1999).

Potasyum iletimi, elektriksel olarak uyarılabilen hücrelerde, hücre hacminin düzenlenmesi, hormon salgılanması ve elektriksel impuls oluşumunu içeren birbirinden farklı hücresel işlevlerin temelini oluşturmaktadır.

Bilinen tüm  $\text{K}^+$  kanalları, protein grubunun tek bir üyesi ile ilişkilidir.  $\text{K}^+$  kanalları,  $\text{K}^+$  kanal işaret zinciri olarak adlandırılan yüksek korumalı bir segment içerdiği için  $\text{K}^+$  kanallarının aminoasit zincirlerini tanımak kolaydır. Bu zincir  $\text{Na}^+$  iyonlarının geçişini engellerken  $\text{K}^+$  iyonlarının geçişine izin veren, seçici filtre olarak bilinen yapısal bir element oluşturmaktadır.  $\text{K}^+$  iyonlarının bu seçici

filtreden geçiş nedeni;  $K^+$  iyonlarını membran boyunca difüzyon limitine yakın bir oranda iletmektir.  $K^+$  iyonlarının, yüksek potasyum iletim hızlarının belirlenmesinde  $Na^+$  iyonlarının üzerinde seçiciliğe sahip olması,  $K^+$  kanallarına özgü bir niteliktir (Tomislaw ve ark. 1999).

Normal fizyolojik durumlarda 140 mEq/L olan hücre içindeki  $K^+$  konsantrasyonu, hücre membranı dışındakinden yaklaşık olarak 25 kat fazladır.  $K^+$  kanallarının açılmasıyla  $K^+$  iyonları dışarı akar. Böylece membran potansiyelini repolarizasyona çeviren bir dış akım oluşturur (Guyton, 2001).

$K^+$  kanalları, membran potansiyelinin repolarizasyonuna, aksiyon potansiyel süresinin kısılmasına, şiddetli aktivite periyodunun sona ermesine neden olur.  $K^+$  kanal aktivatörleri hücresele uyarılabilirliği stabilize etme eğilimindedirler. Yine hücresele uyarılabilirliğin kontrol edilmesinde  $K^+$  kanalları iyon akışını, elektrolit transportunu ve hücre proliferasyonunu düzenlemektedir (Tomislaw ve ark. 1999).

$K^+$  kanal ailesinin farklı üyeleri arasındaki çeşitlilik, başlıca açık kapılı  $K^+$  kanallarının olduğu yerdeki yolaklar ile ilgilidir. Bazı  $K^+$  kanalları liganda bağımlıdır. Ligand bağımlı kanallarda por açılışı, bir iyon, küçük bir organik moleküle ya da bazı durumlarda bir proteine bağlanması ile olur. Bir diğer  $K^+$  kanal çeşidi voltaj bağımlıdır. Bu durumda por açılışı membranın elektrik alanı içindeki yüklü bir voltaj sensörünün hareketine bağımlıdır. Bundan başka  $K^+$  kanallarının farklı tipleri farklı uyarılara yanıt olarak açılırlar. Bu uyarılar; hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonundaki değişiklik, hücre içindeki belli G-proteini alt ünitelerinin seviyesindeki değişme ya da membran voltajının değerindeki değişiklik olabilir. Ligand bağımlı  $K^+$  kanalları, tipik olarak ligandları bağlamak için sitoplazmik ya da ekstraselüler bölgelere sahiptir. Voltaj bağımlı  $K^+$  kanalları, voltaj farklılıklarını algılamak için özelleşmiş integral membran bölgelerine sahiptir.

$K^+$  kanal farmakolojisindeki gelişmeler,  $K^+$  kanallarının aktivasyonu ve blokajı için, çok sayıda spesifik ligandların (apamin, charybdotoxin, dendrotoxin gibi) keşfi, yeni elektrofizyolojik tekniklere giriş (voltage clamp, patch clamp) ve

özellikle rekombinant DNA tekniklerinin gelişmesi bilinen potasyum kanallarının klonlanmasını sağlamıştır (Tomislaw ve ark. 1999).

Voltaja bağlı kanalların aktivasyonu, membran potansiyelindeki değişiklikler ile düzenlenir ve liganda bağlı olanlar ise  $Ca^{+2}$  iyonları, ATP, nörotransmitter ve G proteini gibi birkaç faktörler tarafından düzenlenir.

Potasyum kanalları, iyon kanallarının en çok alt-tipe sahip olan sınıfıdır ve şimdiye kadar en az 16 tipi ve daha da çok alt tipleri tanımlanmıştır. Potasyum kanallarının fizyolojik fonksiyonları ise hala tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, bunlardan bazıları çok iyi bilinmektedir. Örneğin, membran potansiyeli dinlenim durumunun sürdürülmesinde ve kalp, düz kas ve endokrin bezlerdeki (pankreatik beta hücreleri) repolarizasyonda anahtar rolleri bulunmaktadır (Tomislaw ve ark. 1999).

Potasyum kanallarının sınıflandırması üzerinde çalışmalar devam etmektedir ve bu yazının yazıldığı 2005 yılı itibariyle son yapılan sınıflandırma 2003 yılına aittir (Gutman ve ark., 2003).  $K^{+}$  kanal türlerini ve yardımcı alt ünitelerini şifreleyen çok fazla fazla gen tanımlanmıştır.  $K^{+}$  kanalları farklılaşırken,  $K^{+}$  iyonları için yüksek seçicilikte bir iletim poruna sahip olma gibi çok önemli bir özelliği paylaşırlar. (Tomislaw ve ark. 1999; Gutman ve ark., 2003).

KCl ile oluşan düz kas kasılmalarında, hücre zarında oluşan depolarizasyon sonucu voltaja bağlı kalsiyum kanallarının açılması ve hücre içinde artan serbest iyon konsantrasyonu nedeni ile kasılma olmaktadır (Spedding 1985, Triggle 1983). ACh ile oluşan kasılmalarda ise muskarinik reseptörlerin spesifik olarak uyarılması ile  $G_q$  proteinleri üzerinden  $IP_3$  yolağının aktivasyonu ve bunun sonucunda endoplazmik retikulumdan salıverilerek sitoplazmada artan serbest kalsiyum iyon konsantrasyonu nedeni ile kasılmanın gerçekleştiği bilinmektedir (Watson 1996). Fenilefrin ise adrenerjik reseptör agonisti olduğu için  $\alpha$  adrenerjik reseptörler aracılığı ile etki etmektedir (Kayaalp 2002).

## 1.6. Amaç

Vücutun birçok yerinde bulunan düz kasların çalışması basit olmayan ve çok faktörlü basamaklar ile gerçekleşmektedir. Daha çok toksik özellikleri ile bilinen krezol molekülleri ve bazı ilaçların bileşiminde bulunan timol ve son yıllarda birçok araştırmaya konu olan karvakrol gibi doğal bileşiklerin yapısal benzerlikleri nedeniyle orto-krezol ve meta-krezol ile birlikte, bu bileşiklerin izopropil grubu taşıyan benzerleri olan timol ve karvakrolün karşılaştırmalı olarak düz kaslar üzerinde araştırılması bu çalışmanın konusu olarak seçilmiştir. Olası etkilerin aydınlatılmasında yararlı olacağı düşüncesiyle adrenerjik reseptör antagonisti labetalol, kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti atropin, nitrik oksit sentaz inhibitörü L-Nitro Arjinin, guanil siklaz inhibitörü metilen mavisi ve fosfodiesteraz aktivatörü imidazol çalışmalarda kullanılmıştır.

Gelişen teknolojik ve özellikle *in silico* yöntemler ile ilaç geliştirmede ve yapı-etki ilişkilerinde yeni yaklaşımlar sözkonusudur (Zernov ve ark., 2003; Lanctot ve ark. 2003). Örneğin ilaç olmaya aday moleküllerin bir adet aromatik yapıya sahip olması bir adet hidrojen bağ donorüne sahip olmasının, hidroksil grup sayısının bir olmasının ve CH<sub>3</sub> grup sayısının 0 ile 3 arasında olmasının bir ilaç adayı için en fazla istenilen (best) özellikler arasında olduğu hesaplamalar arasında bulunmuştur (Xu ve Stevenson, 2000). Timol ve karvakrol gibi doğada bol miktarda bulunan moleküller olmalarının yanısıra, o- ve m-krezol gibi son derecede basit yapıya sahip olmaları ve yukarıda istenilen özelliklere yakın yapıda olmaları nedeniyle de deneylerimiz sonucunda elde edilecek bilgilerin ayrıca biyoinformatik ve keminformatik alanına uygulanabilecek yeni veriler sunması beklenmektedir.

## 2 MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1 Materyal

#### 2.1.1 Deney hayvanları

Deneyleerde, erkek ve dişi albino Wistar şışanlar (200-300 gr.) kullanılmıştır. Deney hayvanları, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı tarafından, normal gece gündüz siklusunda, normal oda sıcaklığında, iyi havalandırılan odalarda yetiştirilmiş, şeşme suyu ve Eryem A.ř., (Eskişehir)'den temin edilen standart yem ile beslenmiştir.

#### 2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar

##### 2.1.2.1. Kimyasal maddeler

NaCl	(Merck)
KCl	(Merck)
CaCl <sub>2</sub>	(Merck)
MgCl <sub>2</sub>	(Merck)
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	(Merck)
NaHCO <sub>3</sub>	(Merck)
Glukoz	(Merck)
Asetilkolin.Hcl	(Merck)
Fenilefrin	(Merck)
DMSO	(Merck)
İmidazol	(Sigma)
Labetalol.HCl	(Sigma)
Metilen blue	(Merck)
Atropin sülfat	(Merck)
No-ARG	(Sigma)
Timol	(Merck)

Karvakrol	(Merck)
Meta-krezol	(Merck)
Orto-krezol	(Merck)

#### 2. 1. 2. 2. Kullanılan cihaz ve malzemeler

Hassas terazi	(Mettler)
İzole organ banyosu	( Ugo-Basile, Italy, cat. 4050 )
İzotonik transdusır	( Ugo-Basile, Italy, cat. 7006 )
İzometrik transdusır	( Ugo-Basile, Italy, cat 7003 )
Recorder Gemini	( Ugo-Basile, Italy, cat.7070 )
Enjektörler	( 1, 5, 10 ml, Hayat A.Ş., Türkiye )
Mikropipet	( Eppendorf, Alm. )
Cerrahi malzemeler	

## 2. 2 Yöntem

### 2. 2. 1 İzole organ banyosu deneyleri

Dişi ve erkek albino sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra aorta, mide fundus, ve ileum izole edilerek Tyrode solusyonu (NaCl, 8; KCl, 0.2; MgCl<sub>2</sub>, 0.01; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.05; NaHCO<sub>3</sub>, 1; CaCl<sub>2</sub> 0.24; Glikoz, 1 g/L) içine alınmıştır (Bowman 1980).

Deney hayvanlarından alınan organlar, sıcaklığı 37 °C olan, izole organ banyosuna, ileum ve aorta 1 g, mide fundus 1.5 g. gerim uygulanarak asılmıştır. İzole organ banyosuna asılan dokular, çalışma boyunca, % 95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılmıştır. İleum ile mide fundus cevapları izotonik, aorta cevapları ise izometrik transdusır arcılığı ile kaydedici cihaz (rekorder) tarafından kaydedilmiştir.



Organlar 15 dakikada bir fizyolojik solüsyon ile yıkanarak en az bir saat süreyle dinlendirildikten sonra çalışmalara başlanmıştır. Test maddeleri ve antagonistlere 5 dakika maruz kaldıktan sonra agonist olarak kullanılan maddelerin (Phe, ACh, KCl) dozları organlara uygulanmıştır. Çalışma süresince her doz-cevap alınmasından sonra, fizyolojik solüsyon ile organ yıkanarak 15 dakika dinlendirilmiştir.

Deneyler Helsinki deklarasyonuna (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) uygun şekilde yapılmıştır.

### 2. 2. 2. İzole mide fundus deneyleri

Mide fundus çalışmaları için klasik yöntemlerle hazırlanan preparatlar kullanılmıştır. Organ 20 ml'lik banyoya, 1.5 g. gerim uygulanarak asılmış ve cevaplar izotonik transdüsör aracılığı ile rekorder tarafından kaydedilmiştir.

Karvakrol ve Timol'ün sudaki çözünürlüğü düşük olduğu için bu maddelerin çözücüsü olarak dimetilsulfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Bu nedenle organ daha önce belirtildiği şekilde, bir saat süreyle inkübe edilip, standart agonistlere (ACh, KCl) karşı ayrı ayrı doz-cevaplar alındıktan sonra 20 ml'lik banyo için 0.2 ml DMSO varlığında agonistlerin (ACh, KCl) cevapları kaydedilmiştir. Daha sonra karvakrol ve timol'ün  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarının varlığında, kasılma cevapları kaydedilmiştir. Ayrıca  $10^{-4}$  M dozunun,  $10^{-5}$  M No-ARG, imidazol, metilen blue, atropin sülfat ve labetalol varlığında ACh ve KCl'e karşı cevapları da kaydedilmiştir.

Orto- ve meta-krezol distile suda çözüldü ve organ bir saat inkübe edildikten sonra maddelerin (orto-,meta-krezol)  $10^{-4}$ M konsantrasyonu uygulanarak agonistlere (KCl, ACh) karşı doz cevapları alınmıştır. Orto krezol'ün KCL'e karşı doz cevapları  $10^{-5}$  M No-ARG, imidazol, metilen blue, atropin sülfat ve labetalol varlığında , ACh' e karşı doz cevapları ise atropin hariç diğerleri ile alındı. Meta-krezol'ün ACh ve KCl'e karşı doz-cevapları ise bu maddelerden sadece labetalol varlığında alınmıştır.

### 2. 2. 3. İzole ileum deneyleri

İzole ileum deneyleri için valva iliocaecalis'den 10-20 cm uzaklıktan 2 cm'lik segmentler alınmıştır. Organ 20 ml'lik banyoya 1 g. gerim uygulanarak asıldı ve cevaplar izotonik transdusör aracılığı ile rekorder tarafından kaydedilmiştir.

Karvakrol ve timol maddelerinin çözücüsü DMSO olduğu için, organ daha önce belirtildiği gibi 1 saat inkübe edilmiş ve önce 0.2 ml DMSO varlığında 5 dakika süre ile maruz bırakılarak agonistlerin (ACh, KCl) ayrı ayrı doz-cevaplari kaydedilmiş ve timol ve karvakrol'ün  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonları varlığında (5 dakika inkübe ile) agonistlere karşı (ACh, KCl) ayrı ayrı cevapları alınmıştır. Timol ve karvakrol'ün  $10^{-4}$  M konsantrasyonları antagonistler ( $10^{-5}$  M No-ARG, imidazol, metilen blue, atropin sülfat ve labetalol) varlığında ACh ve KCl e karşı ayrı ayrı doz cevapları alınmıştır.

Orto- ve meta-krezol maddelerinde ise yine organ 1 saat dinlendirildikten sonra test maddelerinin  $10^{-4}$  M konsantrasyonunda ACh ve KCl'e karşı yanıtları alınmıştır. Orto krezol'ün KCl cevaplarında tüm antagonistler ( $10^{-5}$  M No-ARG, imidazol, metilen blue, atropin sülfat ve labetalol) test edildi ve cevaplar alınmış, ACh'e karşı cevaplarda ise atropin dışındaki diğer antagonistler test edilmiştir. Meta-krezol için,  $10^{-4}$  M varlığında, antagonist olarak sadece labetalol ( $10^{-5}$  M) kullanılarak doz-cevaplar kaydedilmiştir.

### 2. 2. 4. İzole aorta deneyleri

Aorta preparatları, deney hayvanı öldürülür öldürülmez zaman kaybetmeksizin göğüs kafesleri açılarak aorta thoracica, diafragmatik uçtan başlanarak arcus aortaya doğru dikkatle kesilip çıkartılmıştır. 10 ml'lik banyoya 1 g. gerim uygulanarak asıldı ve cevaplar izometrik transdusör aracılığı ile rekorder tarafından kaydedilmiştir.

Aorta preparatlarında endotel varlığını anlamak için  $10^{-5}$  M fenilefrin (Phe) ile kastırılıp  $10^{-5}$  M ACh uygulaması sonucunda gözlenen gevşeme esas alınmıştır (Furchgott ve Zawadski, 1980).

Timol ve karvakrol maddelerinin endotel varlığında ACh ve KCl doz cevaplarına bakılmış, ayrıca bu maddeler için çözücü olarak DMSO kullanıldığı için DMSO varlığında agonistlerin doz cevapları kaydedilmiştir.

Timol ve karvakrolden farklı olarak, Orto- ve meta- krezoller için hem endotelli hemde endotelsiz Phe ve KCl doz cevapları alınmıştır.

#### 2.2.5. İstatistiksel hesaplamalar ve verilerin analizi

İstatistiksel hesaplamalar için değerlendirilmeye alınan deneysel verilerin manipulasyon hatalarından arındırılmış olmasına dikkat edilmiş ve veriler en az beş denekten alınmıştır. Deneysel veriler çalışan Minitab® ver.11.12 paket programı kullanılarak Student *t* testi ve/veya tek yönlü varyans analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Varyans analizini takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma yöntemi uygulanmış ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik hesaplamalar sonucunda elde edilen değerlerin analizi ve şekilsel gösteriminde Sigmaplot ® ve Labplot (GPL) kullanılmıştır. Şekillerde yer alan her bir değer, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası (mean. $\pm$ s.e. mean) olarak gösterilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. İzole Mide fundus sonuçları

Bu deney gruplarında standard kastırıcı olarak kullanılan ACh ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) ve potasyum klorür (KCl) (2, 4, 8, 16, 32 ve 64 mM) ile oluşturulan kasılmalar üzerinde timol, karvakrol, orto- ve meta-krezol'un etkileri ve antagonistler varlığında bu test maddelerin etkileri araştırılmıştır. Karvakrol ve timol üç farklı dozda ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M), orto- ve meta-krezol'un ise sadece tek dozu ( $10^{-4}$  M) test edilmiştir. Antagonist olarak Nitro-L-Arjinin (NoARG), imidazol, Metilen mavisi, atropin ve labetalol ( $10^{-5}$  M) kullanılmıştır. Meta krezol ile yapılan deneylerde antagonist olarak sadece labetalol ( $10^{-5}$  M) kullanılmıştır.

##### 3.1.1. İzole mide fundus ACh deneylerinin sonuçları

###### 3.1.1.1. Timol ile yapılan deney sonuçları

İzole sıçan mide fundus üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda timol'un sadece test edilen en yüksek dozunda ( $10^{-4}$  M) olmak üzere ve ACh'nin  $10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  M dozlarında inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (Şekil 3.01 – 3.05; çizelge 3.1 ve 3.2).

Antagonist olarak kullanılan NoARG ve imidazol'un timolden farklı herhangi bir etkisi gözlenmez iken, metilen mavisi ve labetalol'un timol'den farklı olarak kontrol (dmsö) grubuna göre daha düşük bir kasılma yaptığı görülmüştür. Timol varlığında metilen mavisi ve labetalol etkisinin azaldığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. (Şekil 3.04 ve 3.05; çizelge 3.3).

###### 3.1.1.2. Karvakrol ile yapılan deney sonuçları

İzole sıçan mide fundus üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda karvakrol'un test edilen hiç bir dozunda kontrol olarak kullanılan dmsö grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etki gözlenmemiştir (Şekil 3.06 – 3.09; çizelge 3.1 ve 3.2).

Antagonist olarak kullanılan NoARG ve imidazol'un karvakrolden farklı herhangi bir etkisi gözlenmez iken, metilen mavisi ve labetalol'un karvakrolden farklı olarak kontrol (dmsö) grubuna göre daha düşük bir kasılma yaptığı,

karvakrol varlığında metilen mavisi ve labetalol etkisinin azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. (Şekil 3.08 ve 3.09; çizelge 3.3).

#### 3.1.1.3. Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları

İzole sıçan mide fundus üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda orto-krezol'un ( $10^{-7}$  M) ACh'nin bütün dozlarında inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (Şekil 3.10). NoARG, orto-krezole benzer inhibisyon yaptığı, ayrıca NoARG grubu ile o-krezol+NoARG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.10). Labetalol, metilen mavisi ve imidazol gruplarının kontrole göre daha az kasılma yapmakla birlikte, o-krezol varlığında istatistiksel olarak farklı bir etki göstermedikleri gözlenmiştir (Şekil 3.11 ve 3.12; çizelge 3.1 - 3.3).

#### 3.1.1.4. Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları

İzole sıçan mide fundus üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda orto-krezol'un ( $10^{-7}$  M) ACh'nin  $10^{-9}$  M dışındaki tüm dozlarında inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (Şekil 3.13; çizelge 3.1 ve 3.2).

ACh'in  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M dozlarında Labetalol ile m-krezol+labetalol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve inhibisyon olduğu gözlenmektedir (Şekil 3.13 ve çizelge 3.3).

### 3.1.2 İzole mide fundus KCl deneylerinin sonuçları

#### 3.1.2.1. Timol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan mide fundus üzerinde KCl kasılmalarına karşı timol'ün ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) kontrol (DMSO) grubu ile karşılaştırıldığı herhangi bir etkisinin bulunmadığı ve kullanılan antagonistler ile herhangi bir etkileşmesi bulunmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.14-3.19; çizelge 3.1 – 3.3).

#### 3.1.2.2. Karvakrol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan mide fundusunda KCl kasılmalarına karşı karvakrol'ün test edilen dozlarından ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) sadece  $10^{-4}$  M dozunda olmak üzere 32 ve 64 mM KCl dozlarına inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.20; çizelge

3.1 – 3.2). Kullanılan antagonistlerden NoARG, imidazol ve atropin ile alınan yanıtlar kontrol grubuna benzer değerlerde iken, antagonist+karvakrol ile antagonist grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir (şekil 3.21, 3.22, 3.24). Metilen mavisi ile labetalol grupları da dahil olmak üzere kullanılan antagonistlerin hepsinde, antagonist+karvakrol+KCl değerleri istatistiksel olarak antagonist+KCl değerlerinden istatistiksel olarak farklı olacak şekilde düşük bulunmuştur (şekil 3.21 – 3.25; çizelge 3.1 – 3.3).

### 3. 1. 2. 3. Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları

İzole sıçan mide fundusunda KCl kasılmalarına karşı orto-krezol'un 2, 4, 8 ve 64 mM dozlarında kontrol grubuna göre inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.26; çizelge 3.1 – 3.2). Kullanılan antagonistlerden NoARG ve imidazol gruplarının herhangi bir etkisi gözlenmez iken, metilen mavisi, atropin ve labetalol kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı inhibisyon göstermiştir (Şekil 3.26 – 3.30; çizelge 3.3).

Antagonistler arasında sadece “metilen mavisi” ile “metilen mavisi+o-krezol” grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu gözlenmiştir (Şekil 3.28).

### 3. 1. 2. 4. Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan mide fundusunda KCl kasılmalarına karşı meta-krezol'un test edilen tüm dozlarının kontrol grubuna göre inhibisyon yaptığı, sadece 16 ve 32 mM KCl dozlarında Labetalol ile Labetalol+m-krezol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.31; çizelge 3.1 - 3.3).

## 3. 2. İzole sıçan ileum deneyleri

Bu deney gruplarında standard kastırıcı olarak kullanılan ACh ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) ve potasyum klorür (KCl) (2, 4, 8, 16 ve 32 mM) ile oluşturulan kasılmalar üzerinde timol, karvakrol, orto- ve meta-krezol'un etkileri ve antagonistler varlığında bu test maddelerin etkileri araştırılmıştır. Karvakrol ve timol üç farklı dozda ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M), orto- ve meta-krezol'un ise sadece tek dozu ( $10^{-4}$  M) test edilmiştir.

Antagonist olarak Nitro-L-Arjinin (NoARG), imidazol, Metilen mavisi, atropin ve labetalol ( $10^{-5}$  M) kullanılmıştır. Orto-krezol ile yapılan ACh deneylerinde antagonist olarak atropin kullanılmamıştır. Meta krezol ile yapılan deneylerde ise antagonist olarak sadece labetalol ( $10^{-5}$  M) kullanılmıştır.

### **3. 2. 1. İzole ileum üzerinde ACh deney sonuçları.**

#### *3.2.1.1. Timol ile yapılan deney sonuçları.*

İzole sıçan ileum üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda timol'un test edilen hiç bir dozunda anlamlı herhangi bir etki gözlenmemiştir (Şekil 3.32; çizelge 3.1 ve 3.2).

NoARG herhangi bir etki gözlenmemiş, imidazol ve metilen mavisi grupların antagonist+timol gruplarıyla aralarında istatistiksel olarak farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.33 – 3.35; çizelge 3.3).

Sadece labetalol grubunun diğer antagonist gruplarından farklı olarak kontrol değerlerinden daha düşük kasılma gösterdiği ( % olarak verilmiştir;  $34.60 \pm 14.27$ ) ve labetalol+timol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.36).

#### *3.2.1.2. Karvakrol ile yapılan deney sonuçları.*

İzole sıçan ileum üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda karvakrol, sadece  $10^{-4}$  M dozunda olmak üzere ACh'nin üzerinde ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M) inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.37; çizelge 3.1 ve 3.2). NoARG ile NoARG+karvakrol grupları arasında ACh'nin iki dozunda ( $5 \times 10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M) anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.38; çizelge 3.3).

#### *3.2.1.2. orto-krezol ile yapılan deney sonuçları.*

İzole sıçan ileum üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalar üzerinde orto-krezol'un ACh'in tüm dozları üzerinde inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (Şekil 3.42; çizelge 3.1 ve 3.2).

Bu grupta uygulanan antagonistlerin hepsi (NoARG, imidazol, metilen mavisi ve labetalol) için geçerli olmak üzere, antagonist ile antagonist+o-krezol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir (Şekil

3.43 – 3.45; çizelge 3.3). Bu etki, özellikle labetalol varlığında çok belirgindir (Şekil 3.45).

#### 3.2.1.4. meta-krezol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan ileum üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalar üzerinde meta-krezol'un ACh'in  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  ve  $10^{-4}$  M dozlarında anlamlı bir inhibitör etkisi yaptığı gözlenmiştir. Labetalol'un m-krezol gibi davrandığı fakat labetalol+m-krezol varlığında labetalol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.46; çizelge 3.1 – 3.3).

#### 3.2.2. İzole sıçan ileum KCl deneylerinin sonuçları

##### 3.2.2.1. Timol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan ileum üzerinde KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde sadece  $10^{-4}$  M dozundaki timol'un 32 mM KCl ile oluşturulan kasılmalarda inhibitör etkili olduğu, diğer dozlarda herhangi bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.47; ; çizelge 3.1 – 3.3). Atropin 16 ve 32 mM, metilen mavisinin ise sadece 32 mM KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde timol ile birlikte uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.50 ve 3.51; çizelge 3.3).

##### 3.2.2.2. Karvakrol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan ileum üzerinde KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde karvakrolun  $10^{-4}$  M dozda kuvvetli inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir Örneğin, karvakrolun  $10^{-4}$  M dozunda 32 mM KCl üzerindeki etkisi  $36.64 \pm 24.73$  (% olarak verilmiştir) iken kontrol (dms0) grubu değerleri  $82.85 \pm 20.88$  (% olarak verilmiştir)'dir. Değerler ortalama±Standard sapma olarak verilmiştir (Şekil 3.53). Kullanılan antagonistlerin hepsi, karvakrol varlığında daha düşük kasılma değerleri göstermişlerdir. ileum üzerinde karvakrol'un KCl oluşturulan kasılmalar üzerinde spesifik olarak güçlü inhibitör etkisi olduğu gözlenmektedir (Şekil 3.53 – 3.58; çizelge 3.3).

##### 3.2.2.3. Orto-krezol ile yapılan deney sonuçları.

İzole sıçan ileum üzerinde KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde  $10^{-4}$  M dozunda uygulanan orto-krezol'un, 2 mM dışındaki uygulanan bütün KCl



dozlarında inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.59; çizelge 3.1 – 3.2). Uygulanan antagonistlerden hepsinde o-krezol varlığında inhibitör etki bulunduğu, fakat metilen mavisi, atropin ve labetalol gruplarına ait değerlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.59 – 3.63; çizelge 3.3).

#### 3. 2. 2. 4. Meta-krezol ile yapılan deney sonuçları.

Izole sıçan ileum üzerinde KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde  $10^{-4}$  M dozunda uygulanan meta-krezol'un KCl kasılmaların çok kuvvetli bir inhibitör etki gösterdiği gözlenmiştir. Örneğin 32 mM KCl dozundaki değeri,  $21.54 \pm 9.02$  (% olarak verilmiştir)'dir (değerler, burada ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir). Antagonist olarak sadece labetalol'un kullanıldığı bu grupta Labetalol kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük fakat m-krezol'e göre anlamsız, labetalol+m-krezol gru ile istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir. Bu verilerin orto-krezol gruplarıyla benzer özellikte olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.64; çizelge 3.1 – 3.3).

### 3. 3. izole aorta deneylerinin sonuçları

Bu deney gruplarında standard kastırıcı olarak kullanılan Fenilefrin (Phe) ( $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-1}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-9}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ , ve  $10^{-4}$  M) ve potasyum klorür (KCl) (2, 4, 8, 16, 32 ve 64 mM) ile oluşturulan kasılmalar üzerinde timol, karvakrol, orto- ve meta-krezol'un etkileri ve antagonistler varlığında bu test maddelerin etkileri araştırılmıştır. Karvakrol, timol, orto- ve meta-krezol'un sadece tek dozları ( $10^{-4}$  M) test edilmiştir. Diğer gruplardan farklı olarak herhangi bir antagonist kullanılmamıştır. Tüm test maddeleri için endoteli sağlam ( $E^+$ ) damar halkaları kullanılmıştır. Sadece orto- ve meta-krezol için ise endoteli sağlam ( $E^+$ ) ve ayrıca endoteli sıyrılmış ( $E^-$ ) damarlar kullanılmıştır.

#### 3. 3. 1. İzole aorta Phe deneylerinin sonuçları

##### 3.3.1.1. Timol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında timol'un Phe kasılmaları üzerinde Phe'nin hiçbir dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.65; çizelge 3.1 – 3.2).

### *3.3.1.2. Karvakrol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında karvakrol'un Phe kasılmaları üzerinde Phe'nin hiçbir dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (şekil 3.66; izelge 3.1 – 3.2).

### *3.3.1.3 Orto-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında o-krezol'un Phe kasılmaları üzerinde, fenilefrinin  $10^{-9}$  M dışındaki tüm dozlarında istatistiksel olarak anlamlı inhibitör etkisi olduğu gözlenmiştir (şekil 3.67; izelge 3.1 – 3.2).

### *3.3.1.4. Meta-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında m-krezol'un Phe kasılmaları üzerinde, fenilefrinin  $10^{-9}$  M dışındaki tüm dozlarında istatistiksel olarak anlamlı inhibitör etkisi olduğu gözlenmiştir (şekil 3.68; izelge 3.1 – 3.2).

### *3.3.1.5 Orto-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları*

Endoteli sıyrılmış izole sıçan aortasında o-krezol'un Phe kasılmaları üzerinde, fenilefrinin  $10^{-9}$  M dışındaki tüm dozlarında istatistiksel olarak anlamlı inhibitör etkisi olduğu gözlenmiştir (şekil 3.67; izelge 3.1 – 3.2).

### *3.3.1.6. Meta-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları.*

Endoteli sıyrılmış izole sıçan aortasında m-krezol'un Phe kasılmaları üzerinde, fenilefrinin uygulanan tüm dozlarında istatistiksel olarak anlamlı inhibitör etkisi olduğu gözlenmiştir (şekil 3.68; izelge 3.1 – 3.2).

## **3. 3. 2. İzole aorta KCl deneylerinin sonuçları**

### *3.3.2.1. Timol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında timol'un KCl kasılmaları üzerinde KCl'nin sadece 64 mM dozunda inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (şekil 3.69; izelge 3.1 – 3.2).

#### *3.3.2.2. Karvakrol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında karvakrol'un KCl kasılmaları üzerinde KCl'nin kullanılan en yksek doz olan 64 mM dozunda inhibitr etkili olduğu gznlenmiştir (şekil 3.70; izelge 3.1 – 3.2).

#### *3.3.2.3 Orto-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları*

Endoteli sağlam izole sıçan aortasında o-krezol'un KCl kasılmaları üzerinde, KCl'nin 32 ve 64 mM dozlarında istatistiksel olarak anlamlı inhibitr etkisi olduğu gznlenmiştir (şekil 3.71; izelge 3.1 – 3.2).

#### *3.3.2.4. Meta-krezol ile endoteli sağlam izole aorta deney sonuçları.*

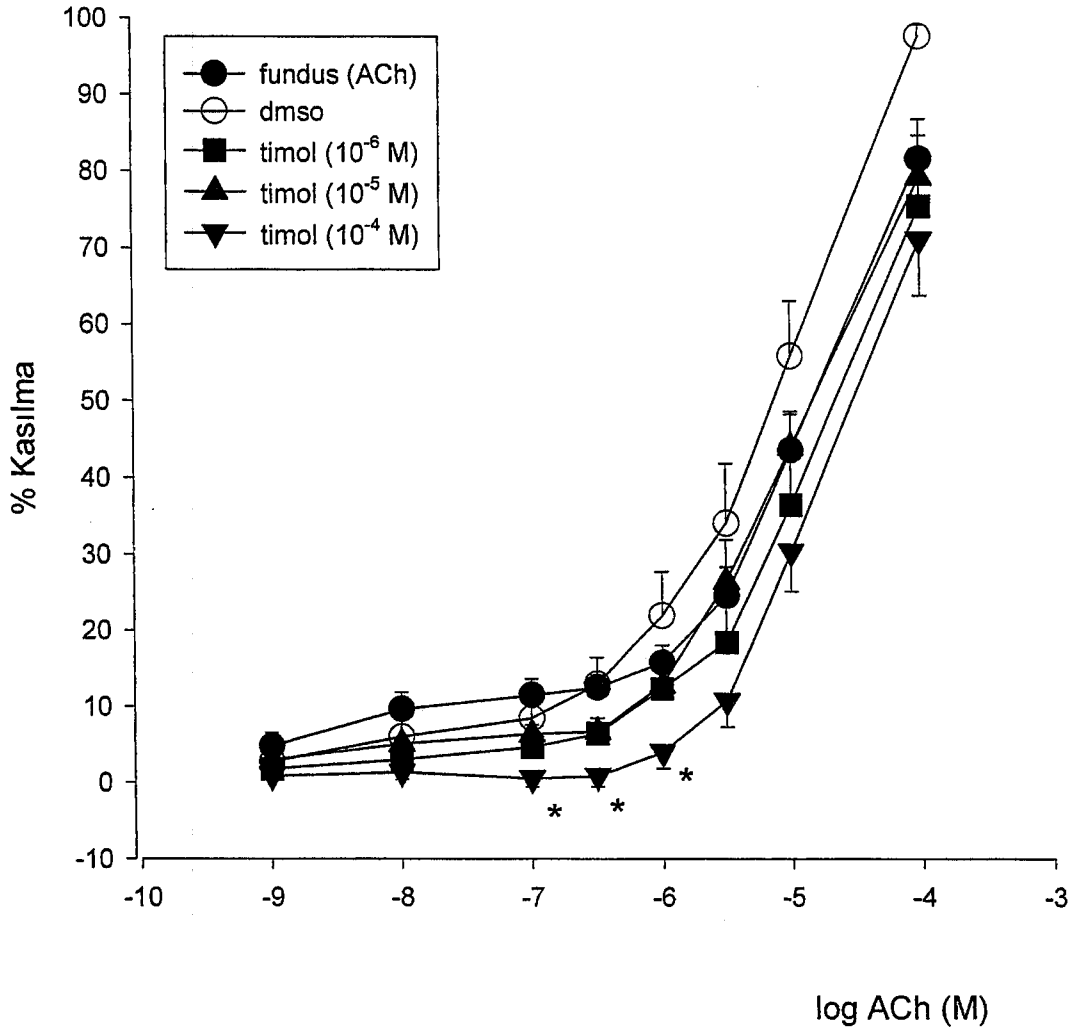
Endoteli sağlam izole sıçan aortasında m-krezol'un KCl kasılmaları herhangi bir etkisinin bulunmadığı gznlenmiştir (şekil 3.73; izelge 3.1 – 3.2).

#### *3.3.2.5 Orto-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları*

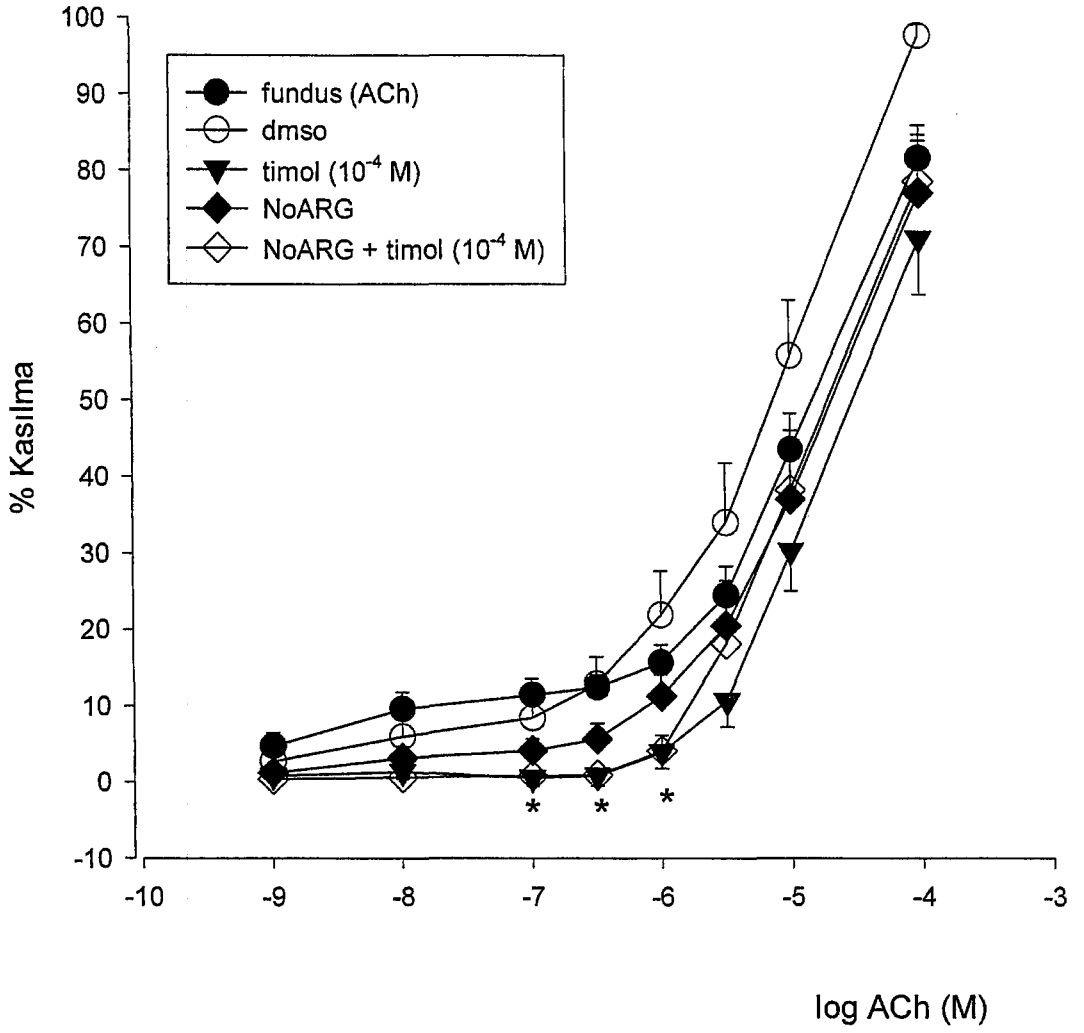
Endoteli sıyrılmış izole sıçan aortasında o-krezol'un KCl kasılmaları herhangi bir etkisinin bulunmadığı gznlenmiştir (şekil 3.72; izelge 3.1 – 3.2).

#### *3.3.2.6. Meta-krezol ile endoteli sıyrılmış izole aorta deney sonuçları.*

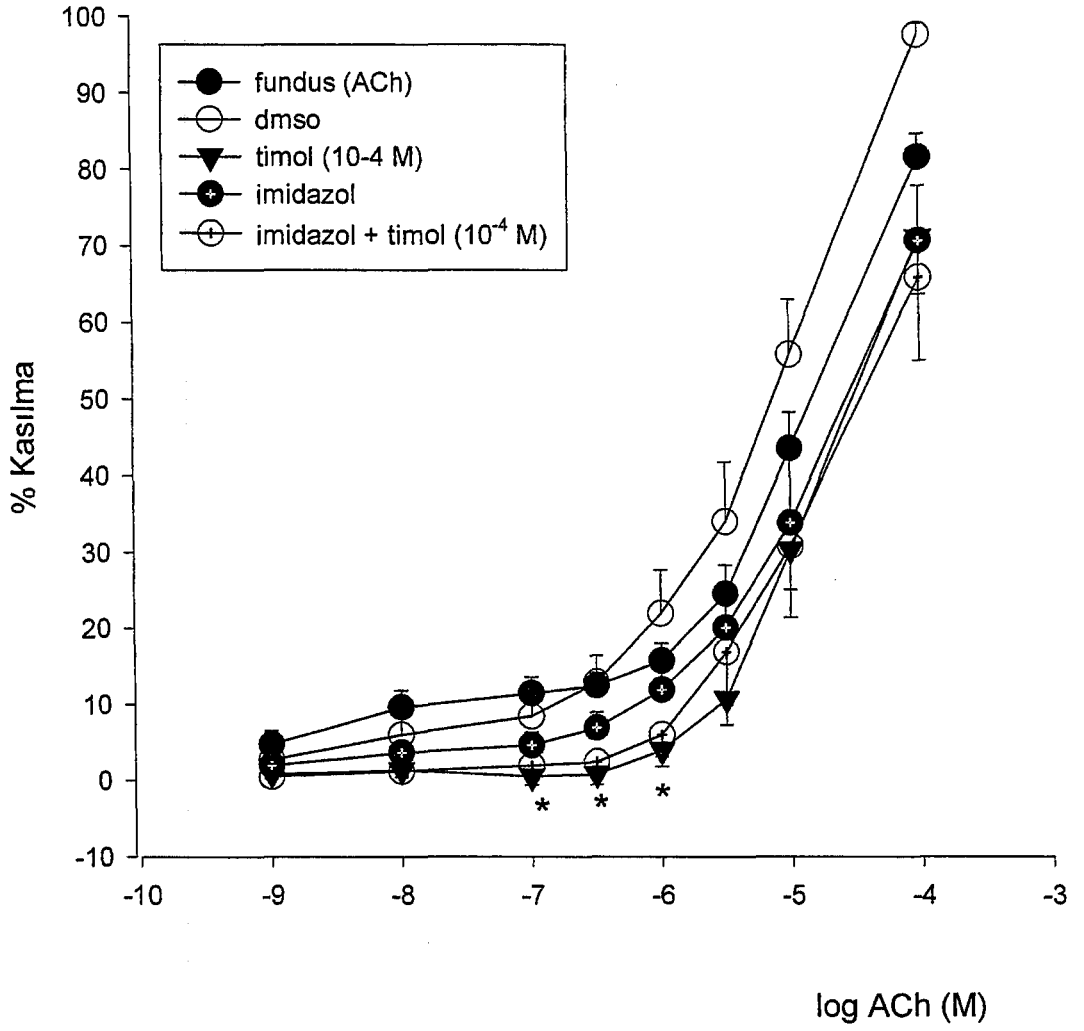
Endoteli sıyrılmış izole sıçan aortasında m-krezol'un KCl kasılmaları herhangi bir etkisinin bulunmadığı gznlenmiştir (şekil 3.73; izelge 3.1 – 3.2).



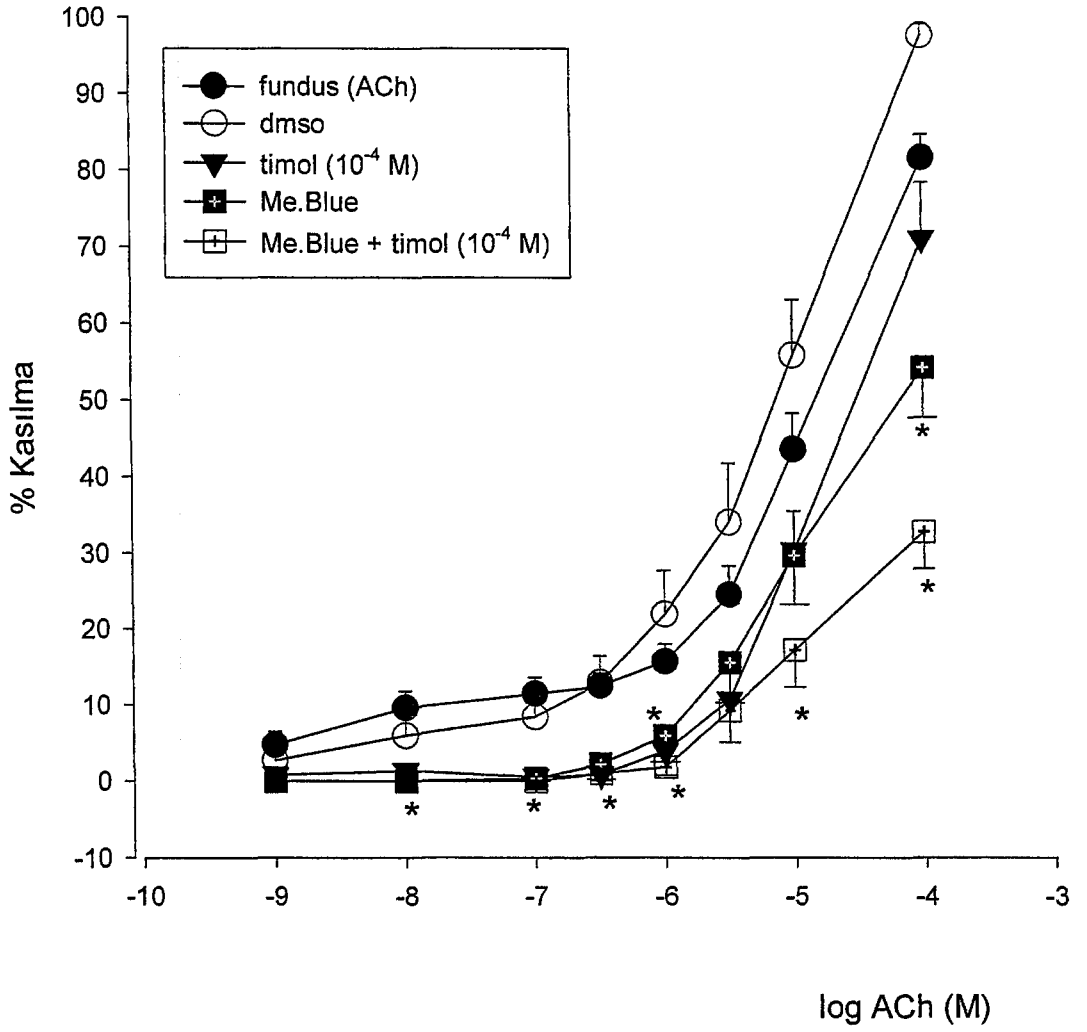
Şekil 3.01. İzole sıçan mide fundusunda ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



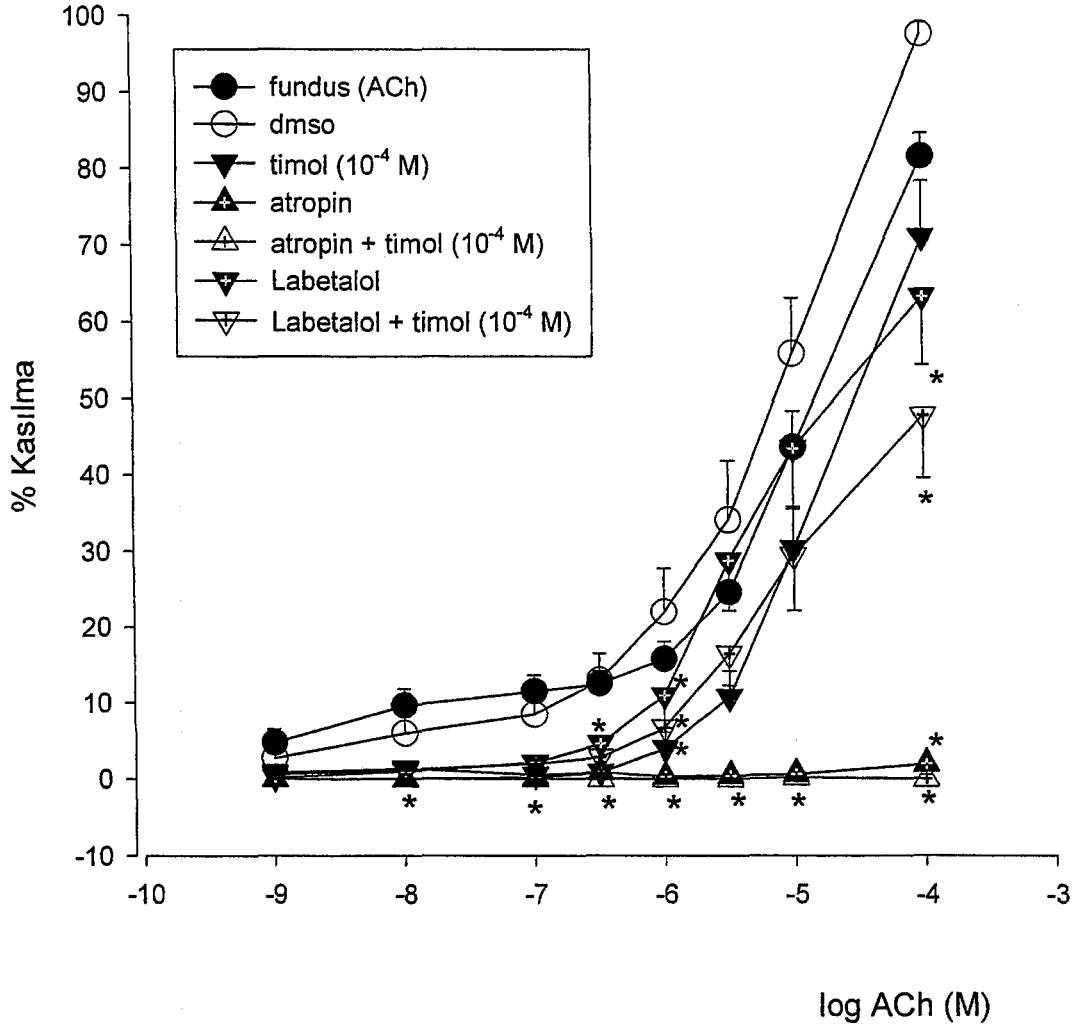
Şekil 3.02. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.03. İzole sıçan mide fundusunda İmidazol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi (\* )  $p < 0.05$  (n=7).

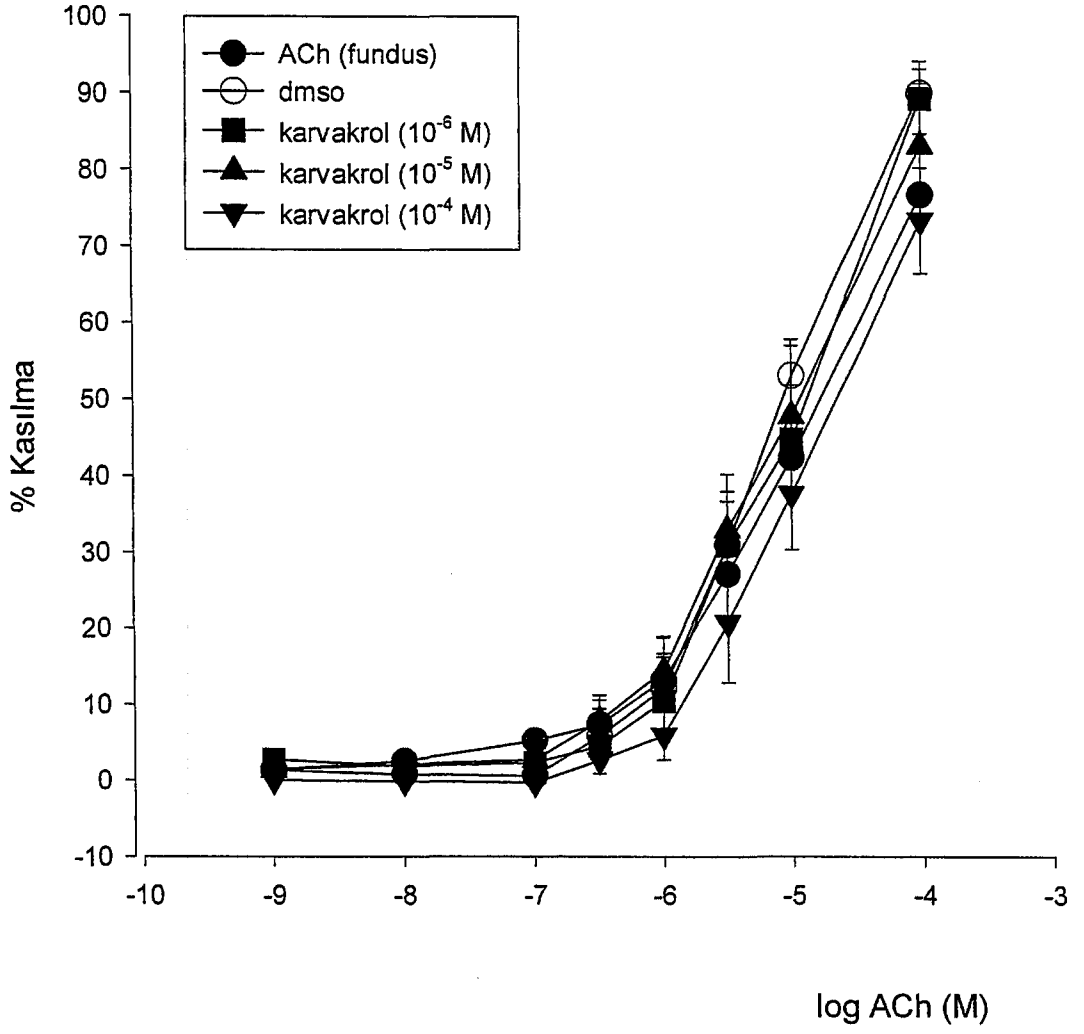


Şekil 3.04. İzole sıçan mide fundusunda Metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi (\* ) p < 0.05 (n=7).

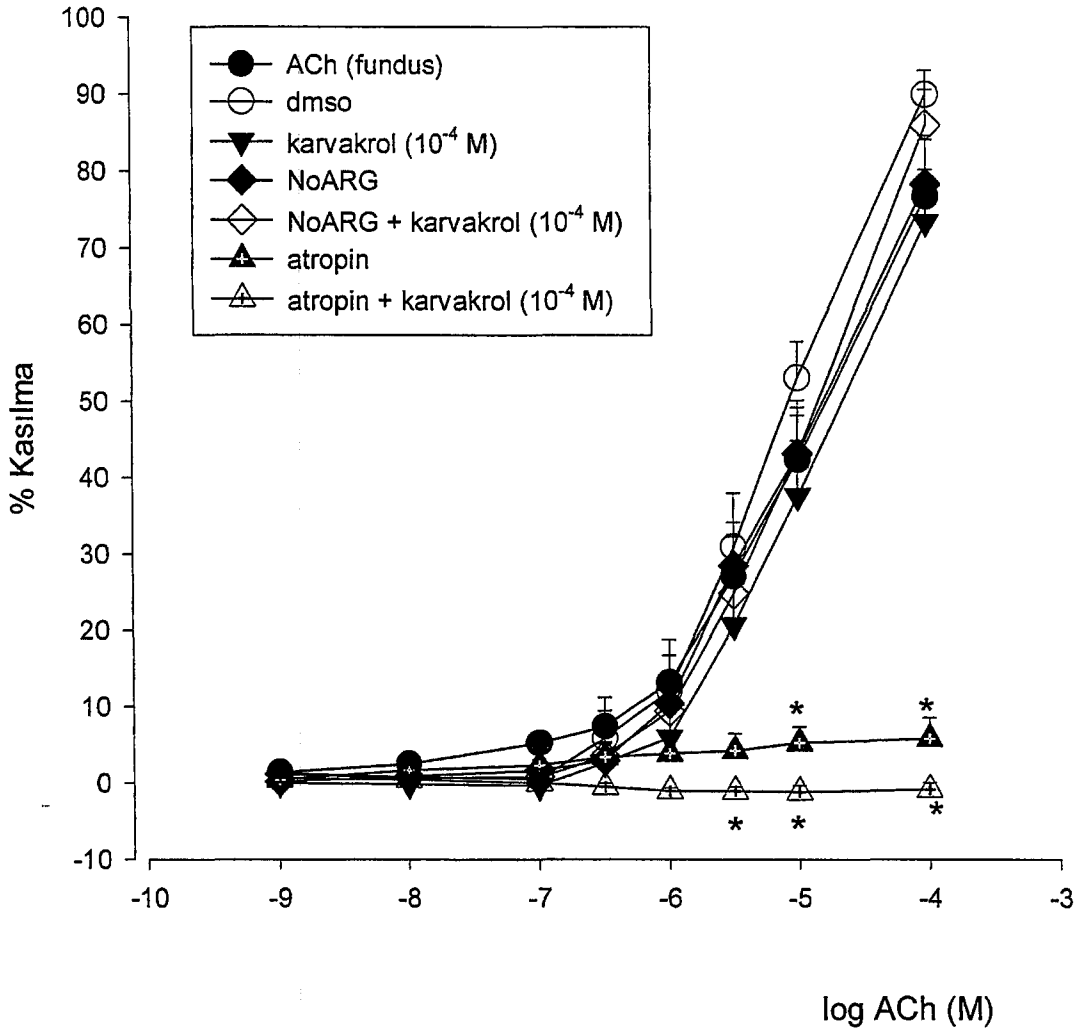


Şekil 3.05. İzole sıçan mide fundusunda Atropin ve Labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'ün etkisi (\* ) p < 0.05 (n=7).

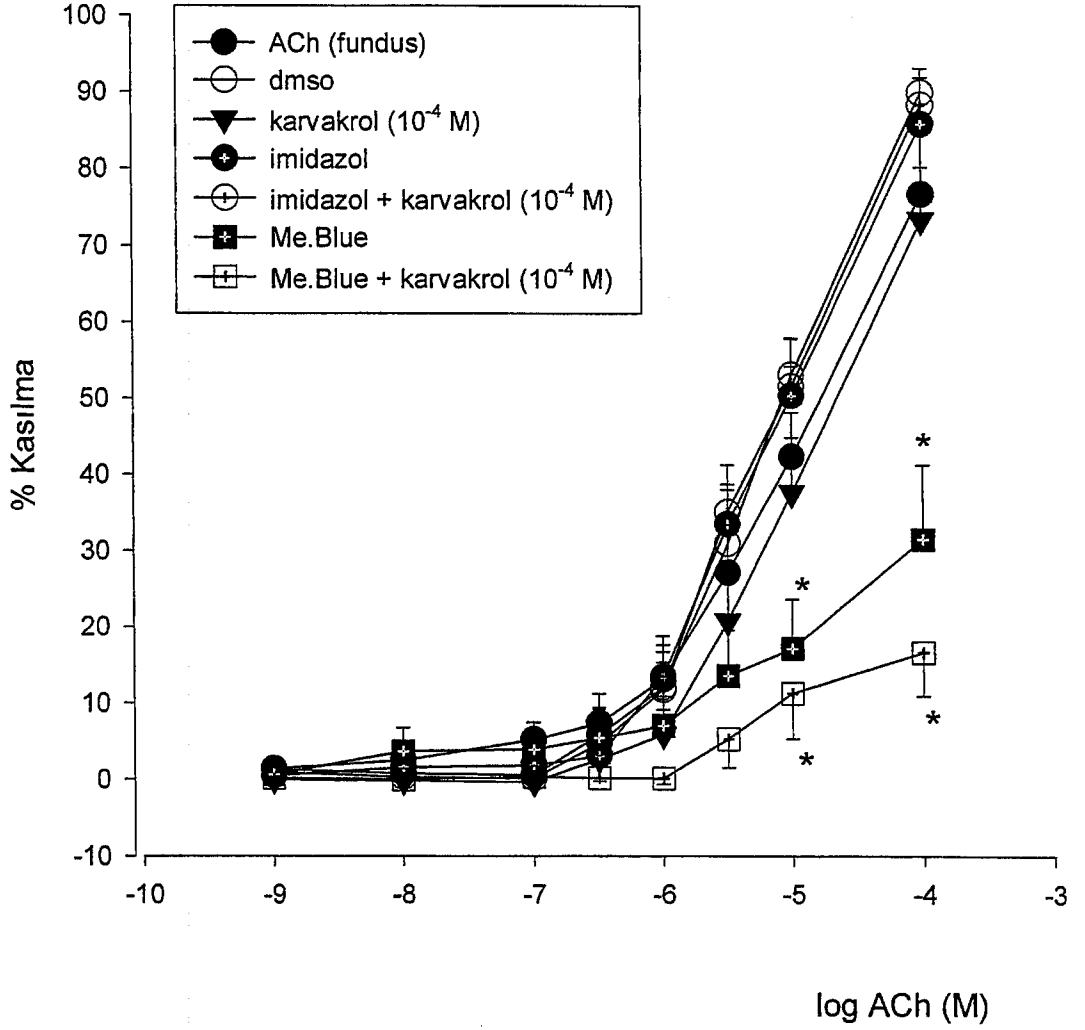




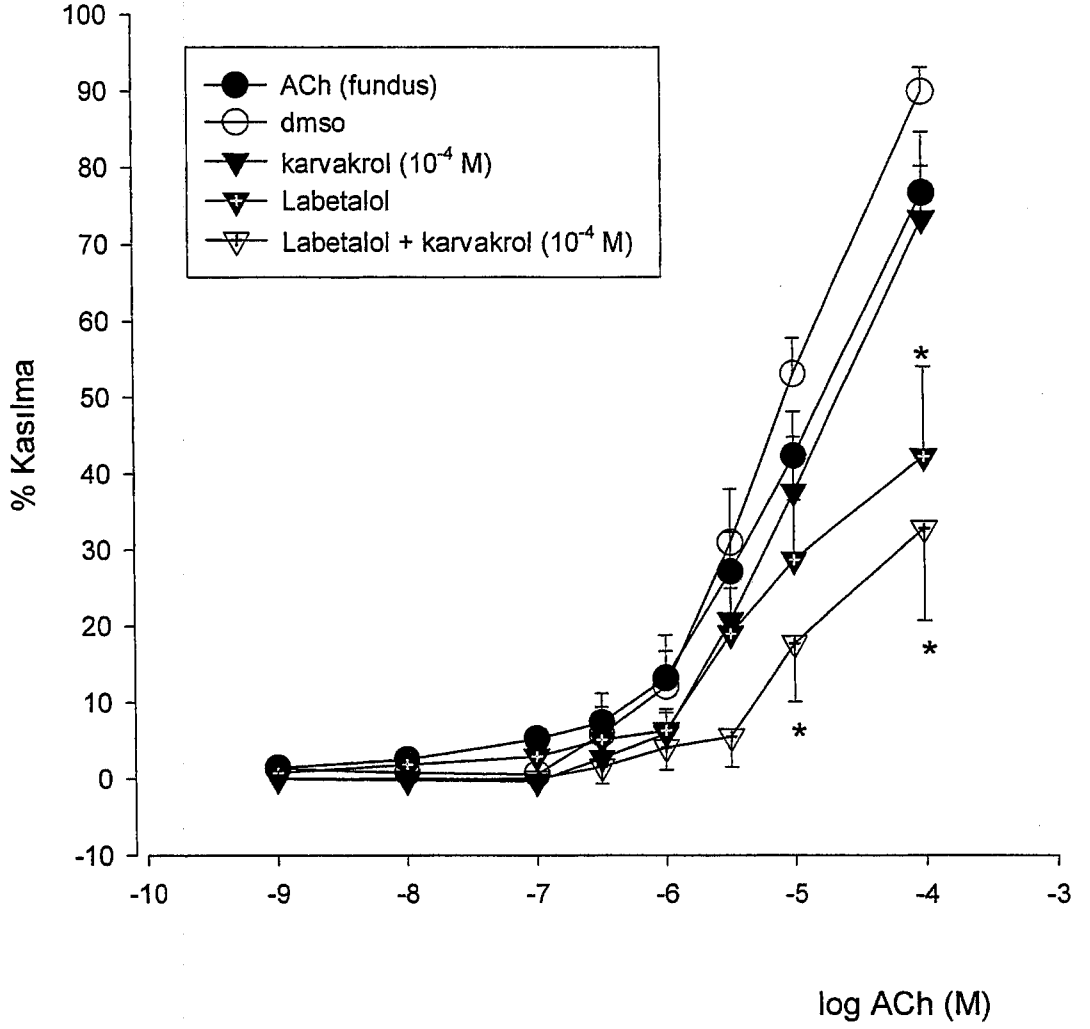
Şekil 3.06. İzole sıçan mide fundusunda ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



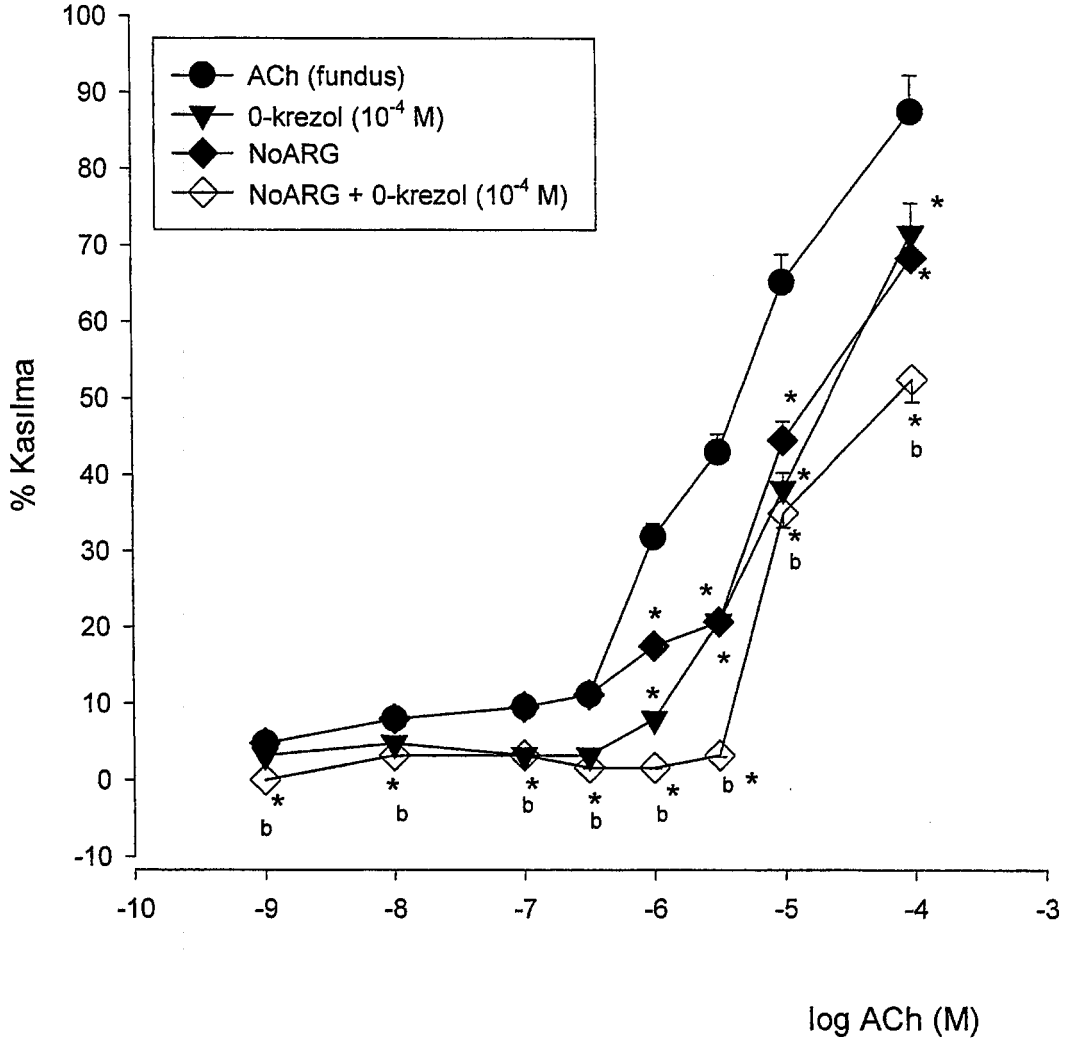
Şekil 3.07. İzole sıçan mide fundusunda NoARG ve Atropin varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\* p < 0.05 (n=7)).



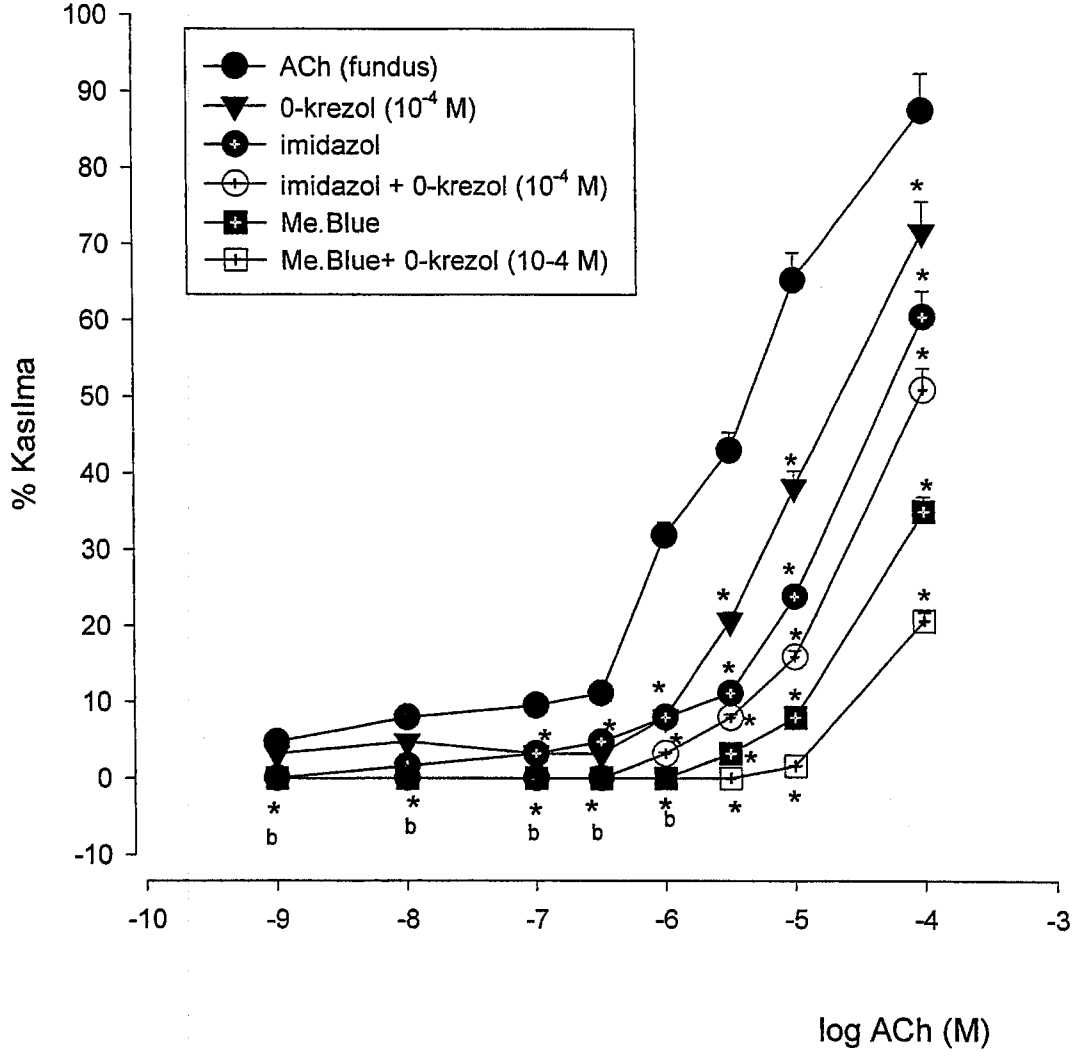
Şekil 3.08. İzole sıçan mide fundusunda İmidazol ve Metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=7).



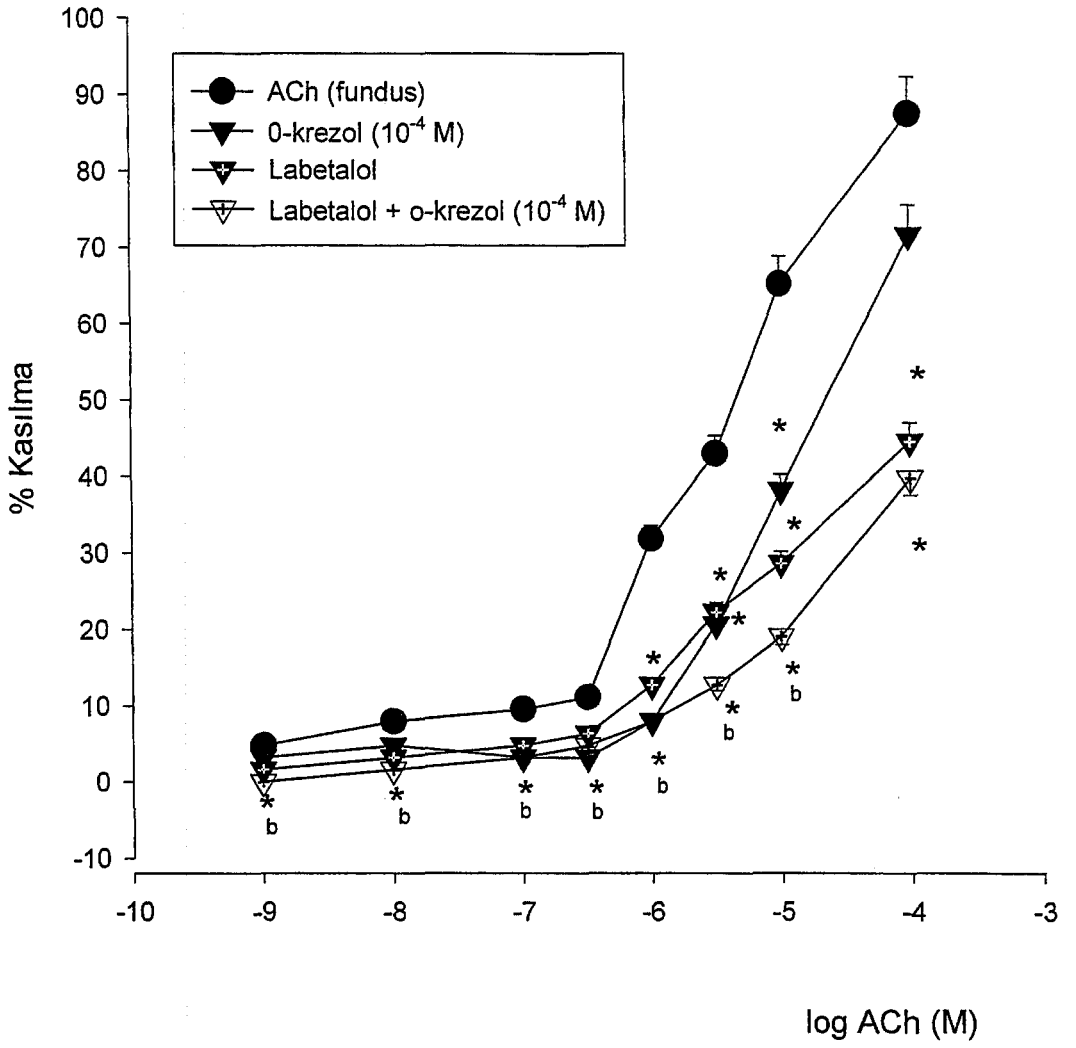
Şekil 3.09. İzole sıçan mide fundusunda Labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\* )  $p < 0.05$  (n=7).



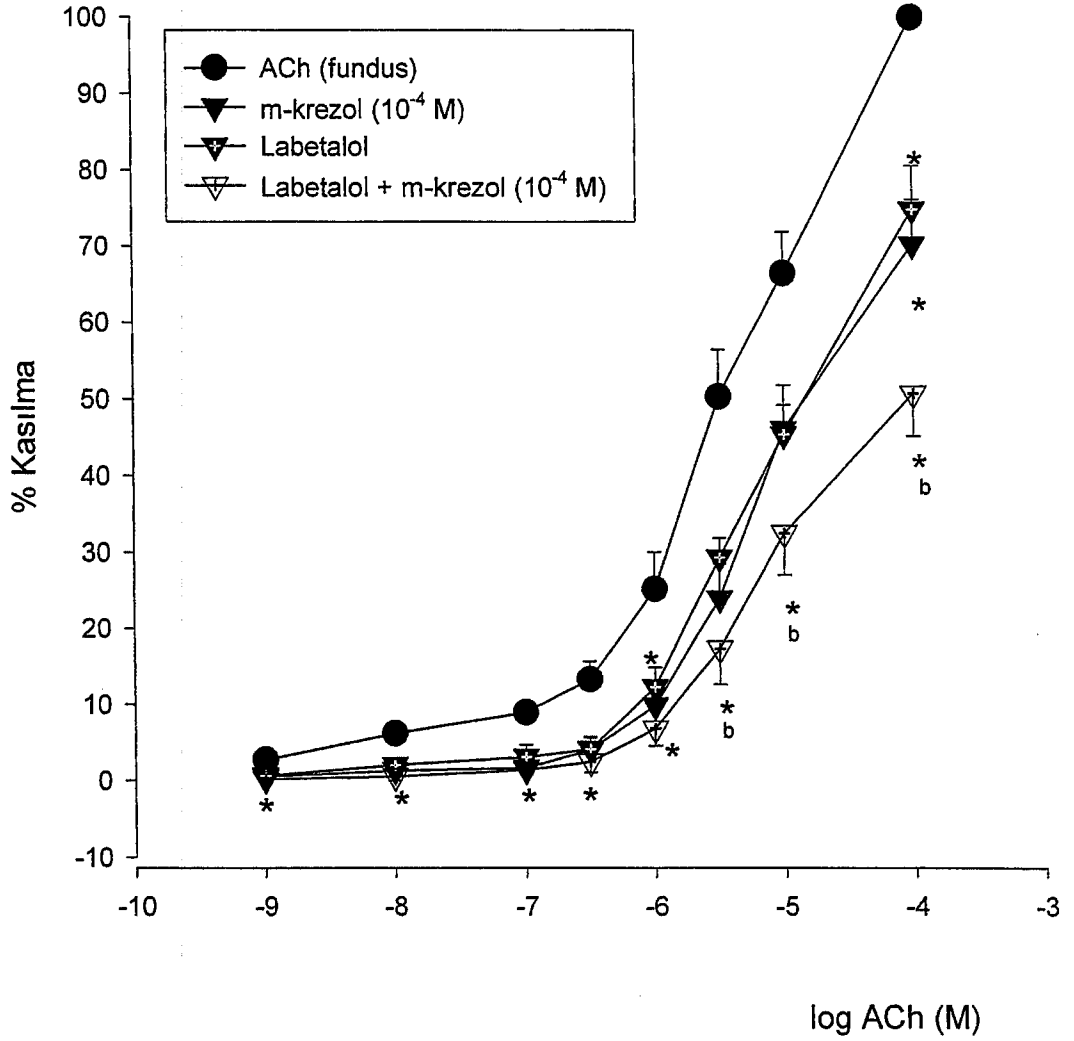
Şekil 3.10. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b) NoARG ile NoARG + Orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.11. İzole sıçan mide fundusunda imidazol ve Metilen Blue varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*) p < 0.05  
 (b)Metilen blue ile metilen blue + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı p < 0.05 (n=7).

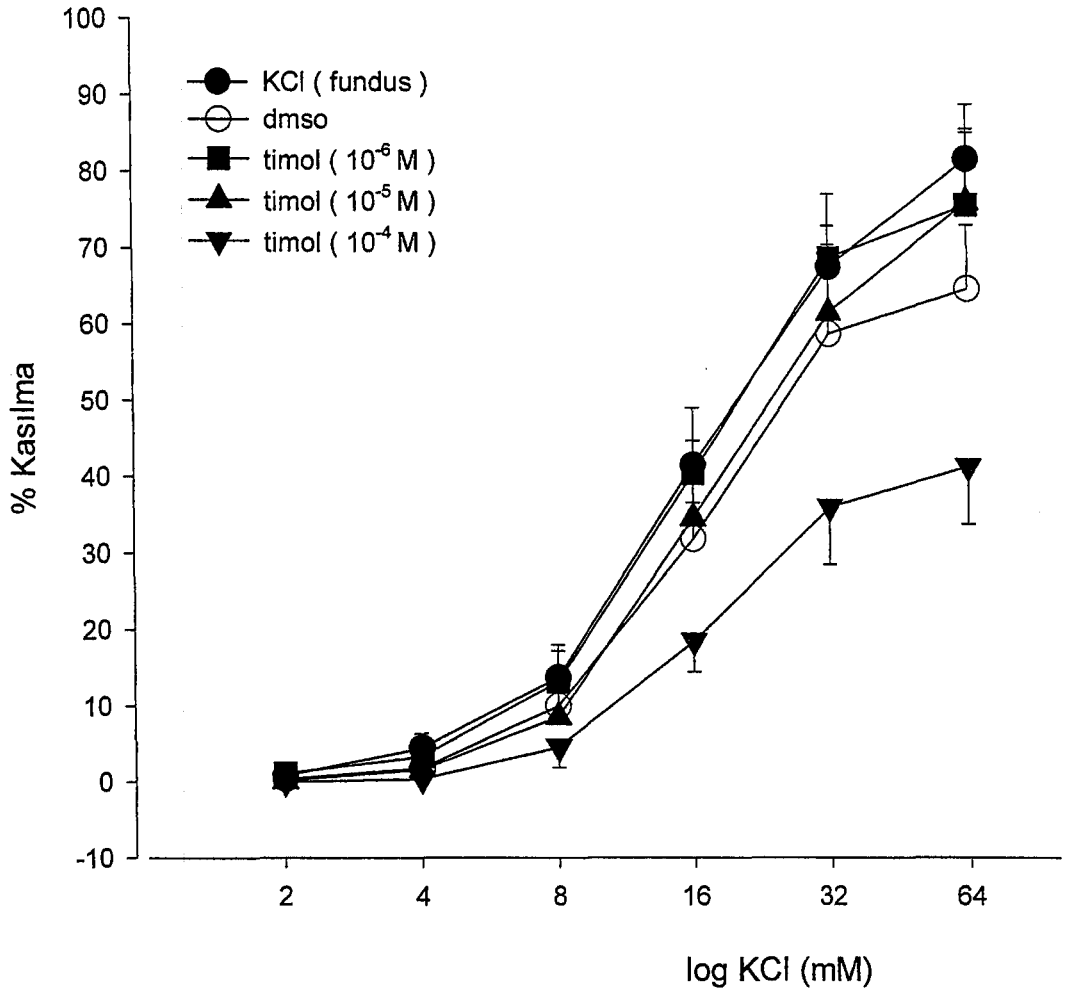


Şekil 3.12. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b) labetalol ile labetalol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  ( $n=7$ ).

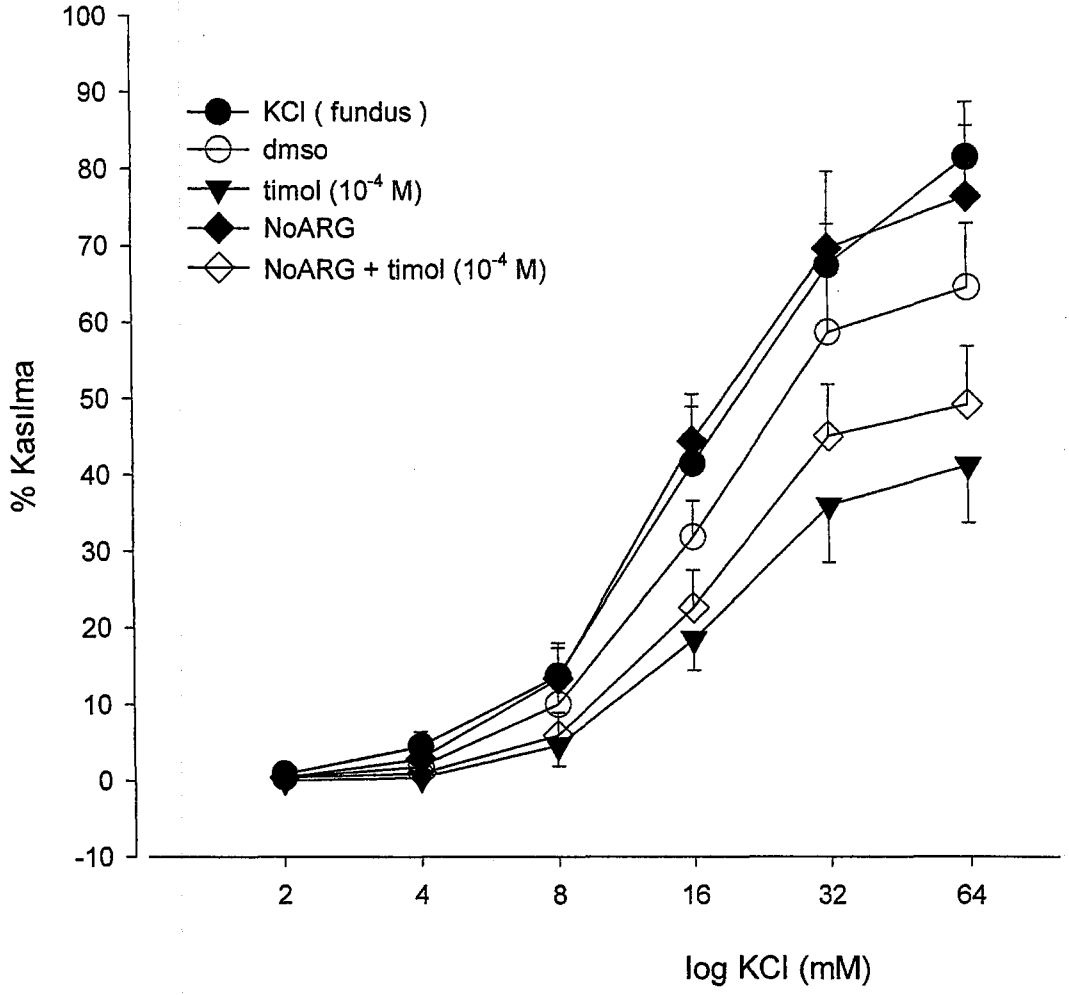


Şekil 3.13. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine meta-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (b) labetalol ile labetalol + meta-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

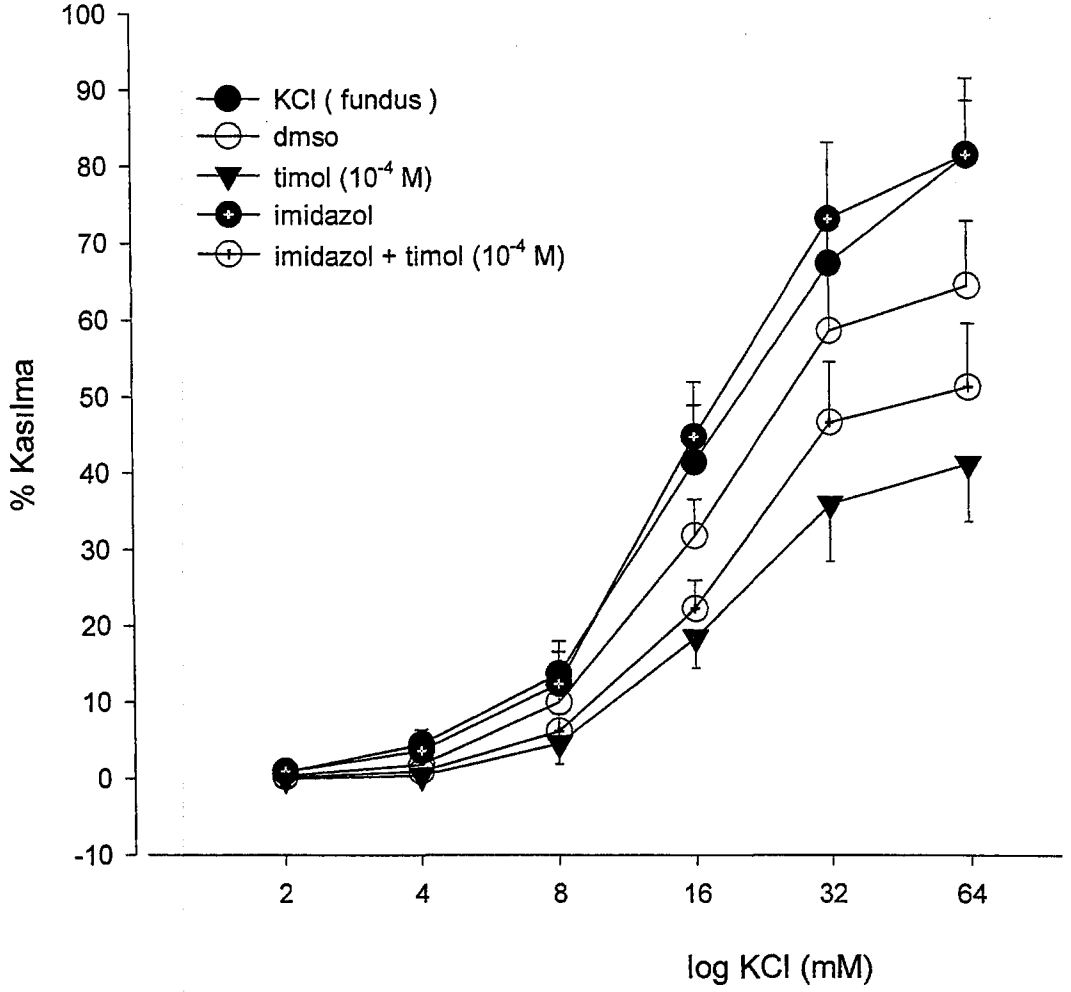




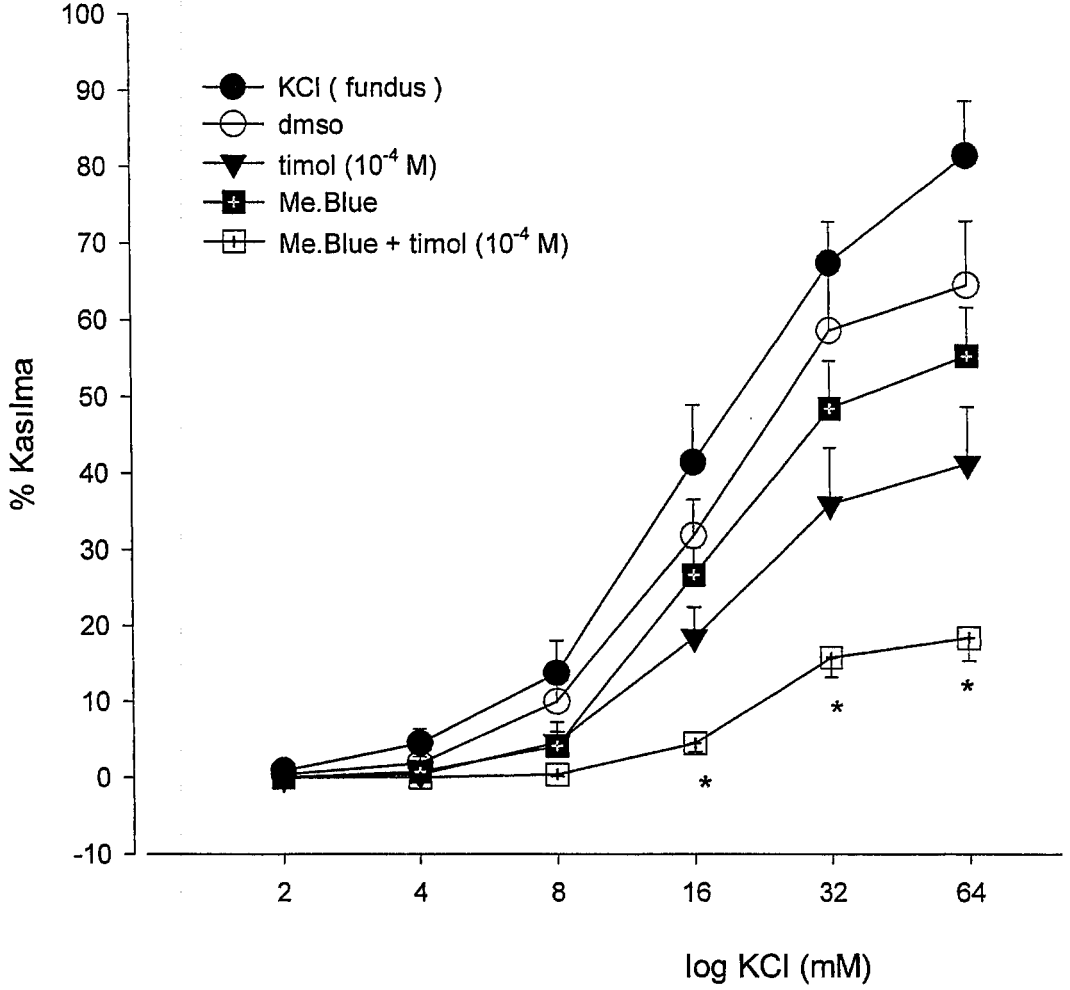
Şekil 3.14. İzole sıçan mide fundusunda KCl yanıtları üzerine etkisi timol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=7).



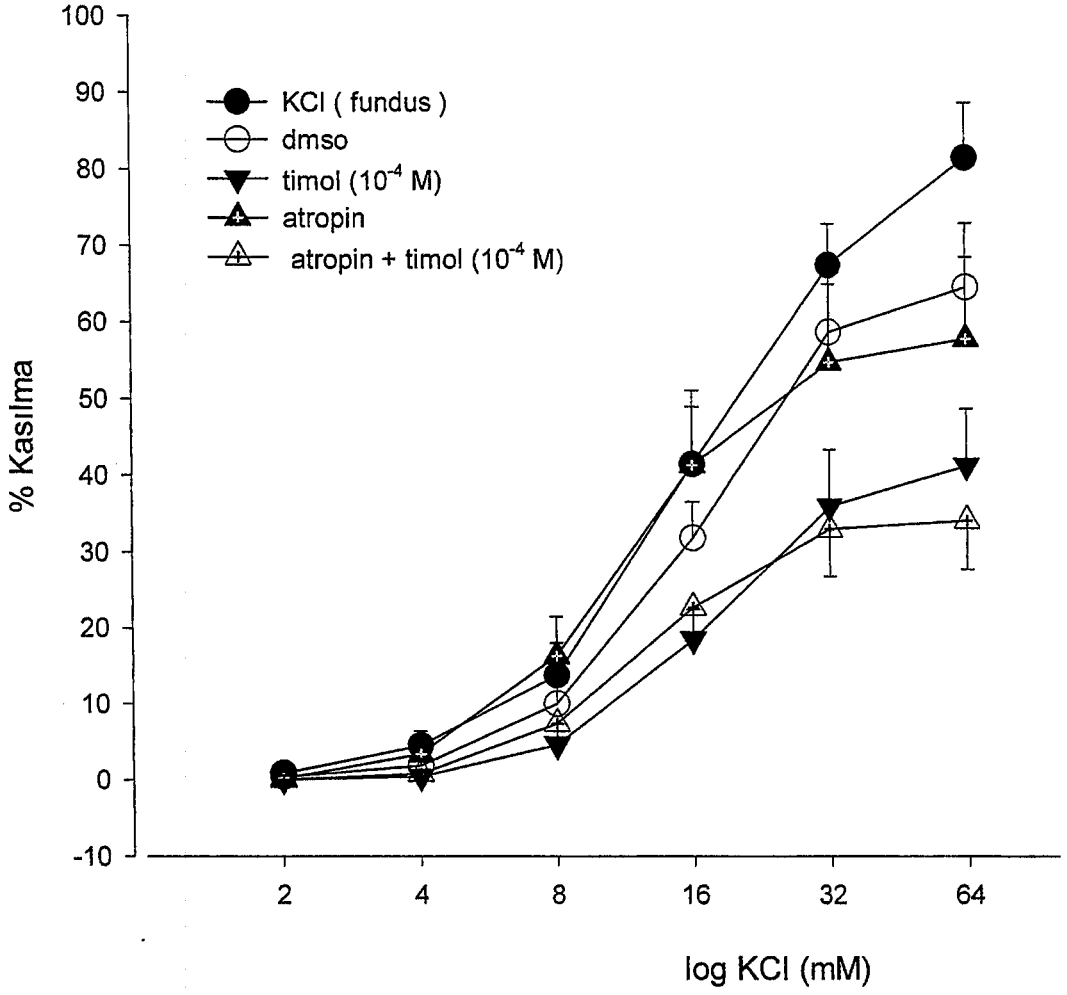
Şekil 3.15. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



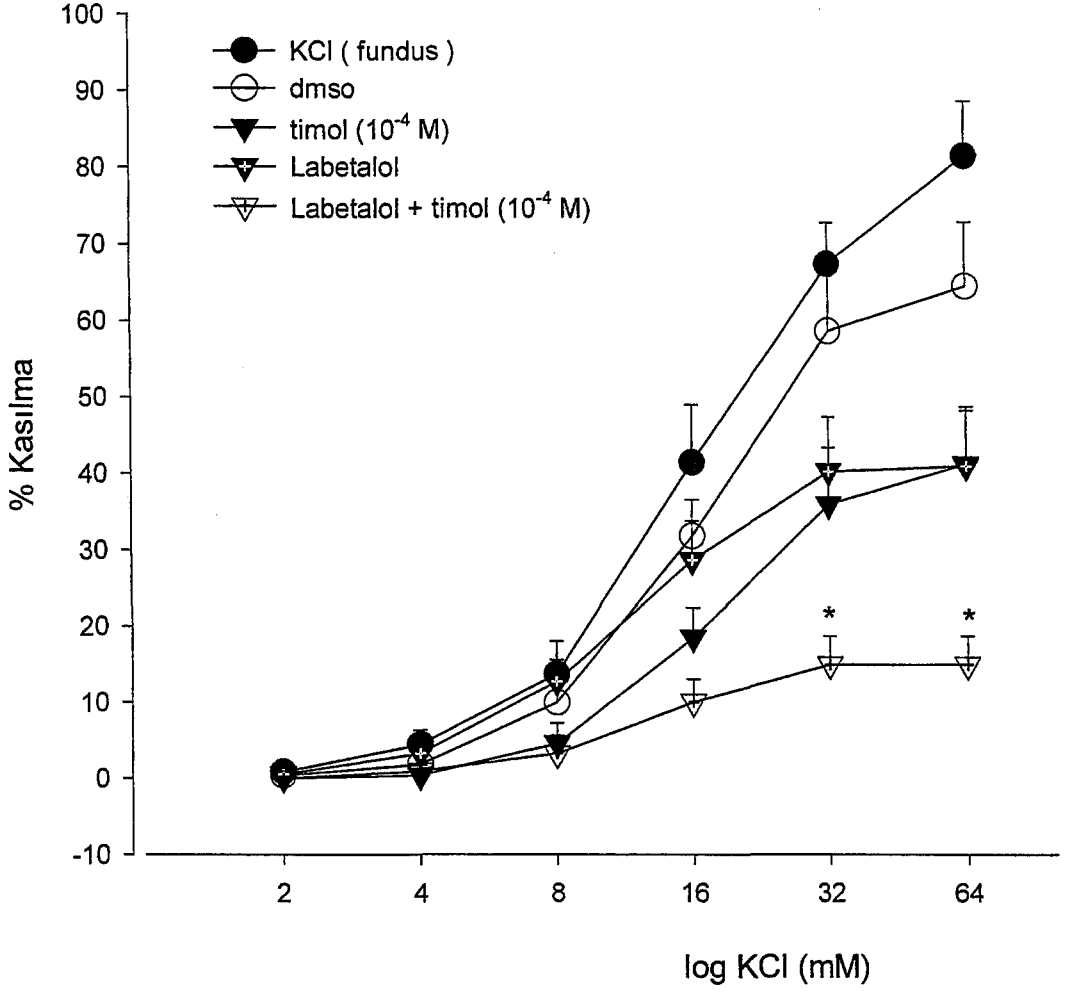
Şekil 3.16. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



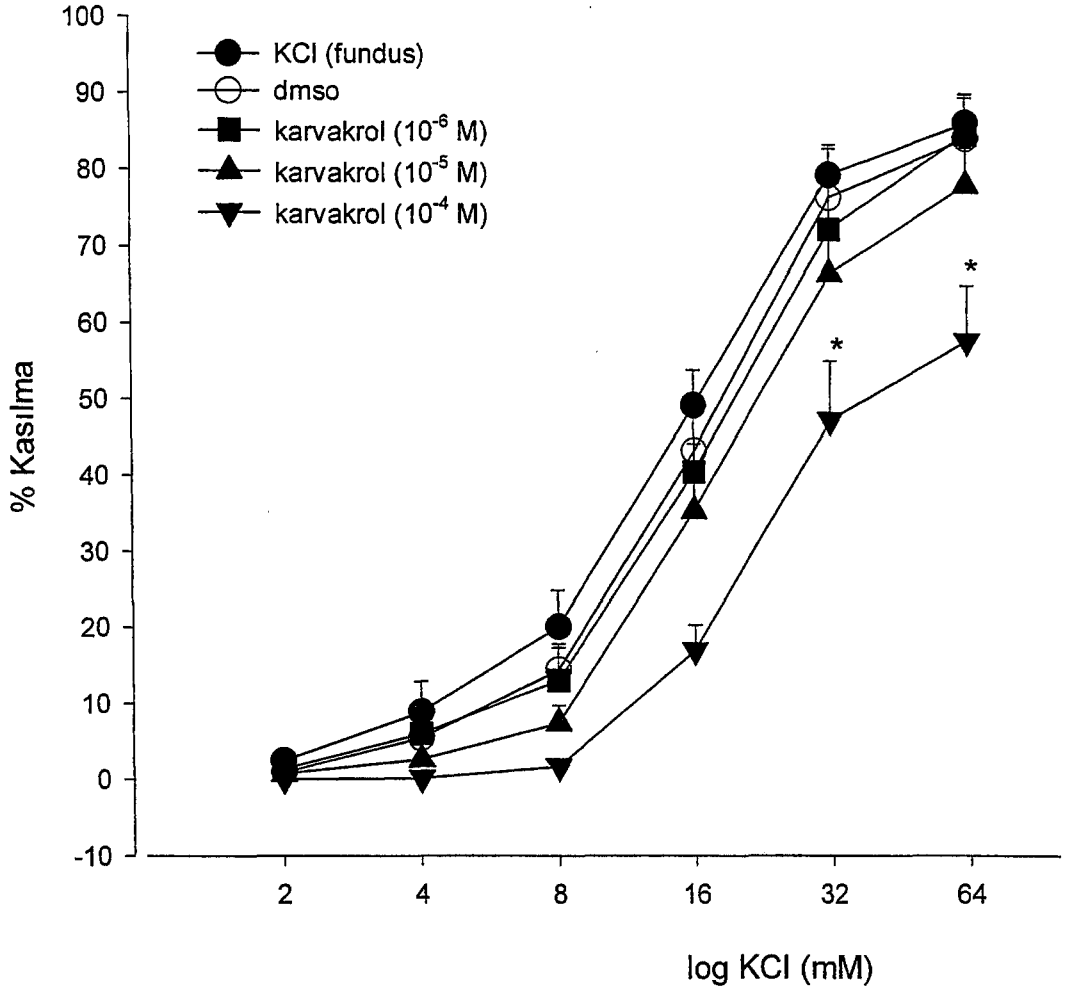
Şekil 3.17. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



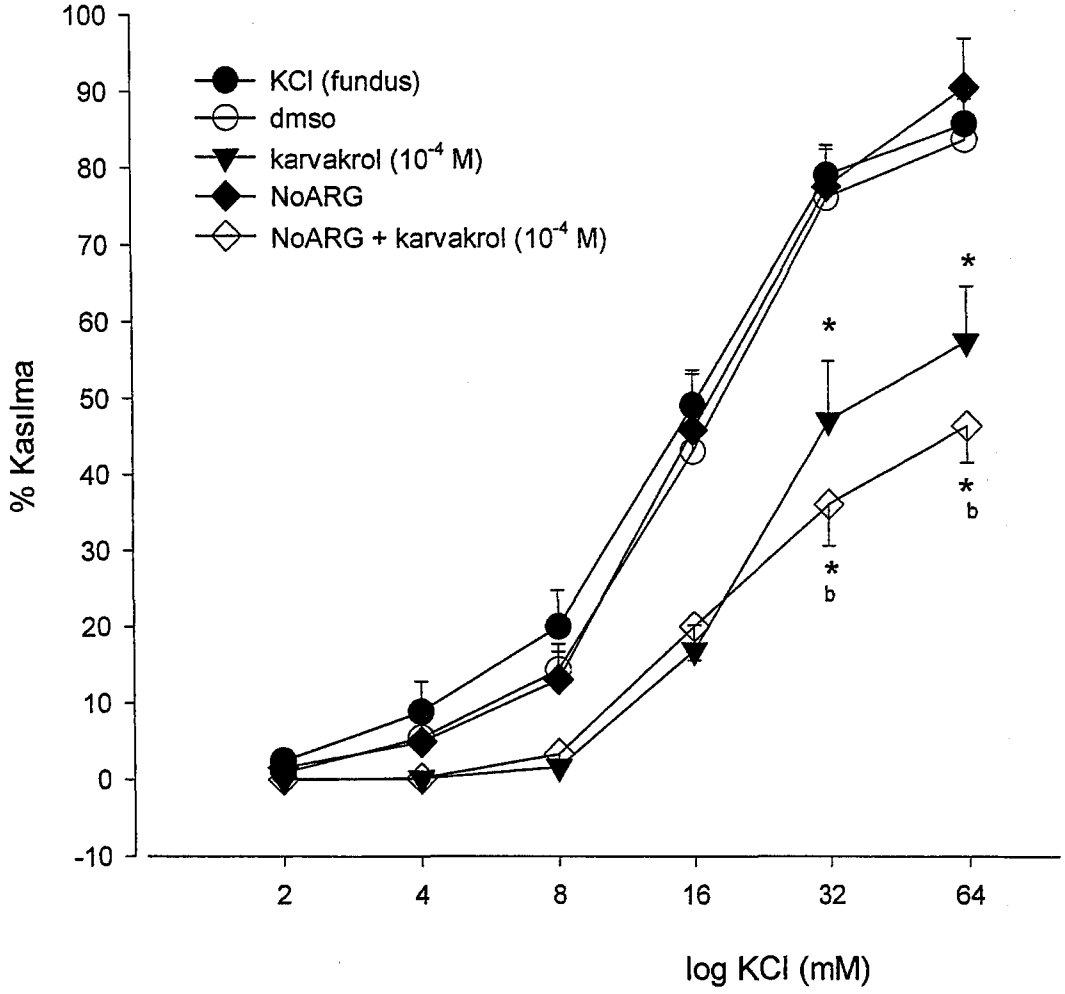
Şekil 3.18. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.19. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=7).



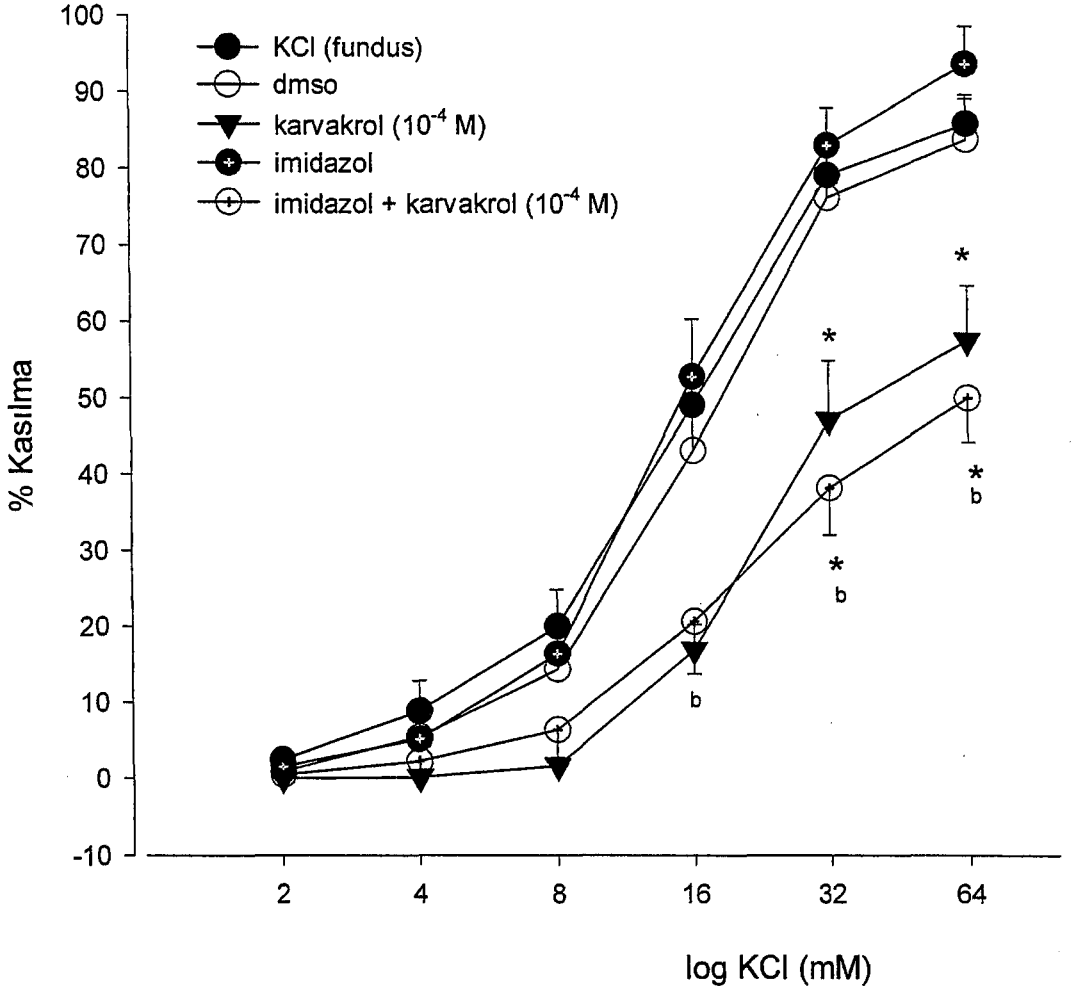
Şekil 3.20. İzole sıçan mide fundusunda KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



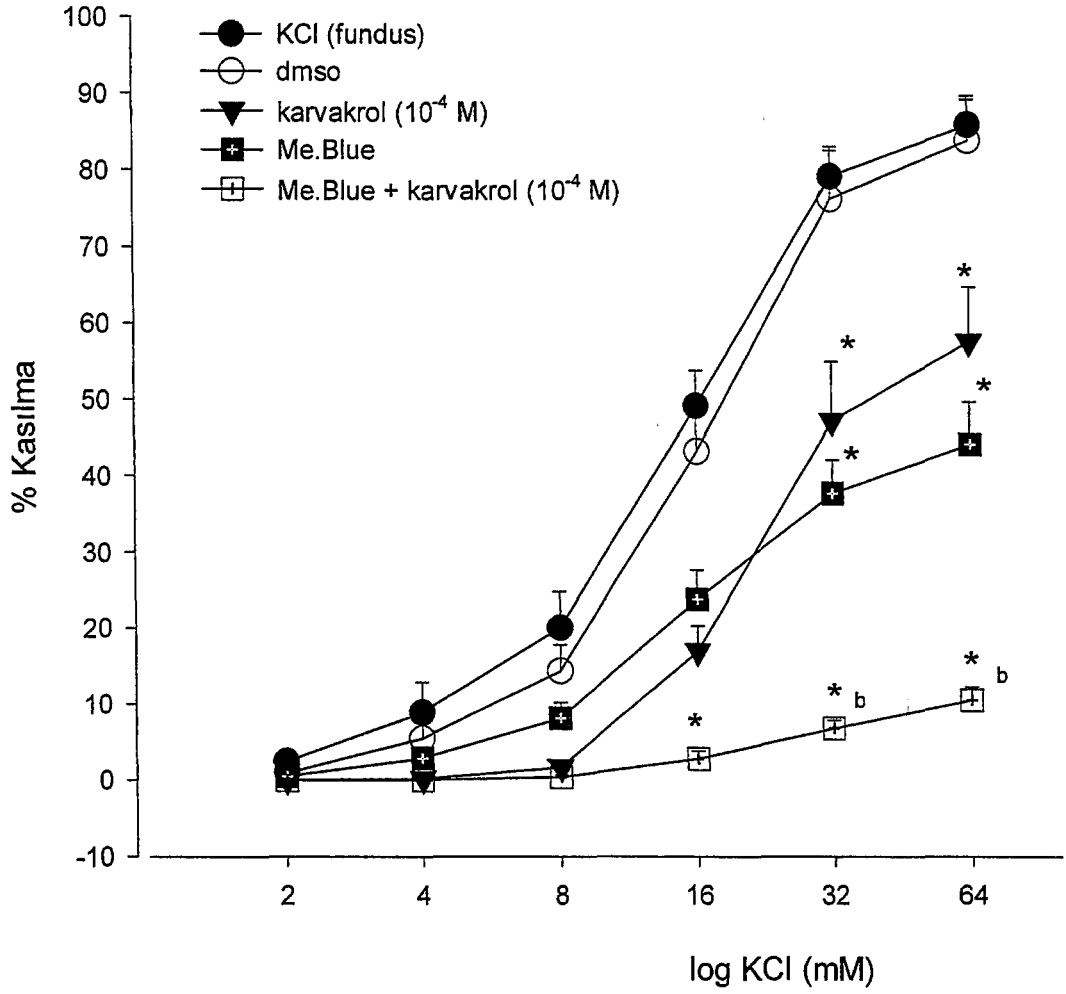
Şekil 3.21. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b) NoARG ile NoARG + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı,  $p < 0.05$  (n=7).



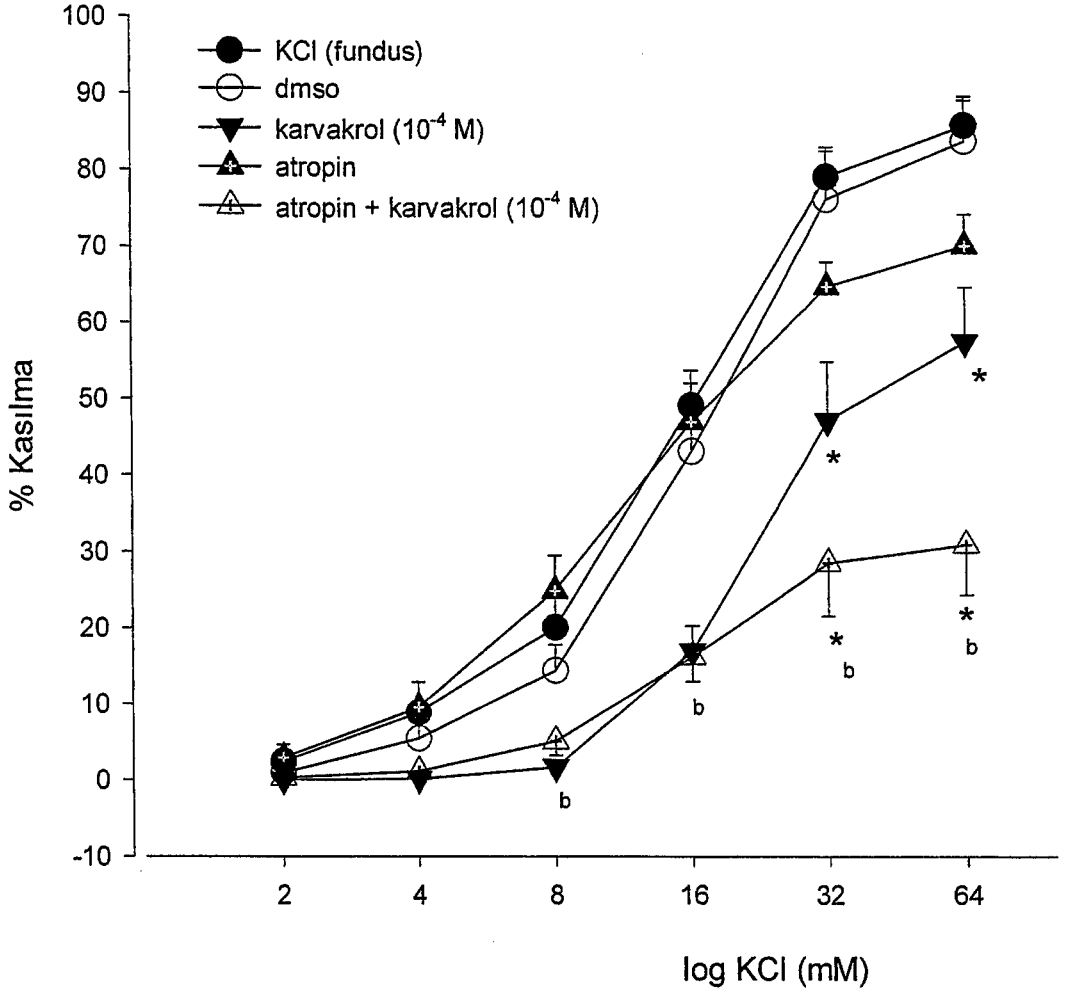


Şekil 3.22. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b)imidazol ile imidazol + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



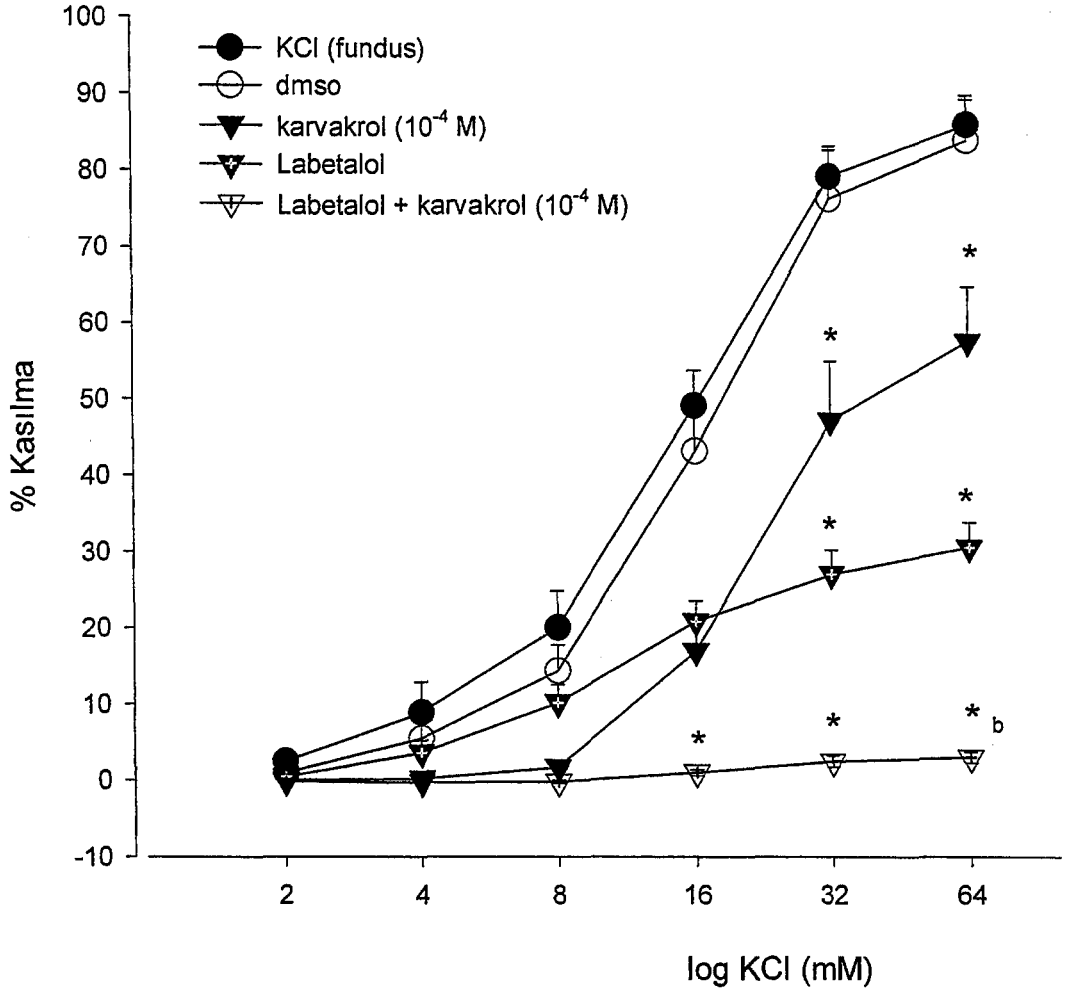
Şekil 3.23. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b)metilen blue ile metilen blue + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



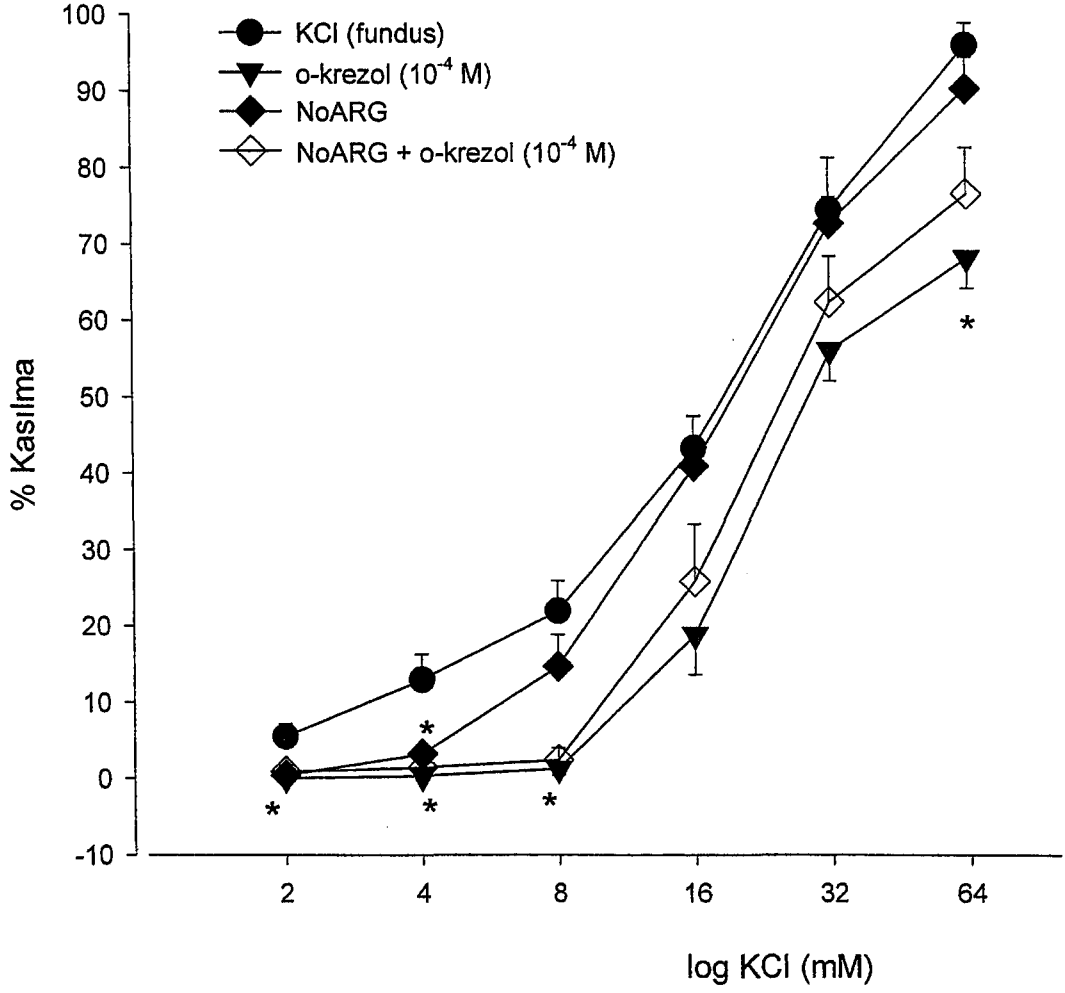
Şekil 3.24. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b)atropin ile atropin + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

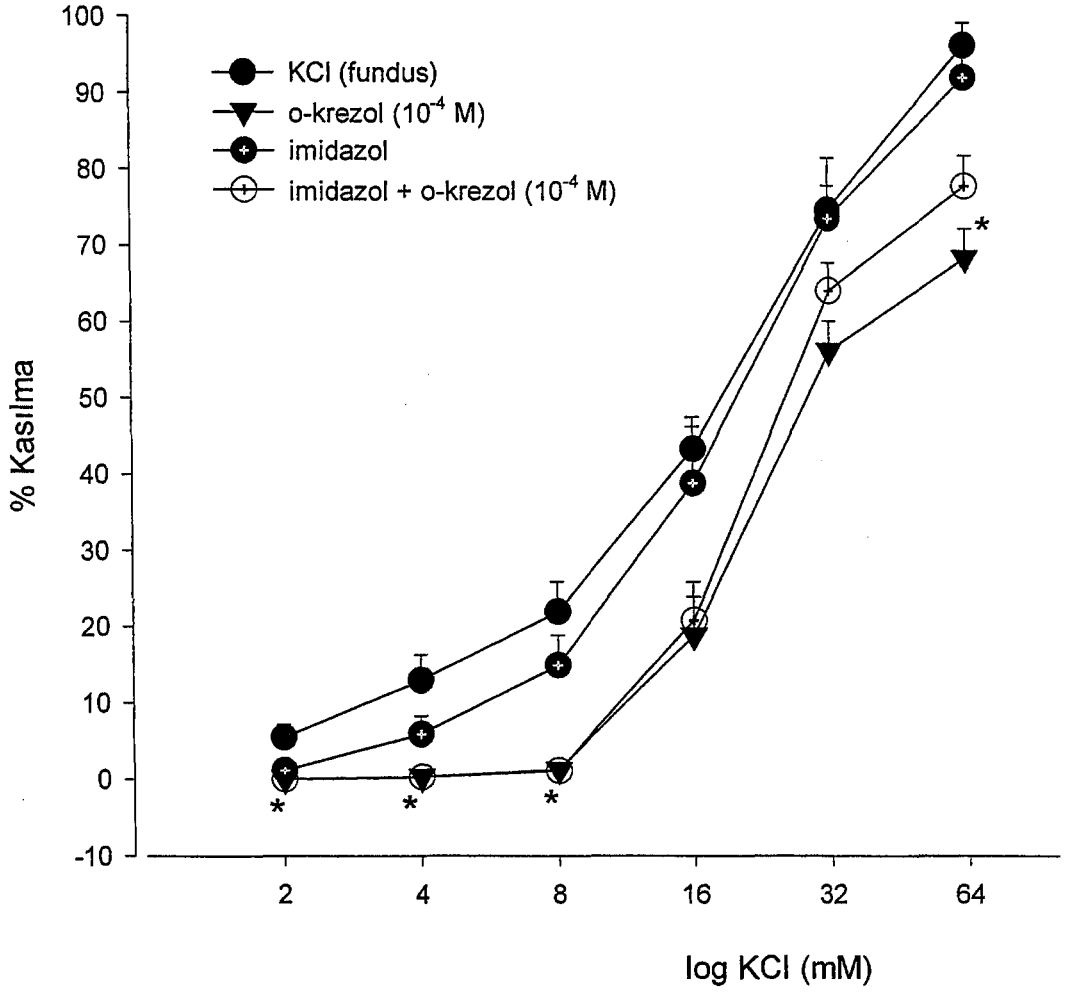


Şekil 3.25. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$

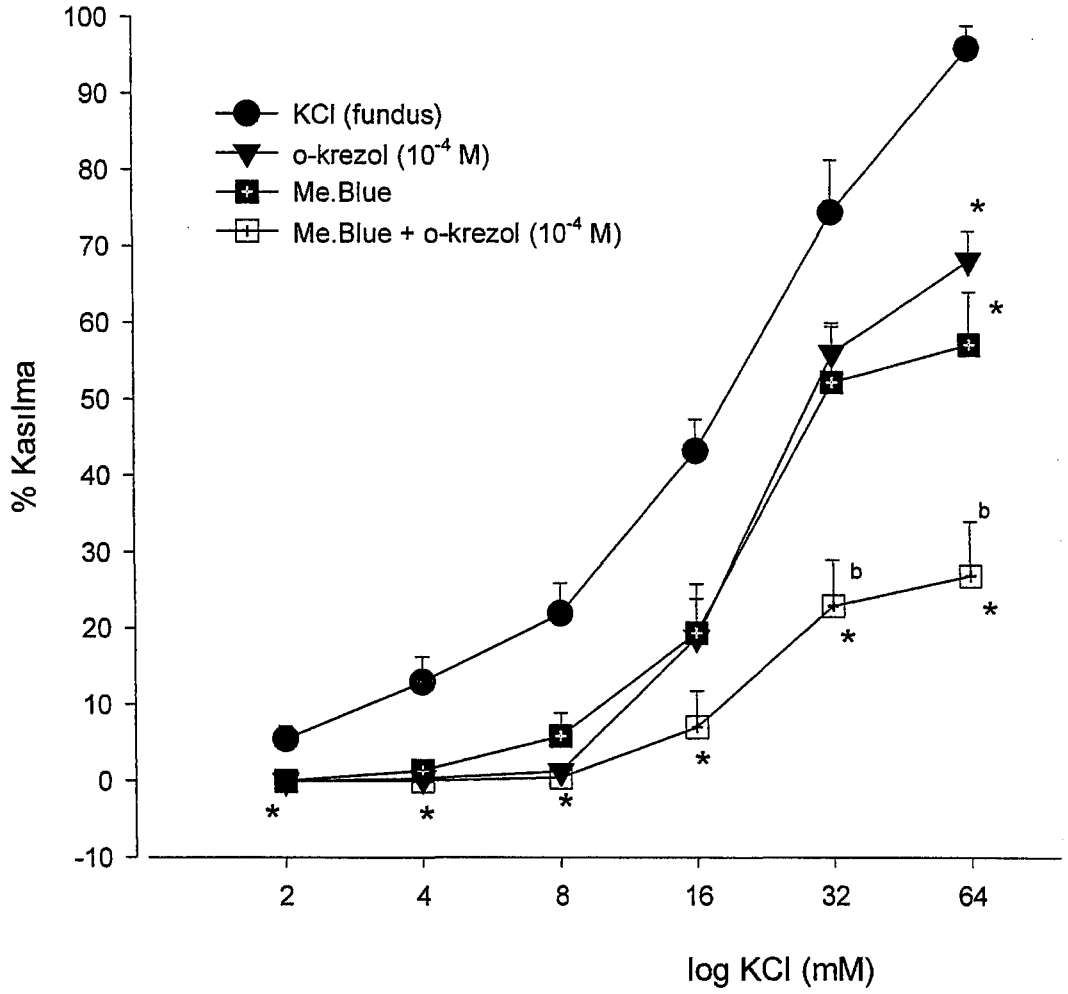
(b)labetalol ile labetalol + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.26. İzole sıçan mide fundusunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).

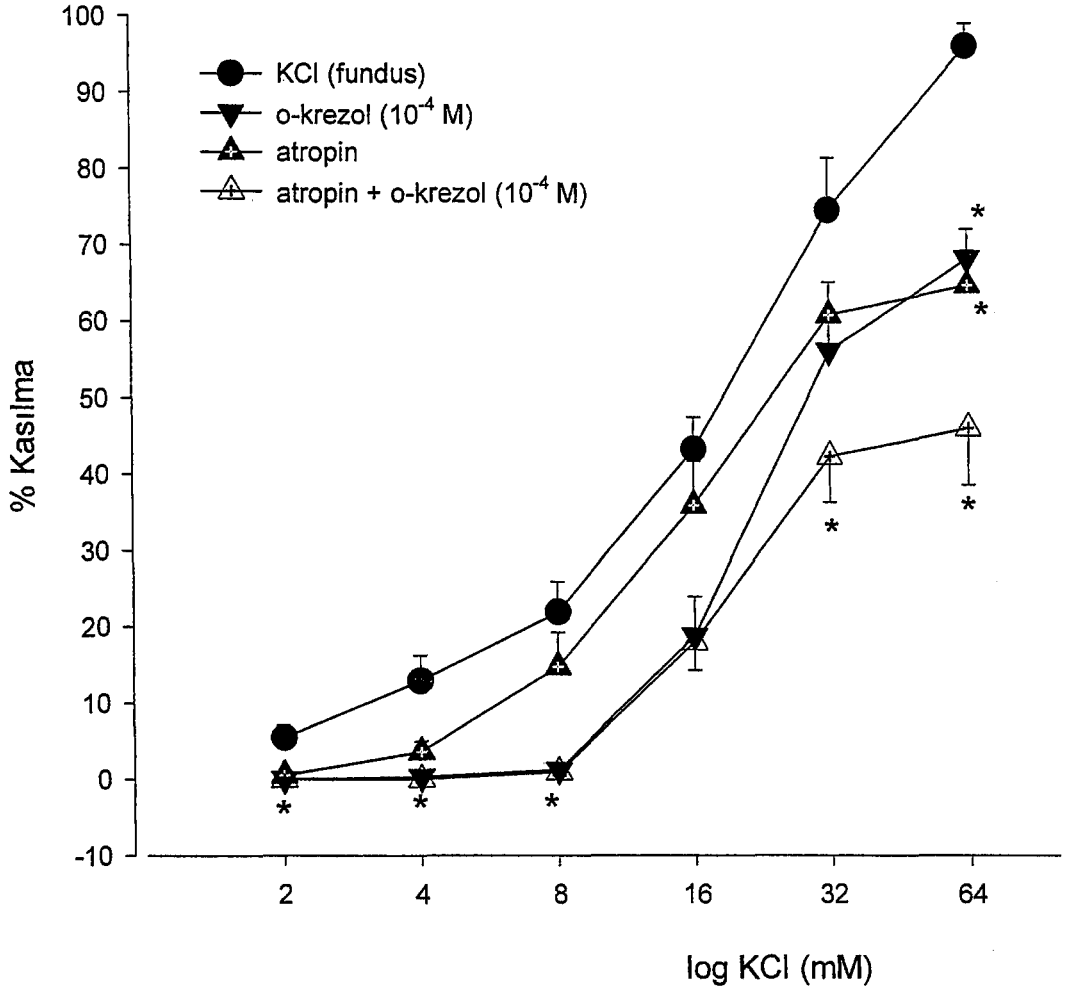


Şekil 3.27. İzole sıçan mide fundusunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



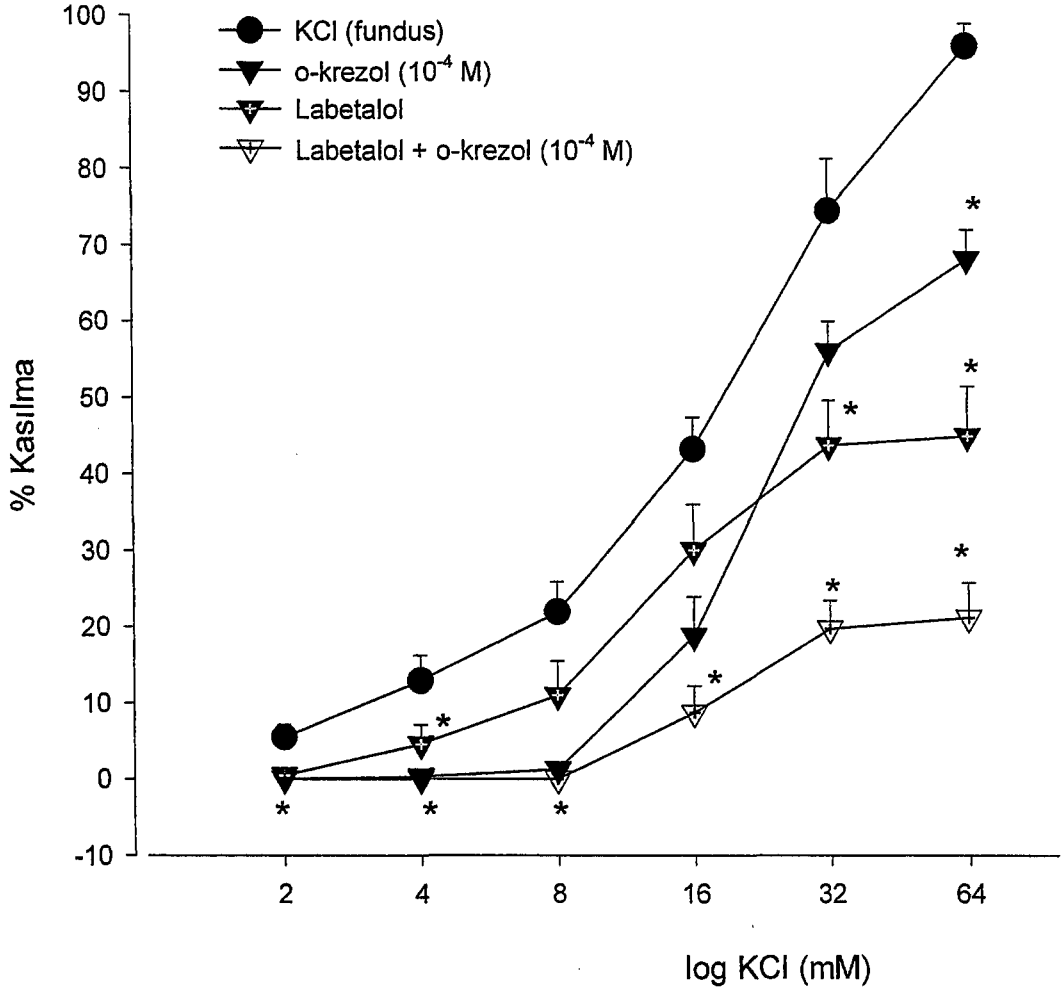
Şekil 3.28. İzole sıçan mide fundusunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$

(b)metilen blue ile metilen blue + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

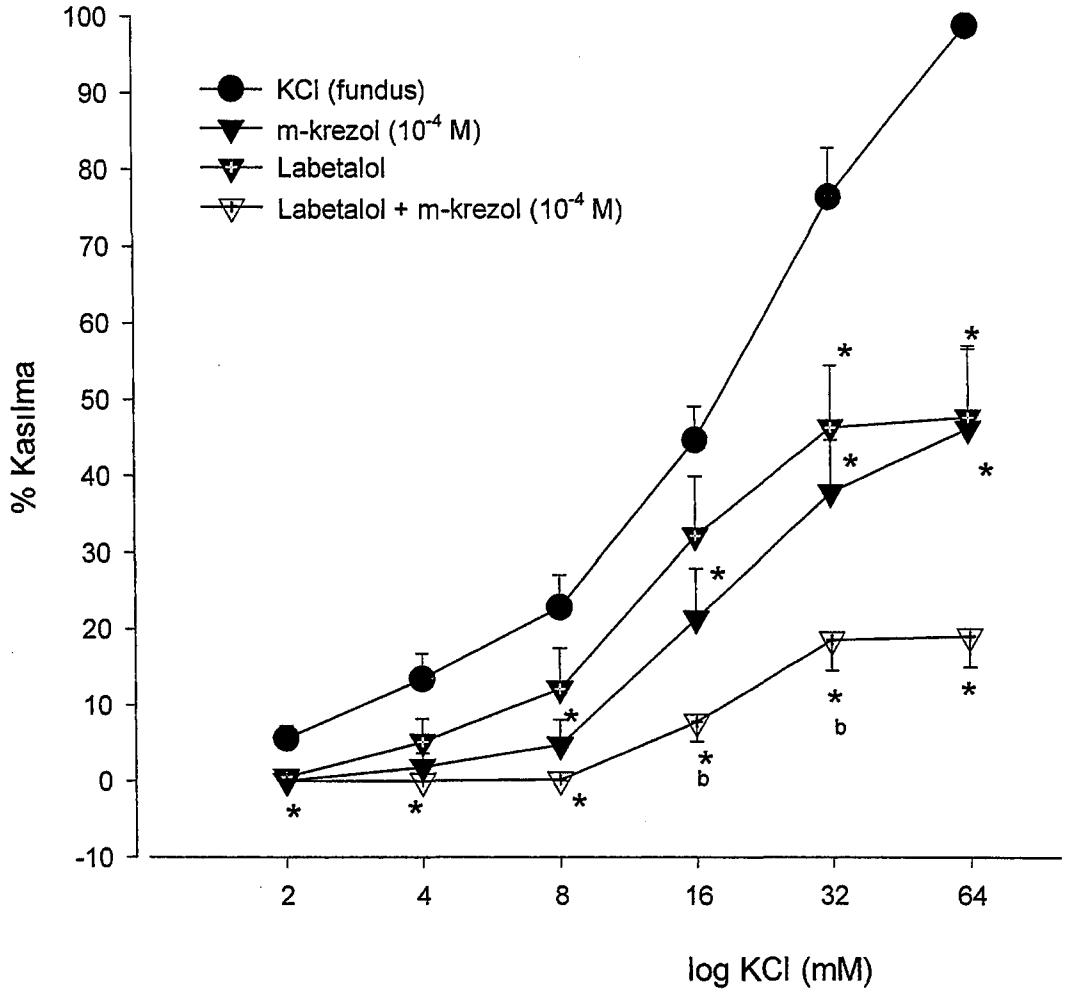


Şekil 3.29. İzole sıçan mide fundusunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



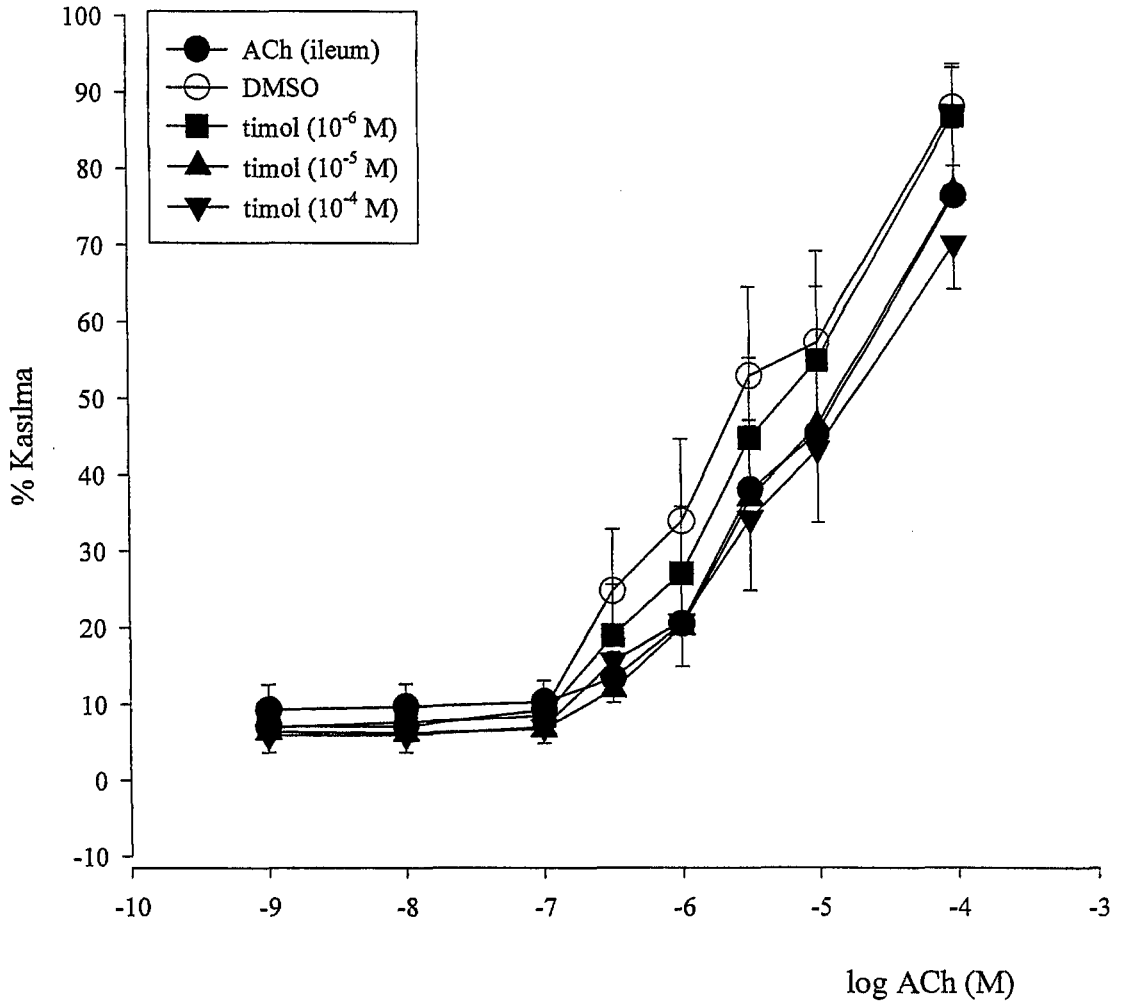


Şekil 3.30. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  ( $n=7$ ).

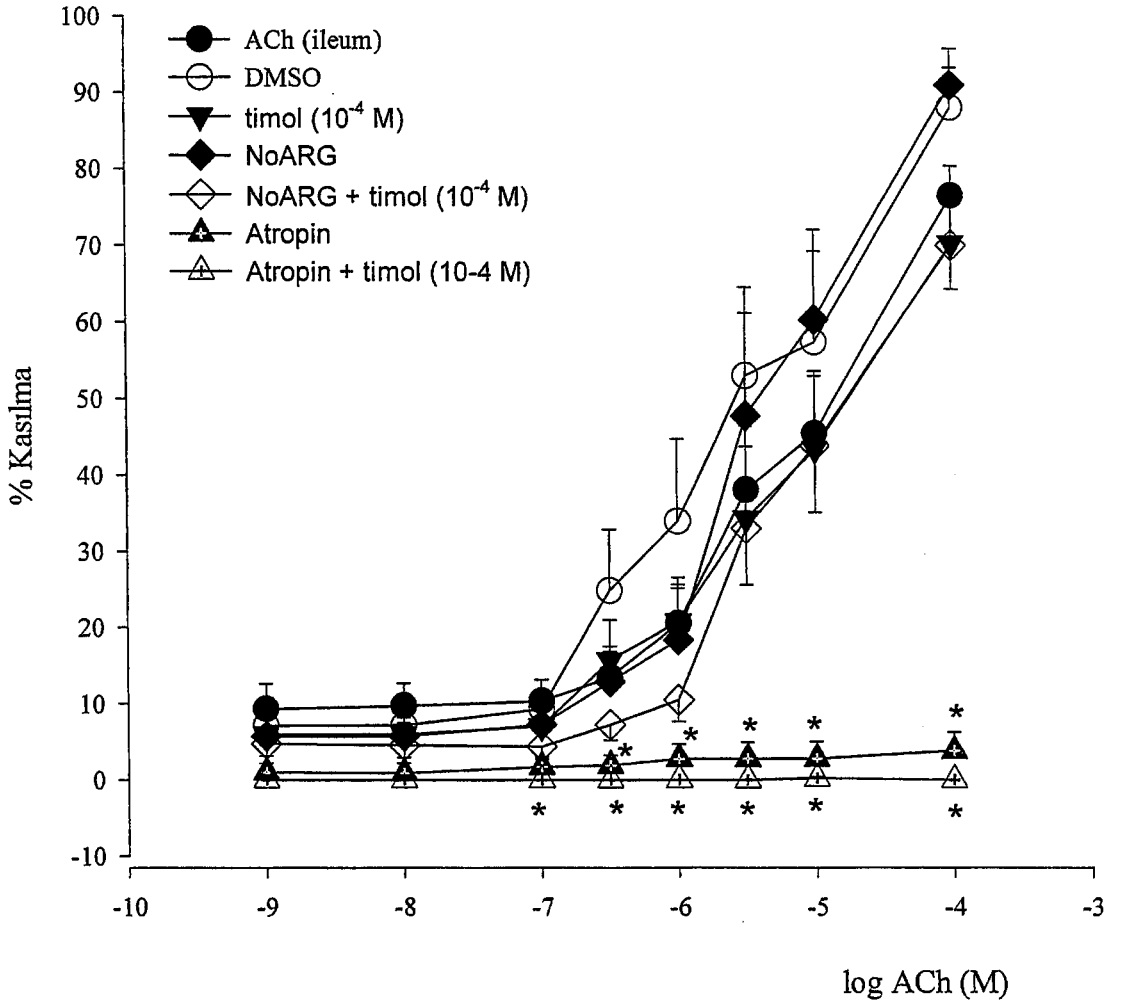


Şekil 3.31. İzole sıçan mide fundusunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine meta-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$

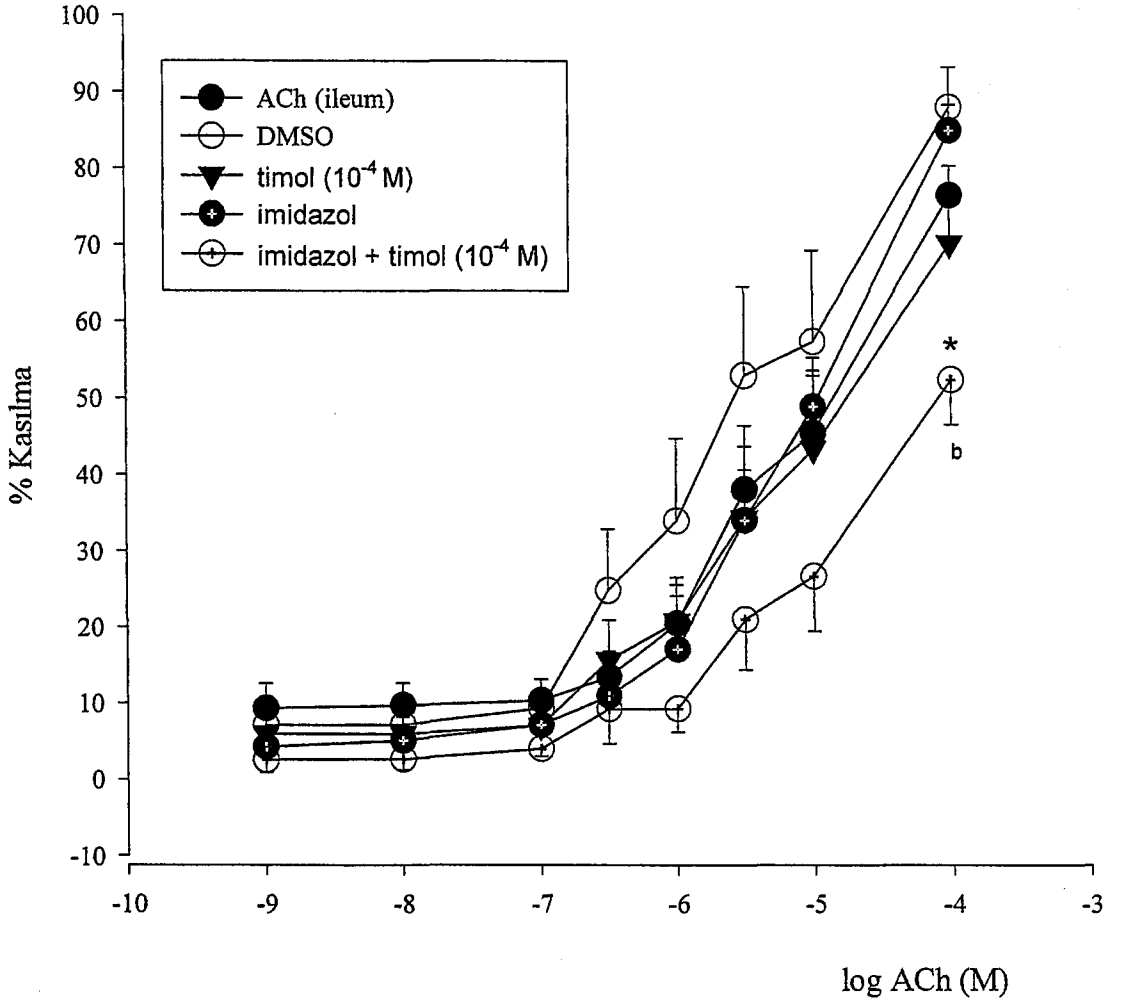
(b)labetalol ile labetalol + meta-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



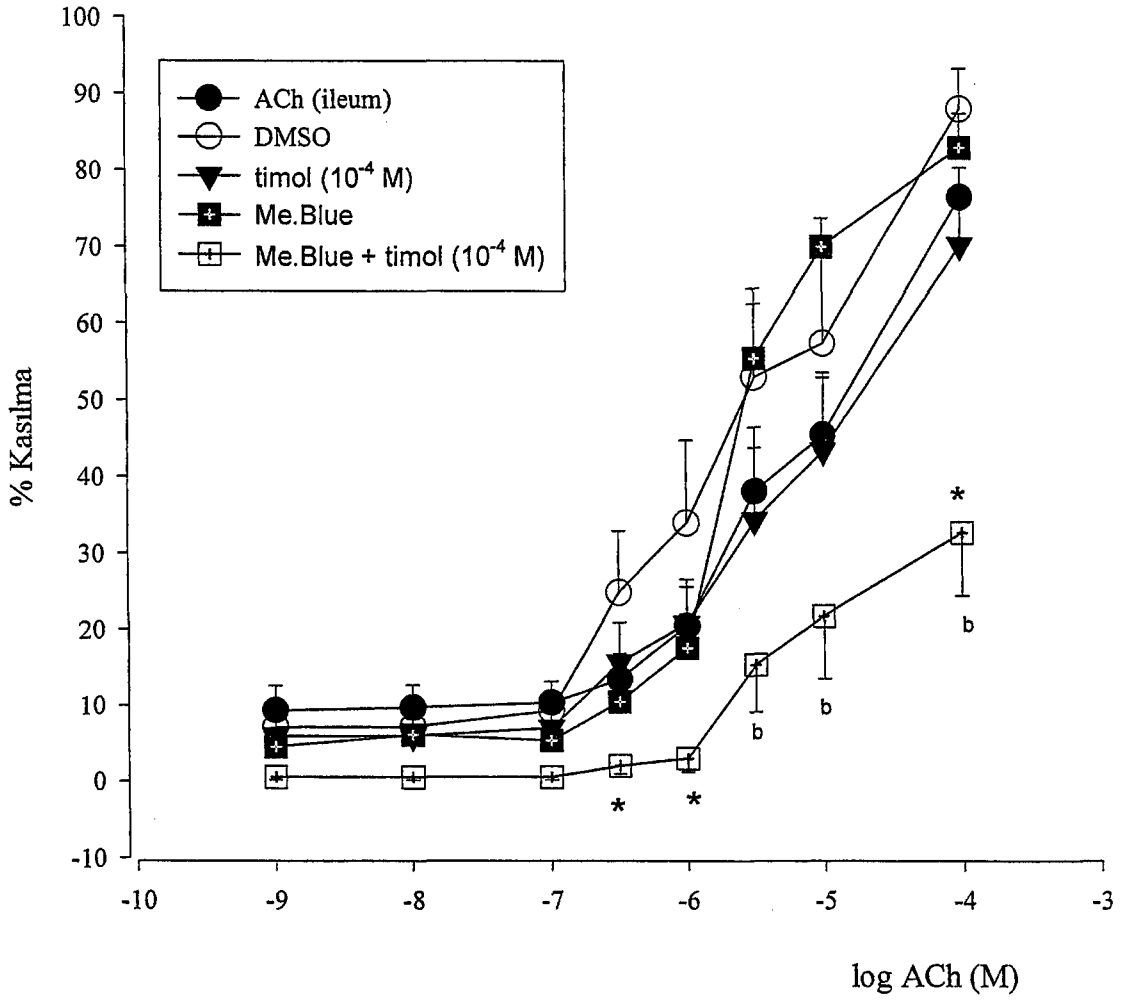
Şekil 3.32. İzole sıçan ileumunda ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* )  $p < 0.05$  (n=7).



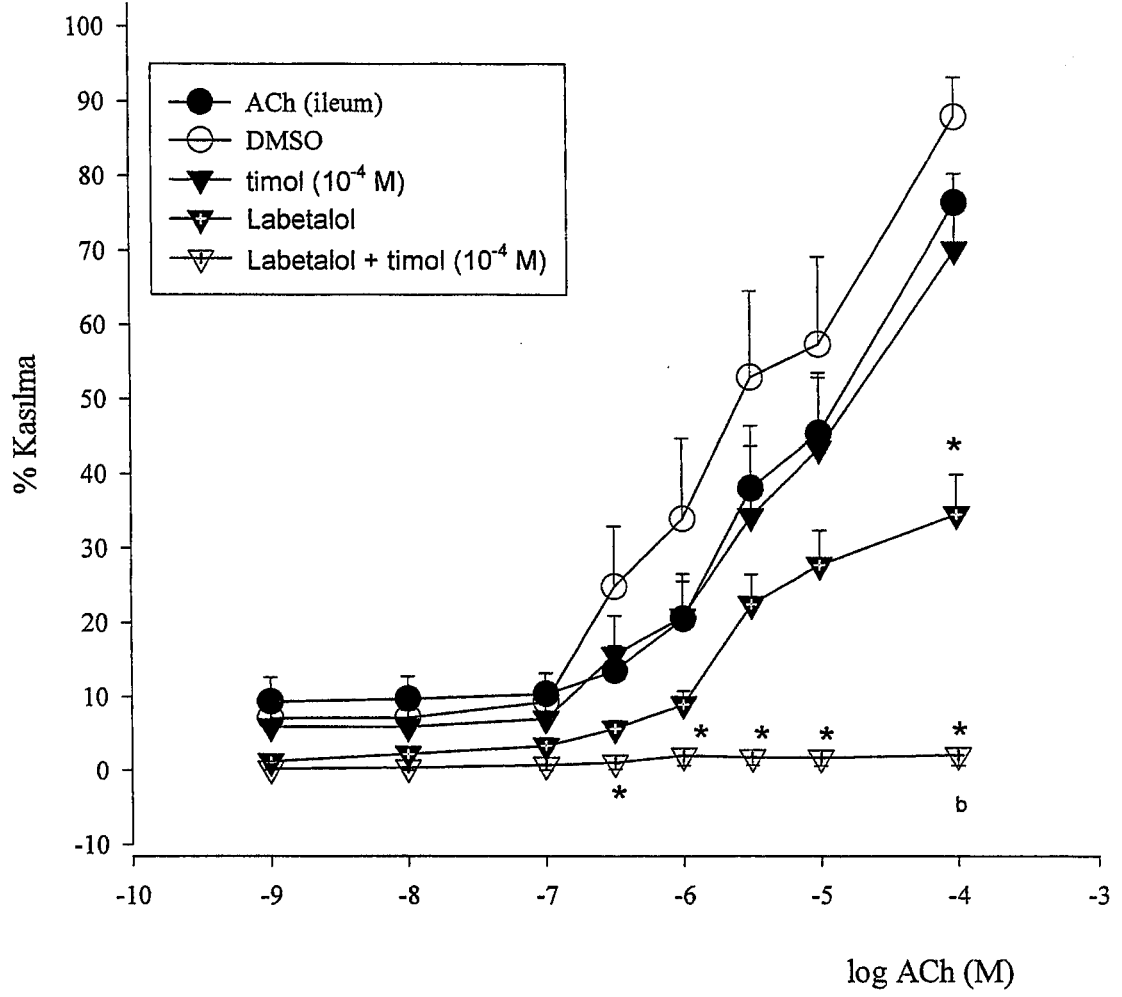
Şekil 3.33. İzole sıçan ileumunda NoARG ve atropin varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* p < 0.05 (n=7)).



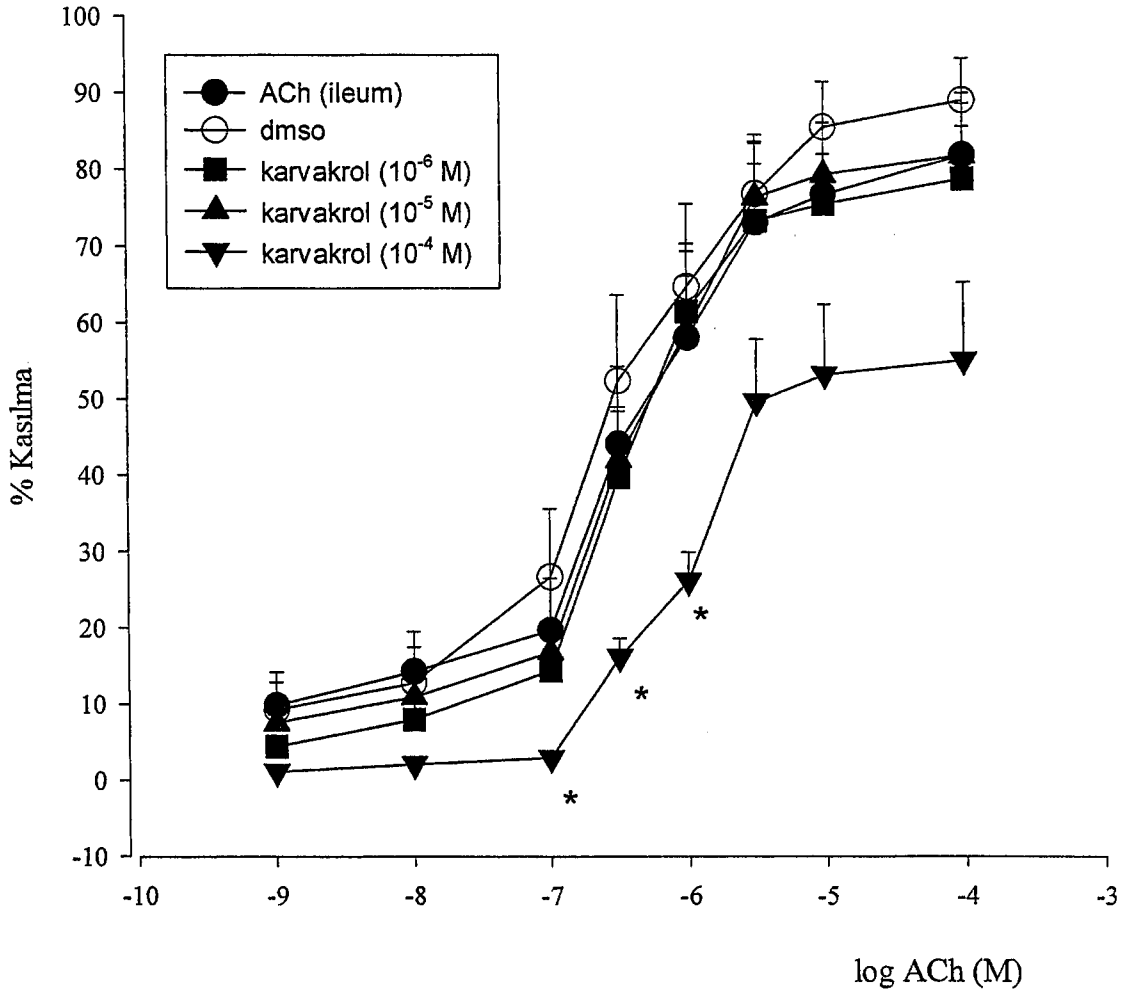
Şekil 3.34. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi  
 (\*)  $p < 0.05$  ( $n=7$ )  
 (b) imidazol ile imidazol + timol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  ( $n=7$ ).



Şekil 3.35. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b)metilen blue ile metilen blue + timol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

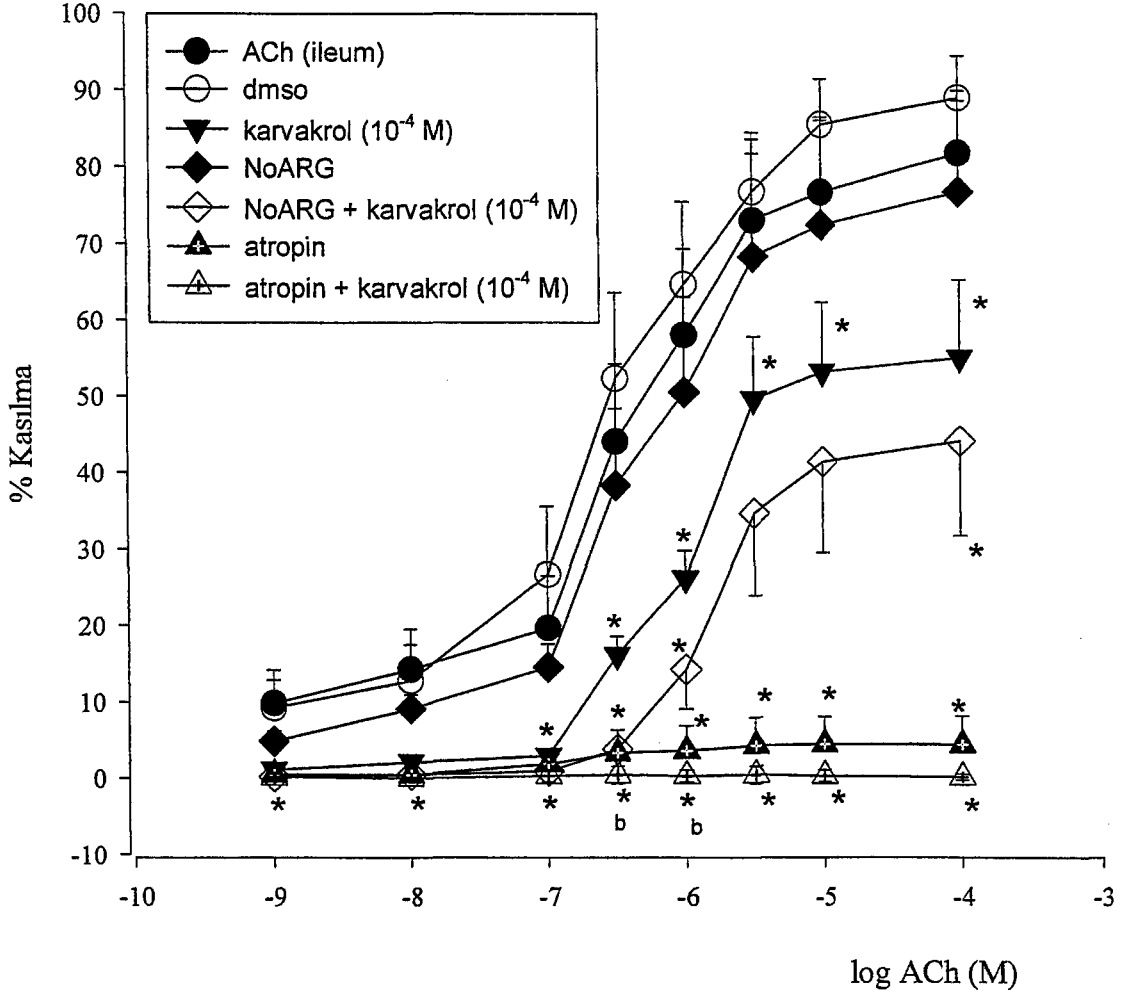


Şekil 3.36. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* $p < 0.05$  (n=7)).

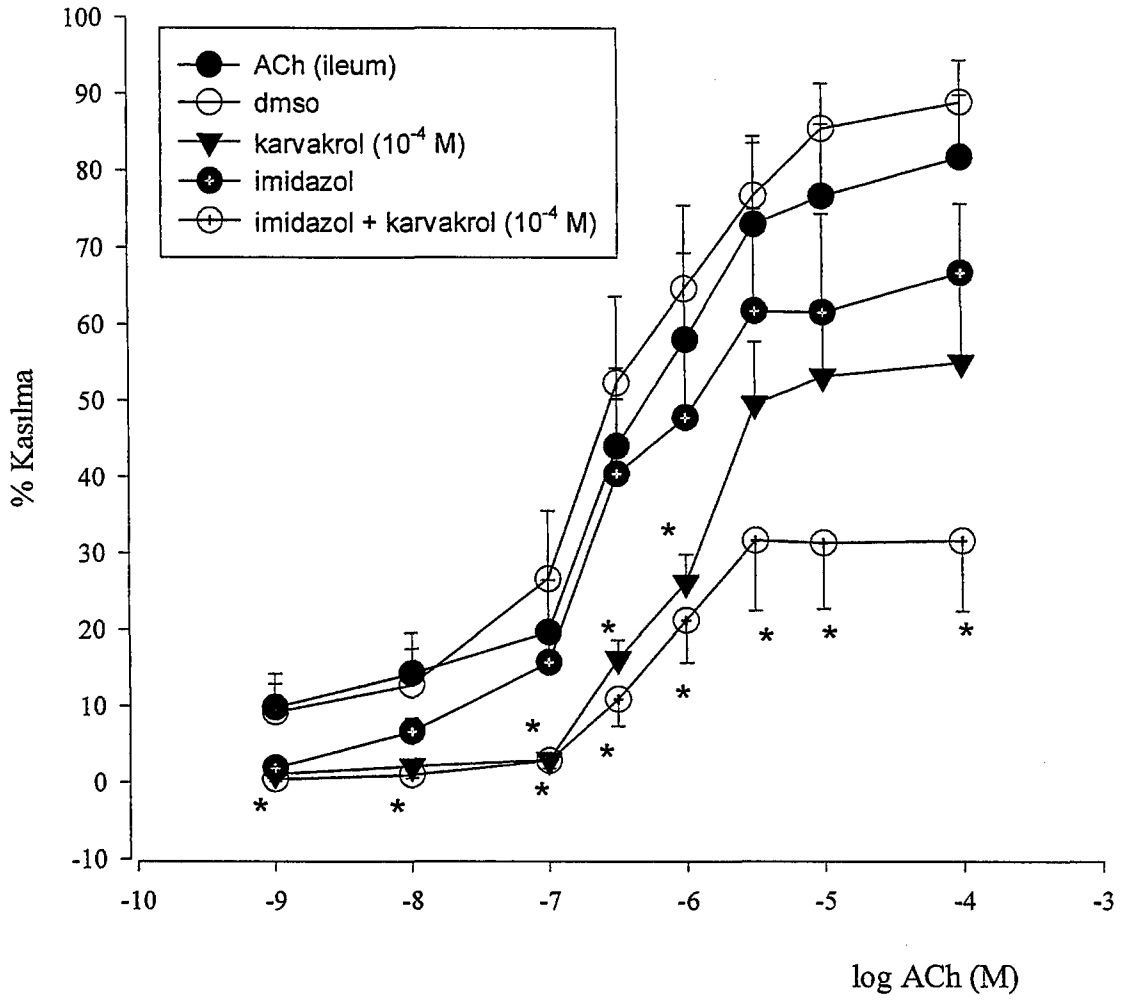


Şekil 3.37. İzole sıçan ileumunda ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).

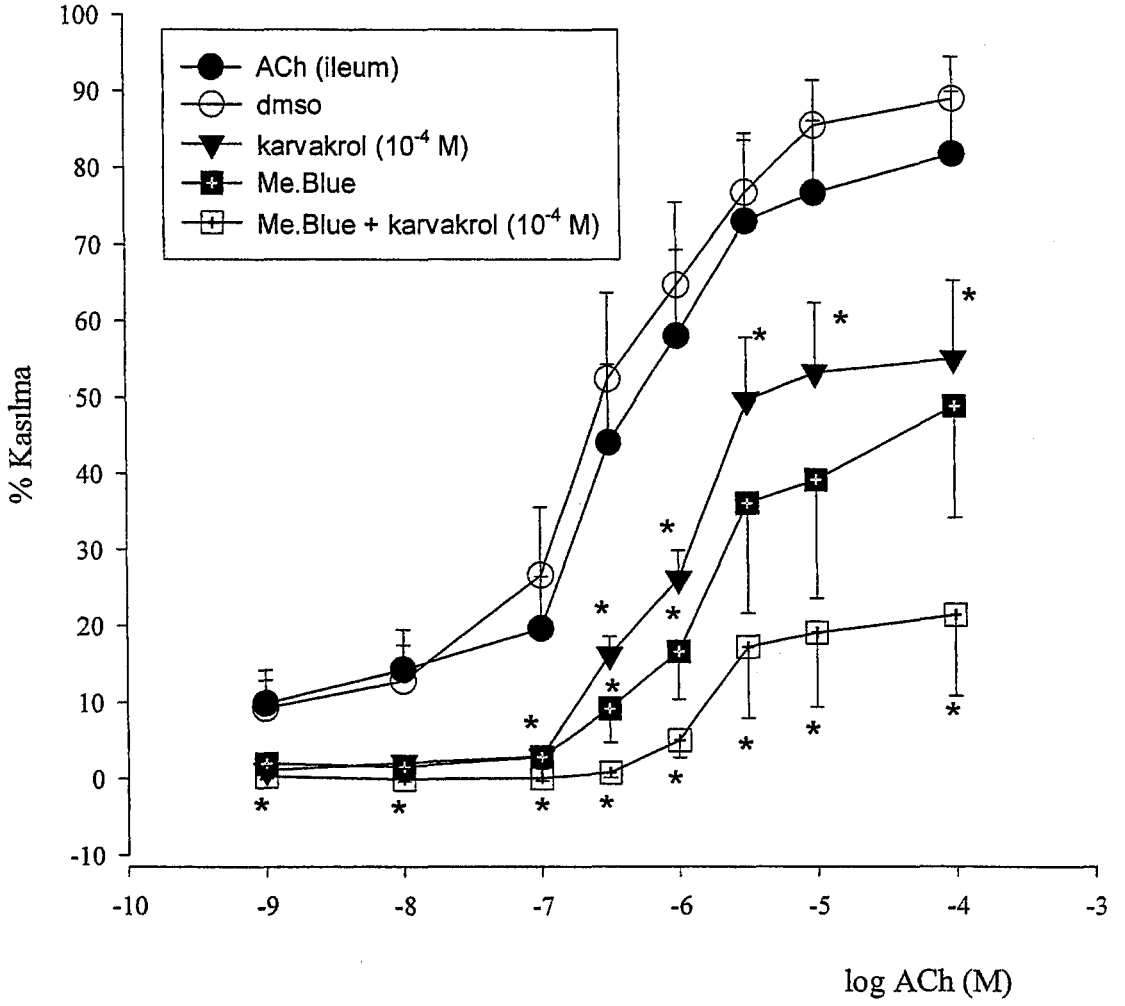




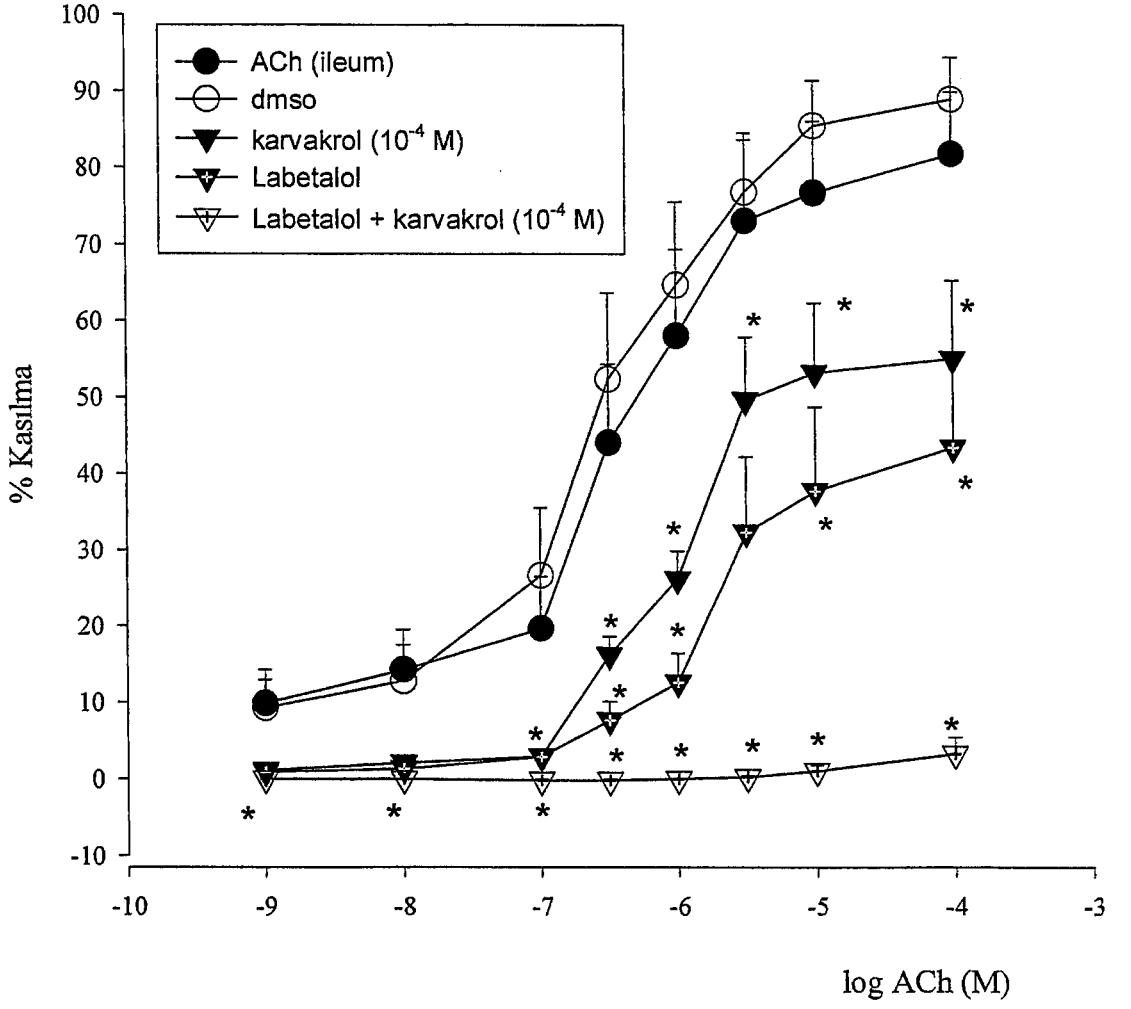
Şekil 3.38. İzole sıçan ileumunda NoARG ve Atropin varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\* p < 0.05 (n=7)).



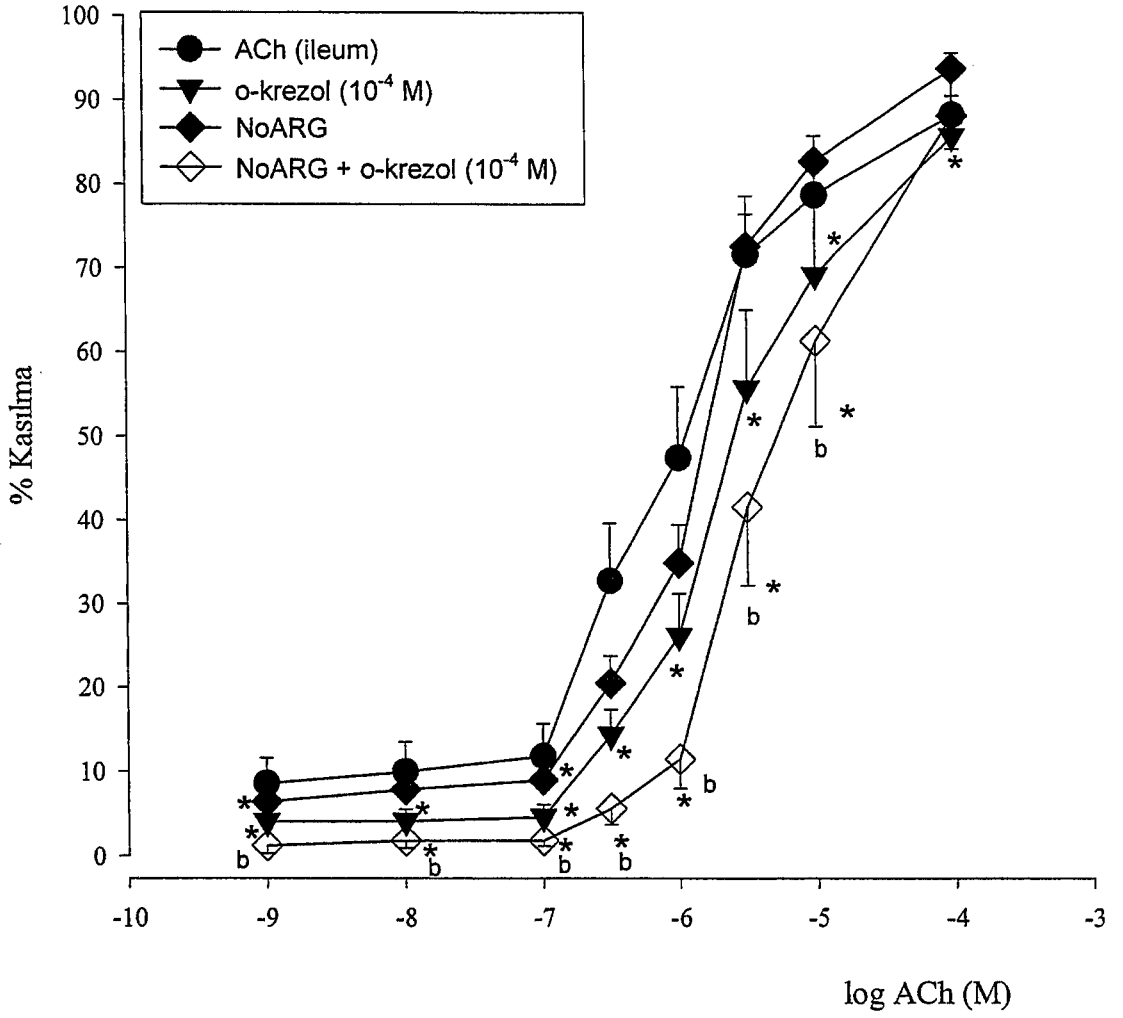
Şekil 3.39. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).  
 (b)metilen blue ile metilen blue + karvakrol arasındaki farklılık.



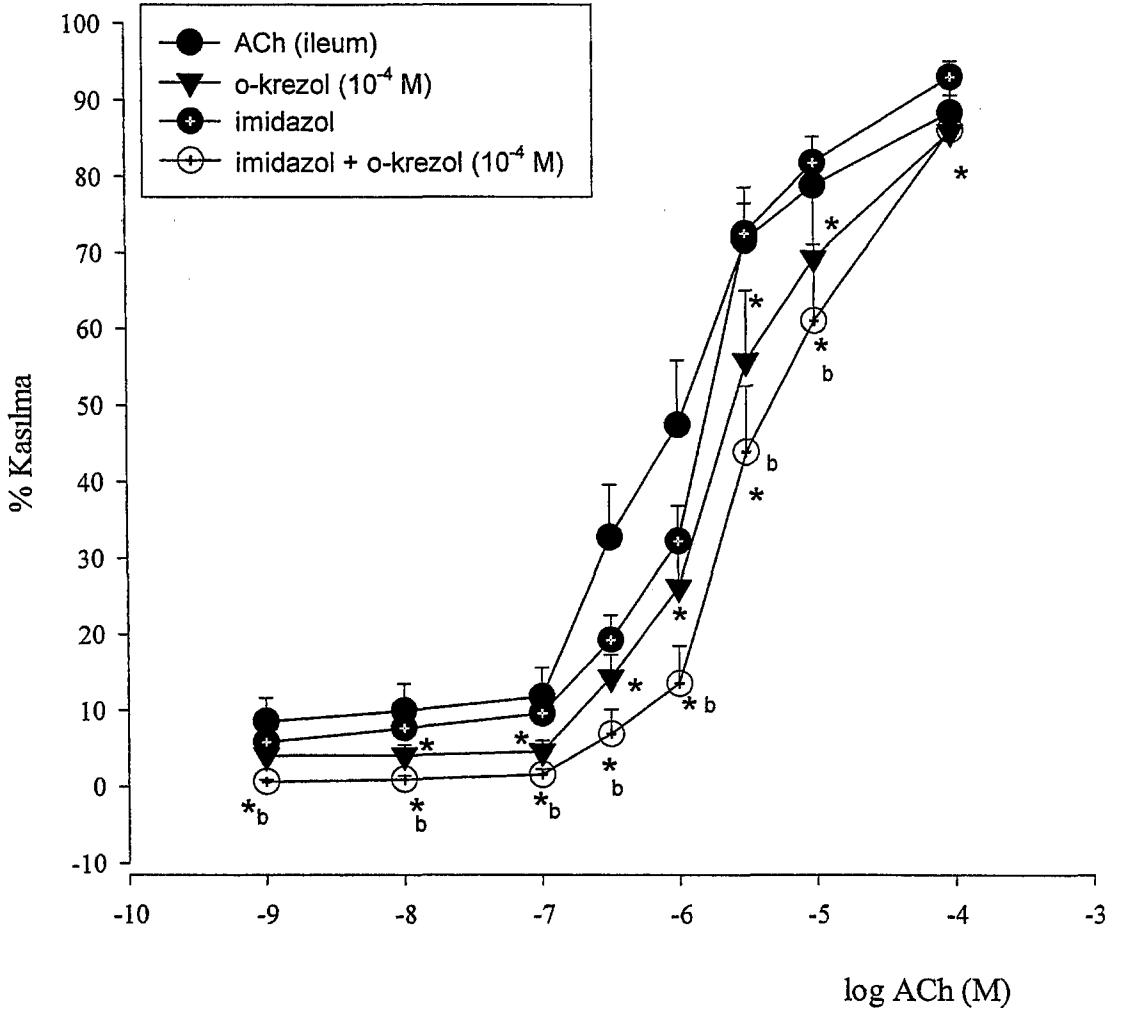
Şekil 3.40. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları karvakrol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=7).



Şekil 3.41. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).

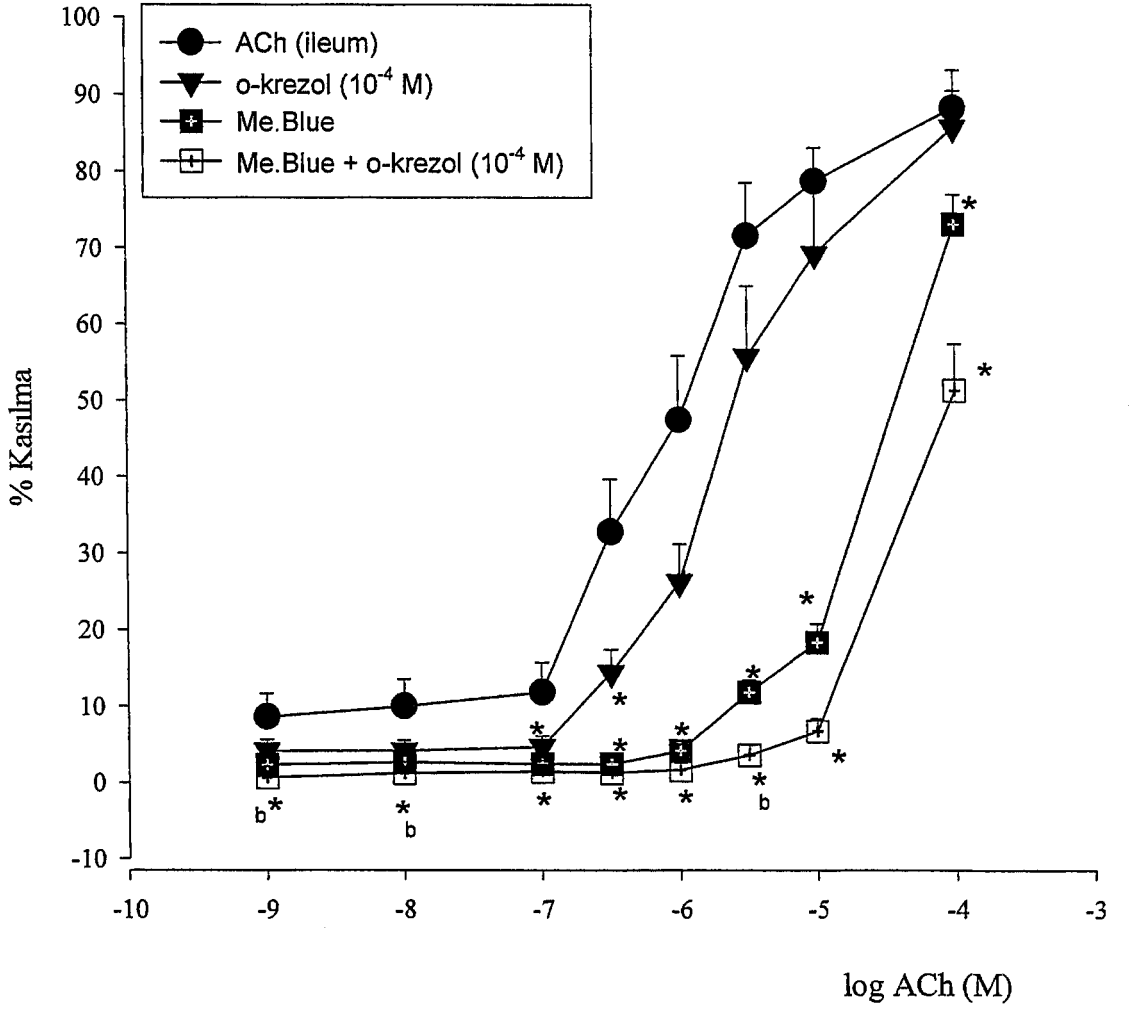


Şekil 3.42. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında ACh yanıtları orto-krezol'ün etkisi (\*)  $p < 0.05$ .  
 (b) NoARG ile NoARG + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



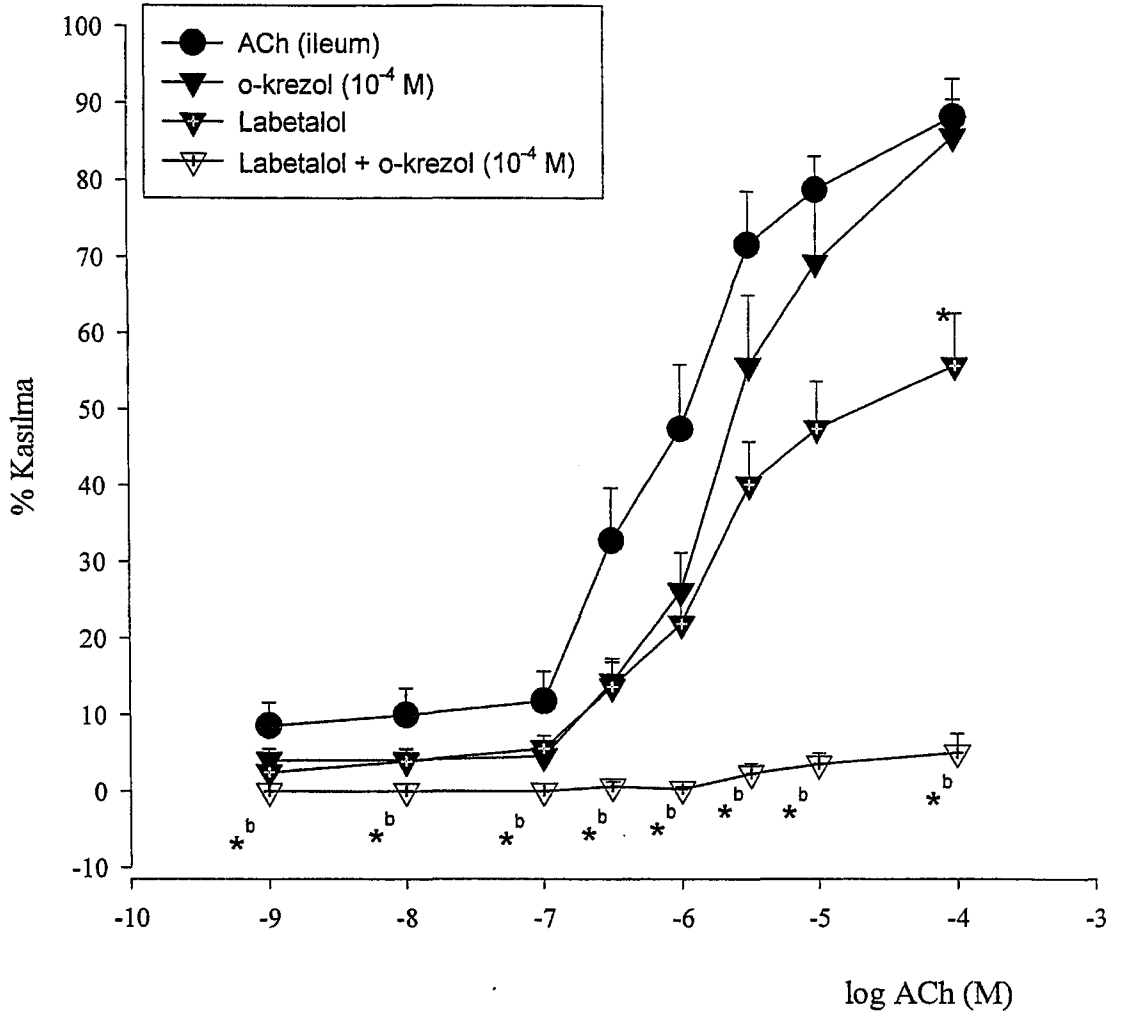
Şekil 3.43. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b)imidazol ile imidazol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.44. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

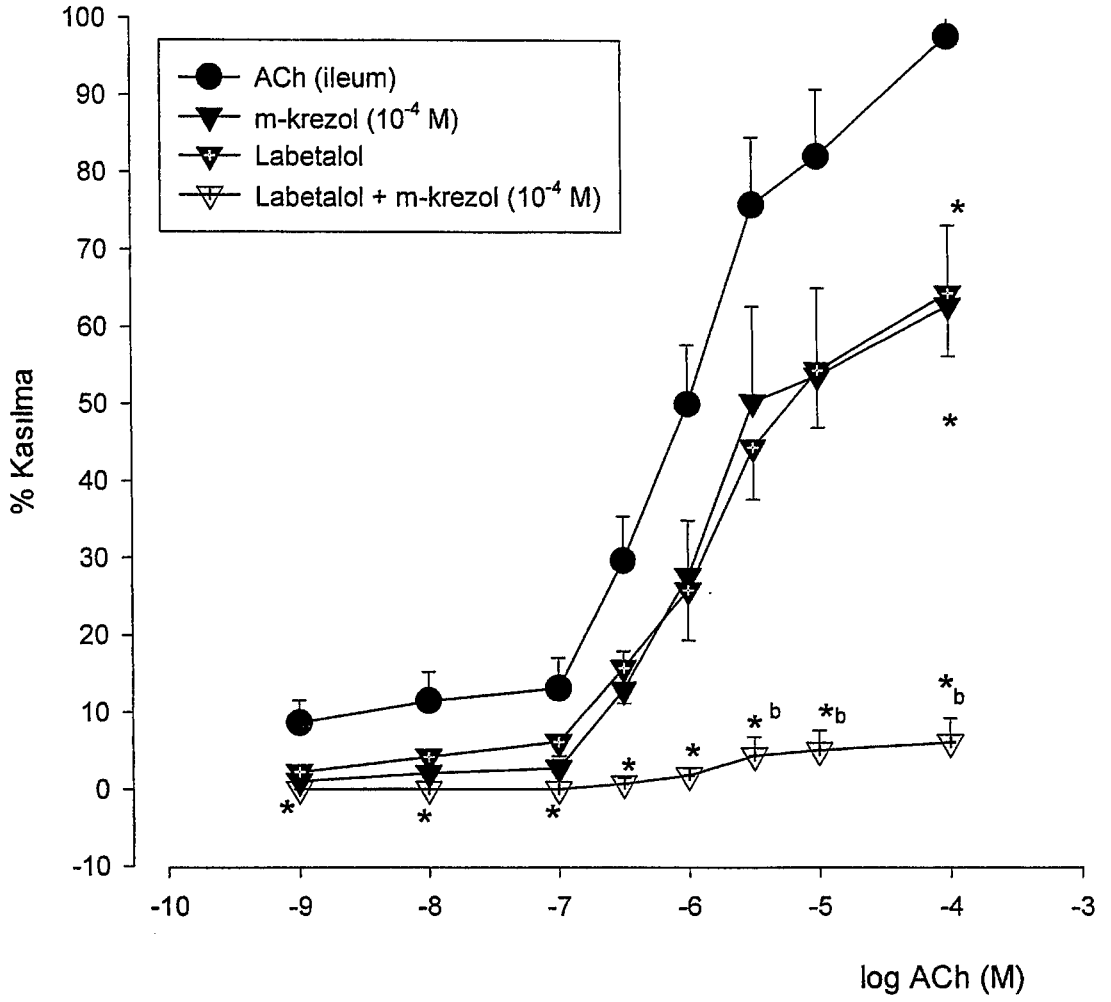
(b)metilen blue ile metilen blue + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.45. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

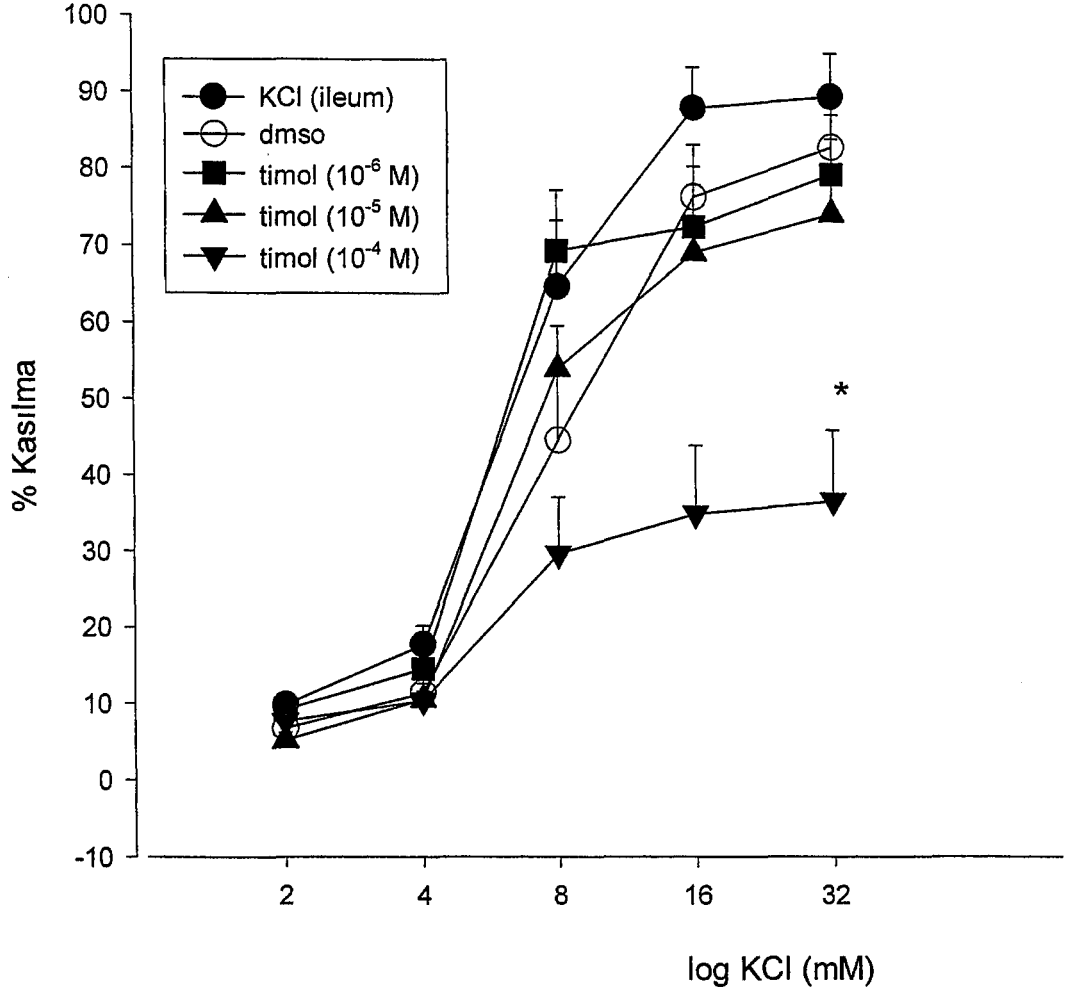
(b)labetalol ile labetalol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



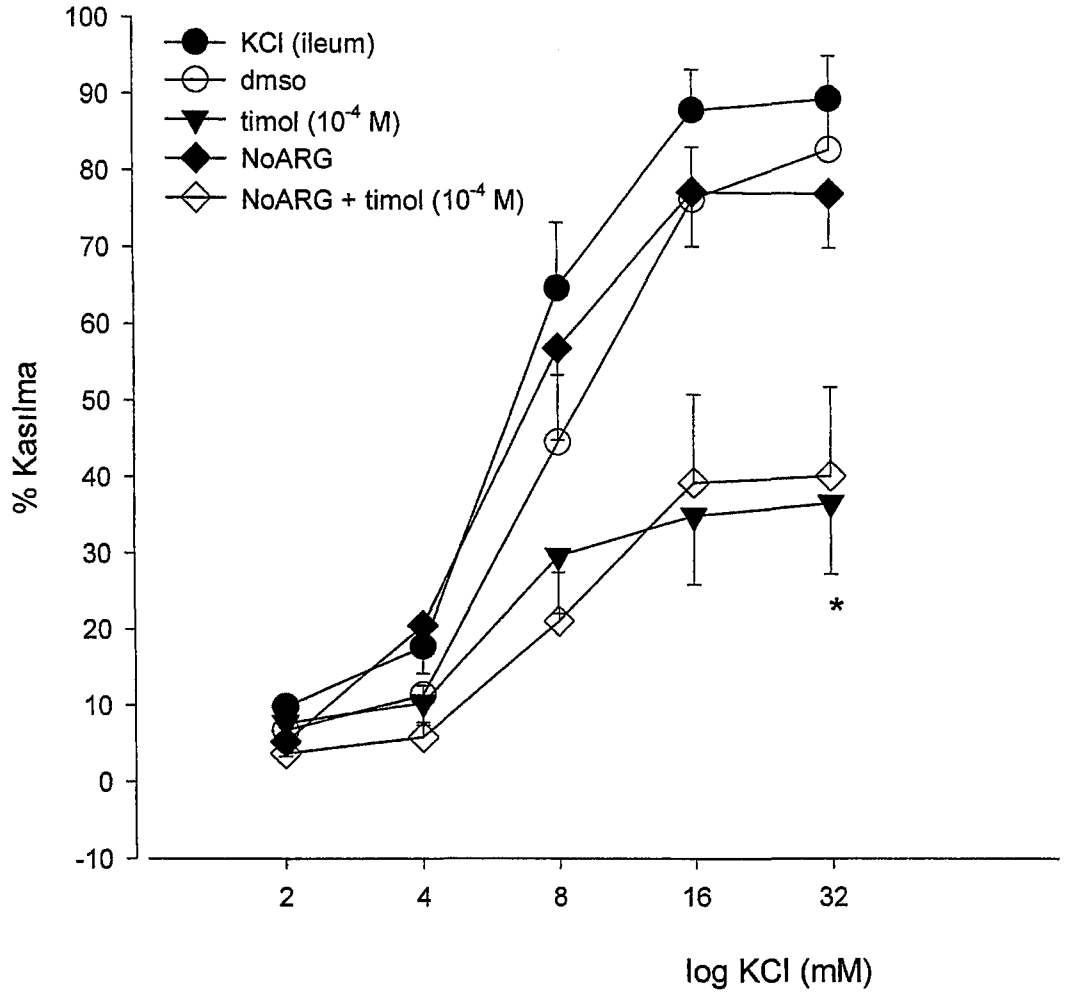


Şekil 3.46. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında ACh yanıtları üzerine Meta-krezol'ün etkisi (\*)  $p < 0.05$

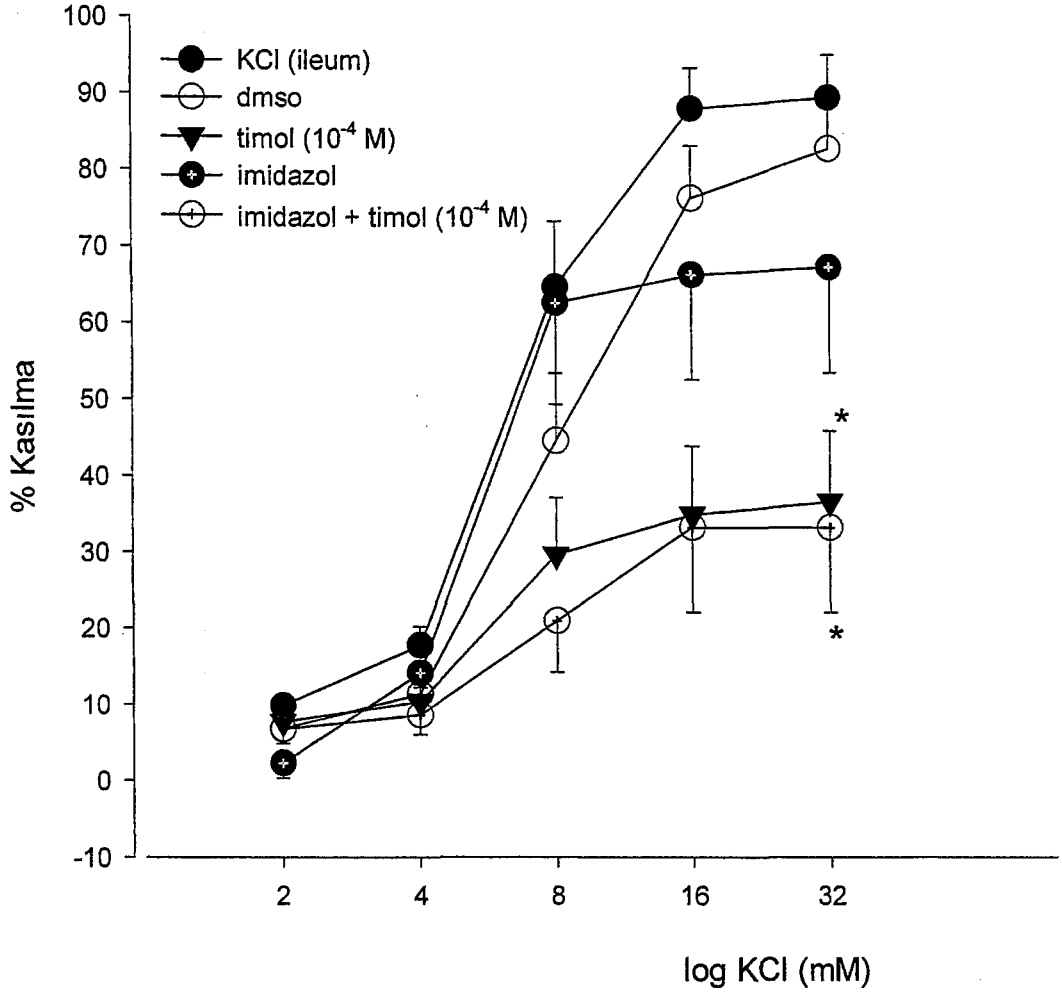
(b) labetalol ile labetalol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



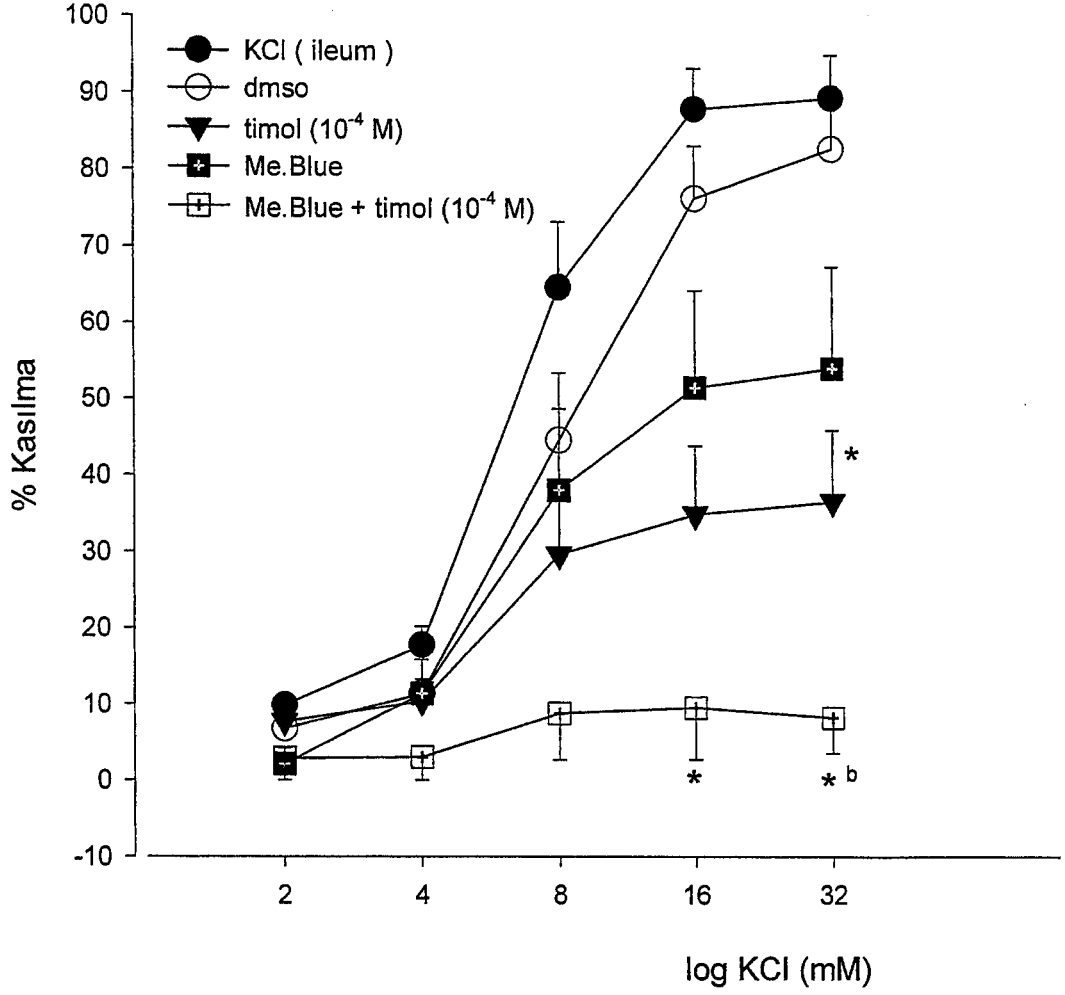
Şekil 3.47 . İzole sıçan ileumunda KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



Şekil 3.48. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* $p < 0.05$  ( $n=7$ )).

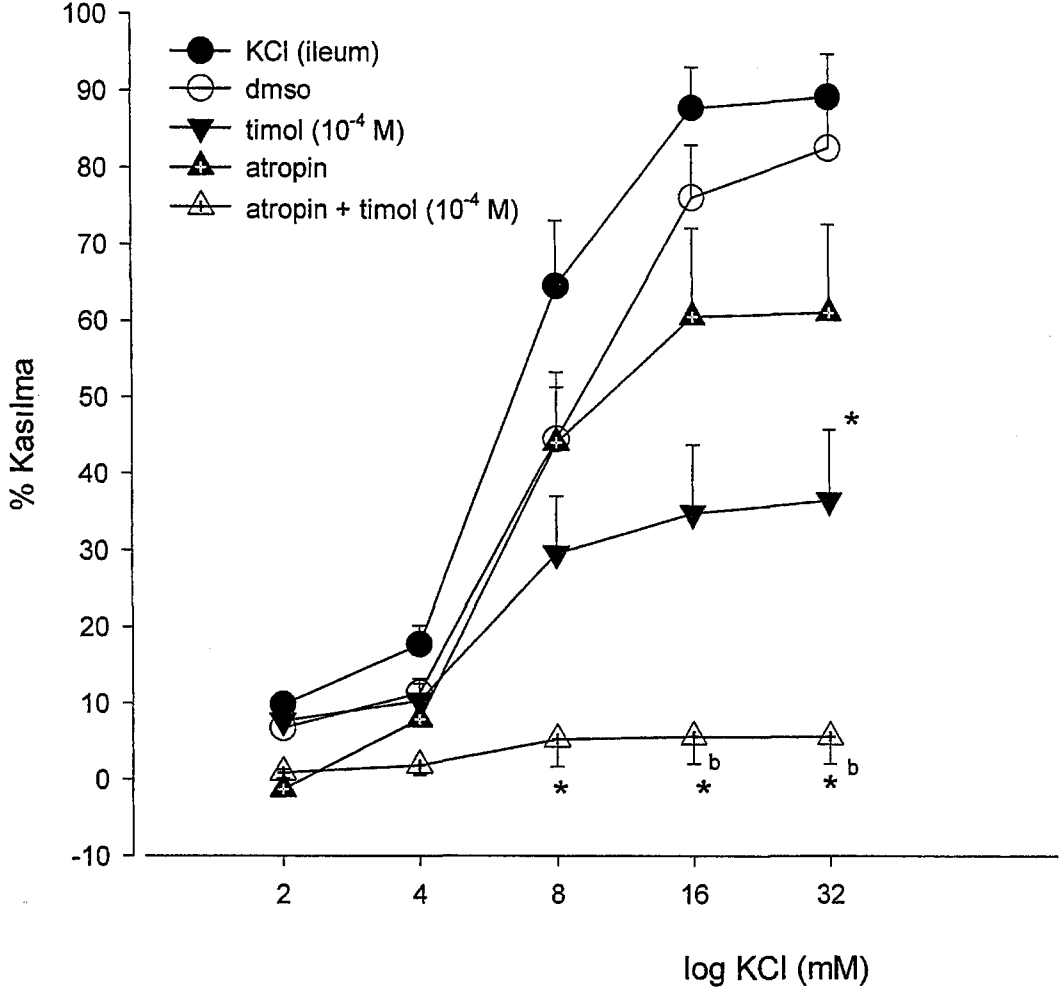


Şekil 3.49. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* ) p < 0.05 (n=7).

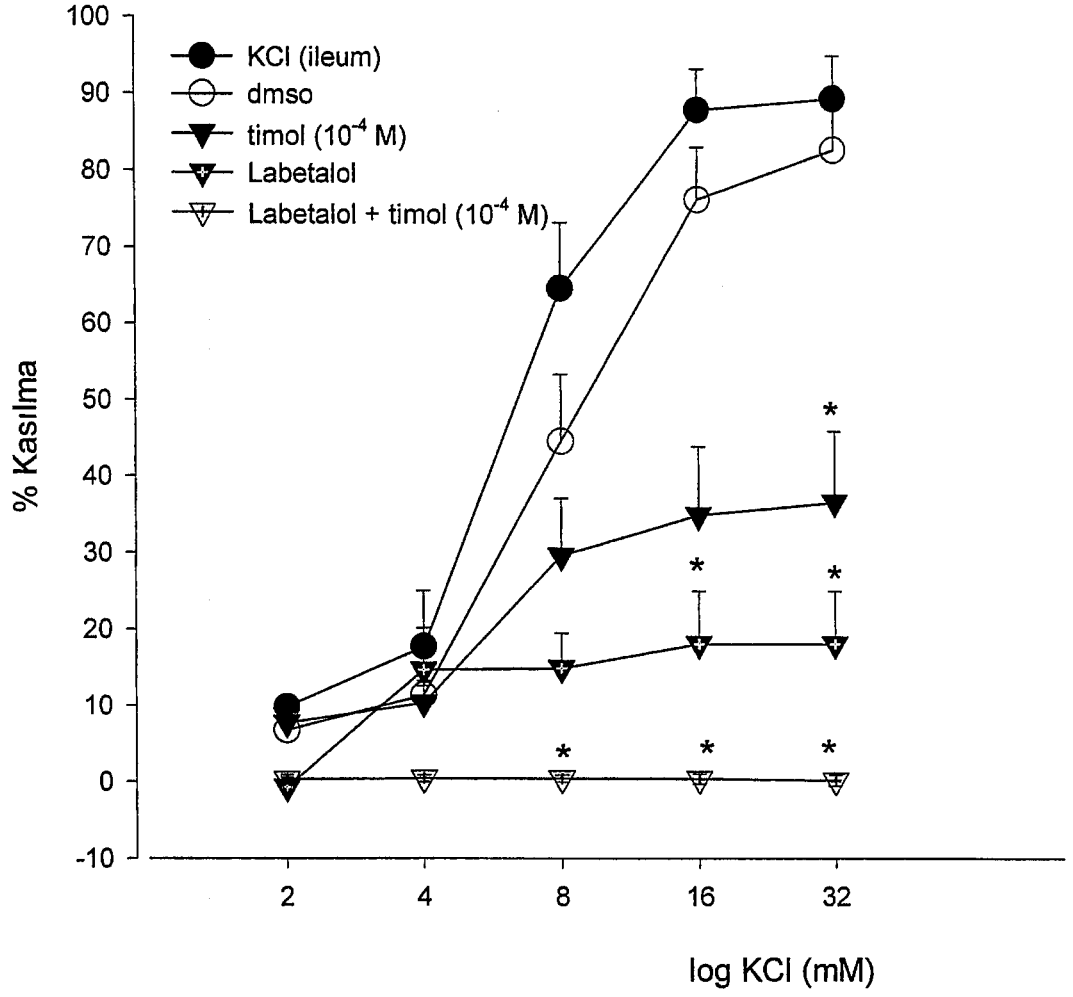


Şekil 3.50. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*) p < 0.05

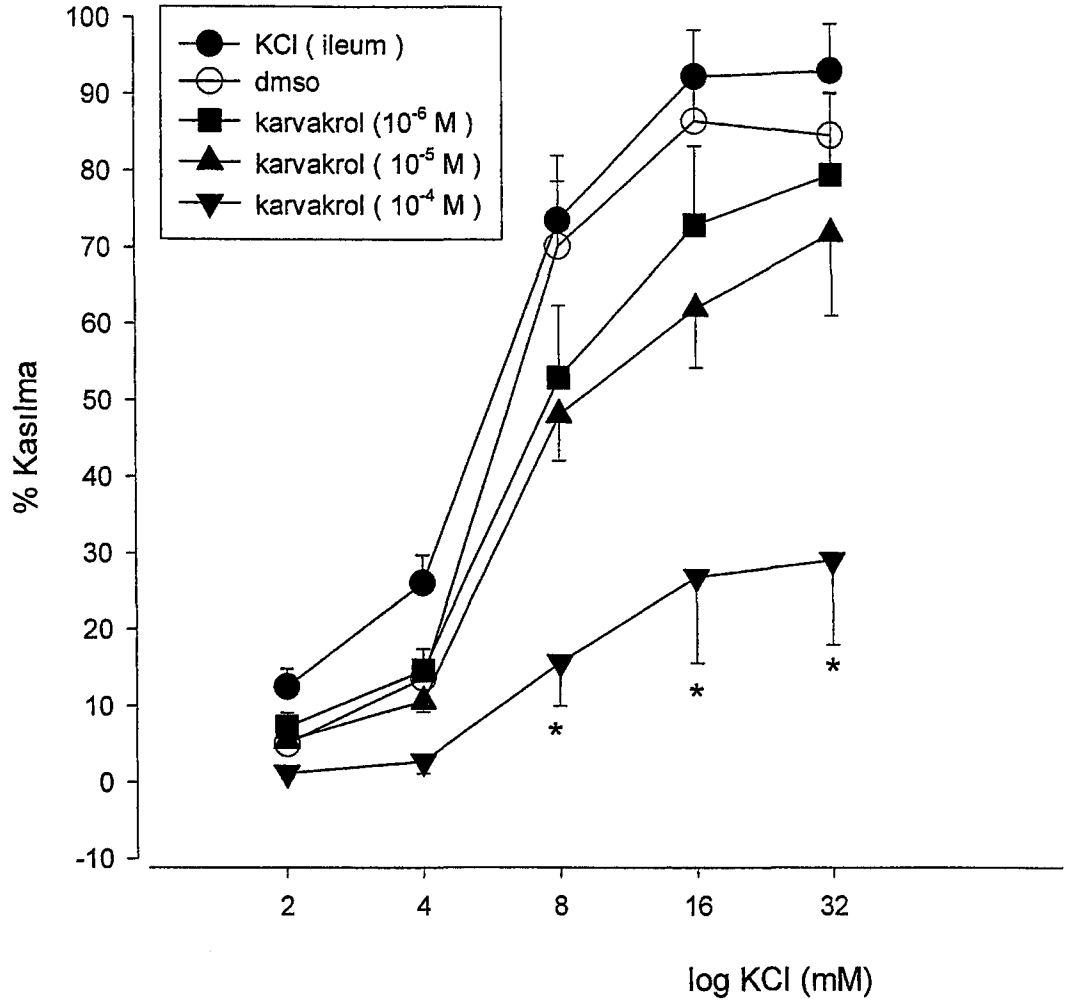
(b)metilen blue ile metilen blue + timol arasındaki farklılık anlamlı p < 0.05 (n=7).



Şekil 3.51. İzole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi  
 (\*)  $p < 0.05$   
 (b) atropin ile atropin + timol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

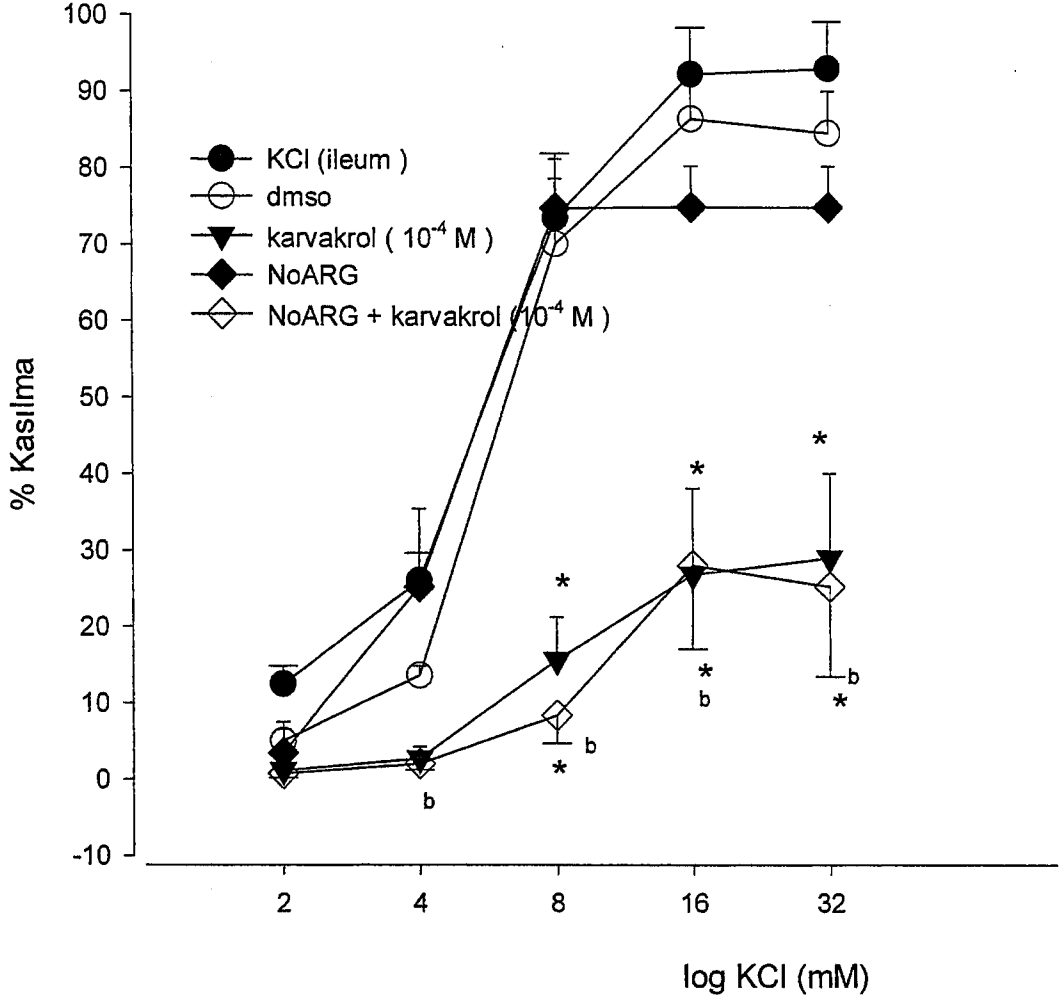


Şekil 3.52. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\* $p < 0.05$  ( $n=7$ )).

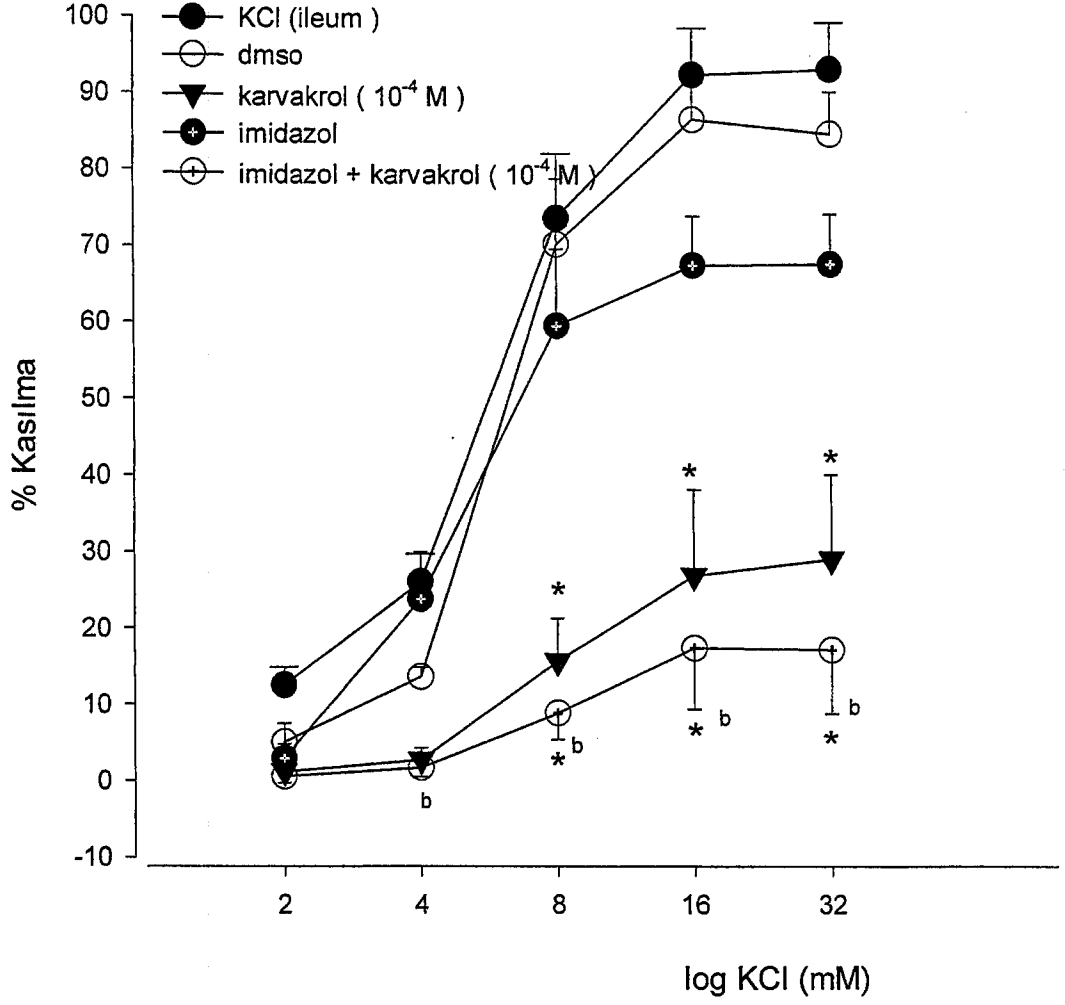


Şekil 3.53. İzole sıçan ileumunda KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).

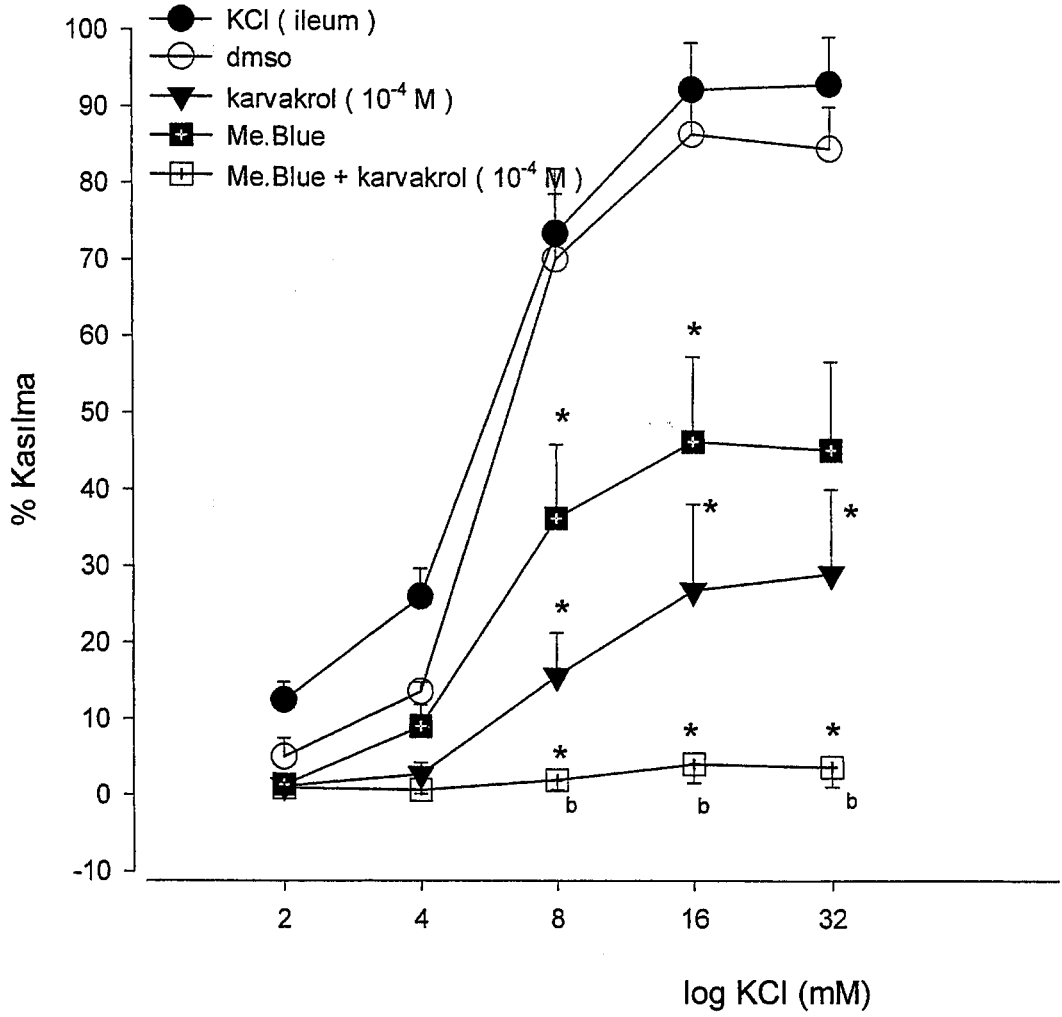




Şekil 3.54. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .  
 (b) NoARG ile NoARG + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı,  $p < 0.05$  (n=7).

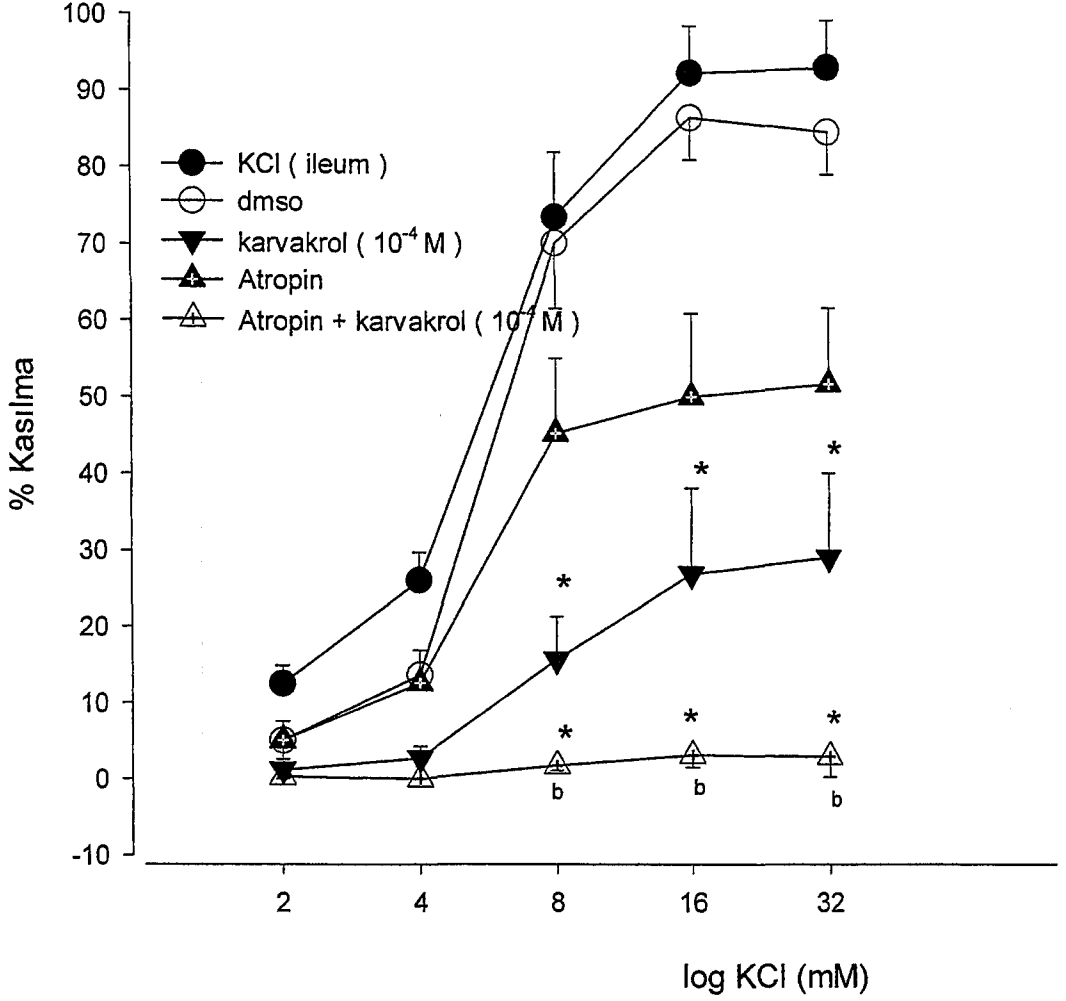


Şekil 3.55. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b)imidazol ile imidazol + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



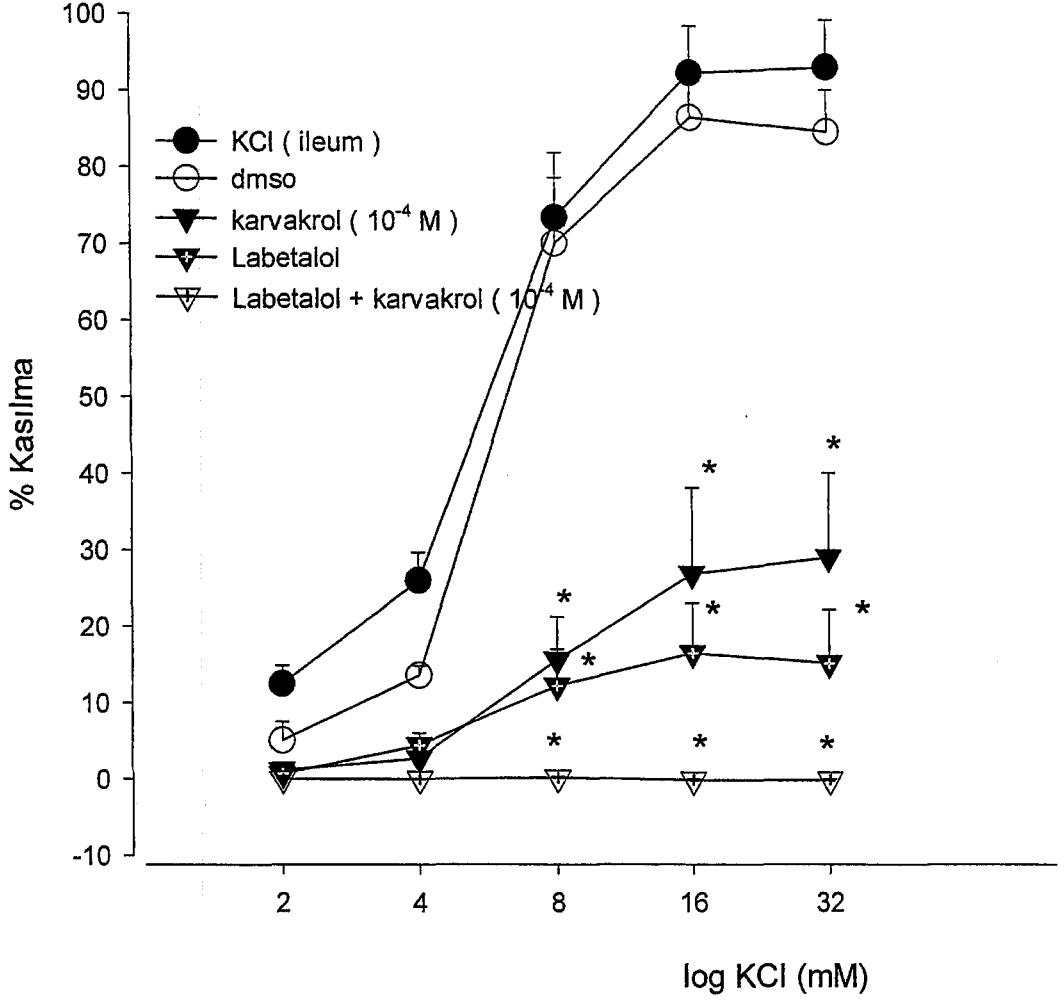
Şekil 3.56. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b)metilen blue ile metilen blue + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

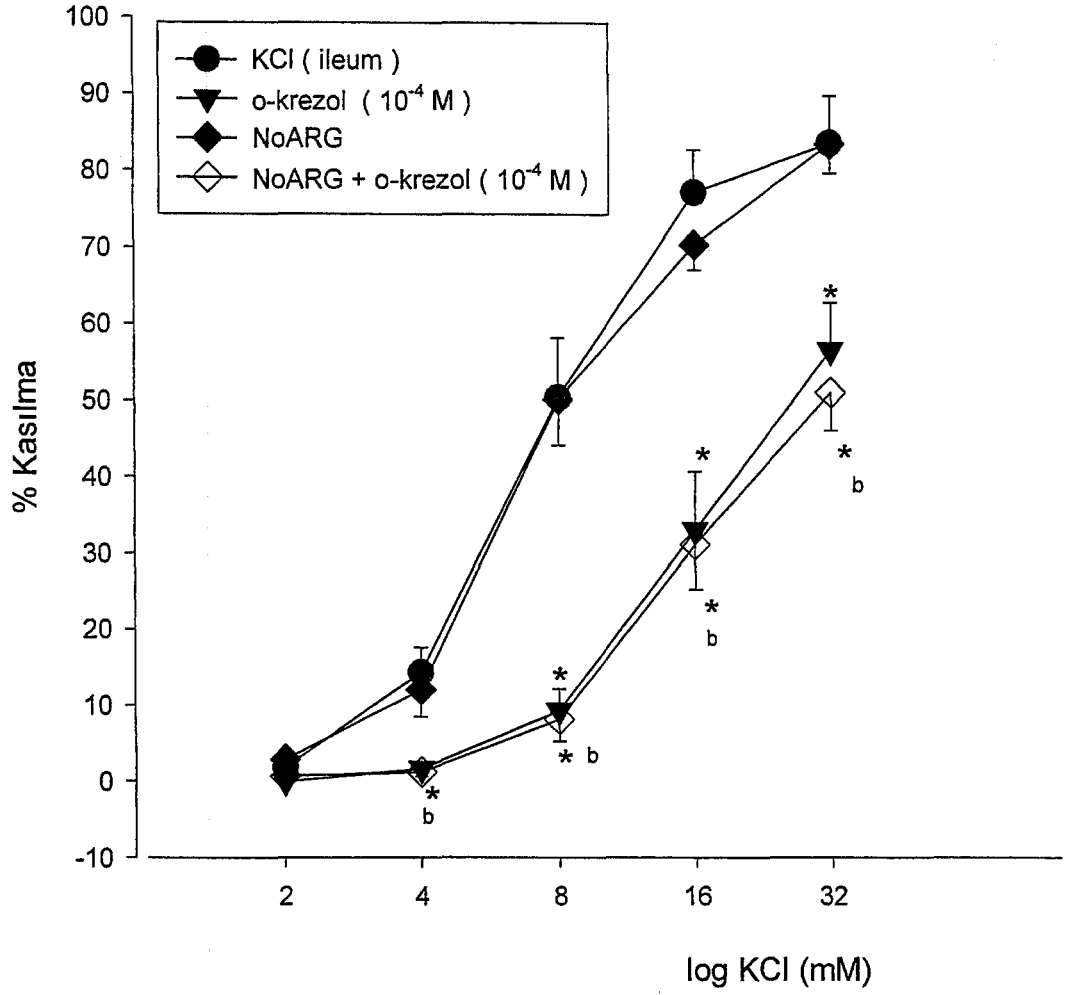


Şekil 3.57. İzole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$ .

(b)atropin ile atropin + karvakrol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).

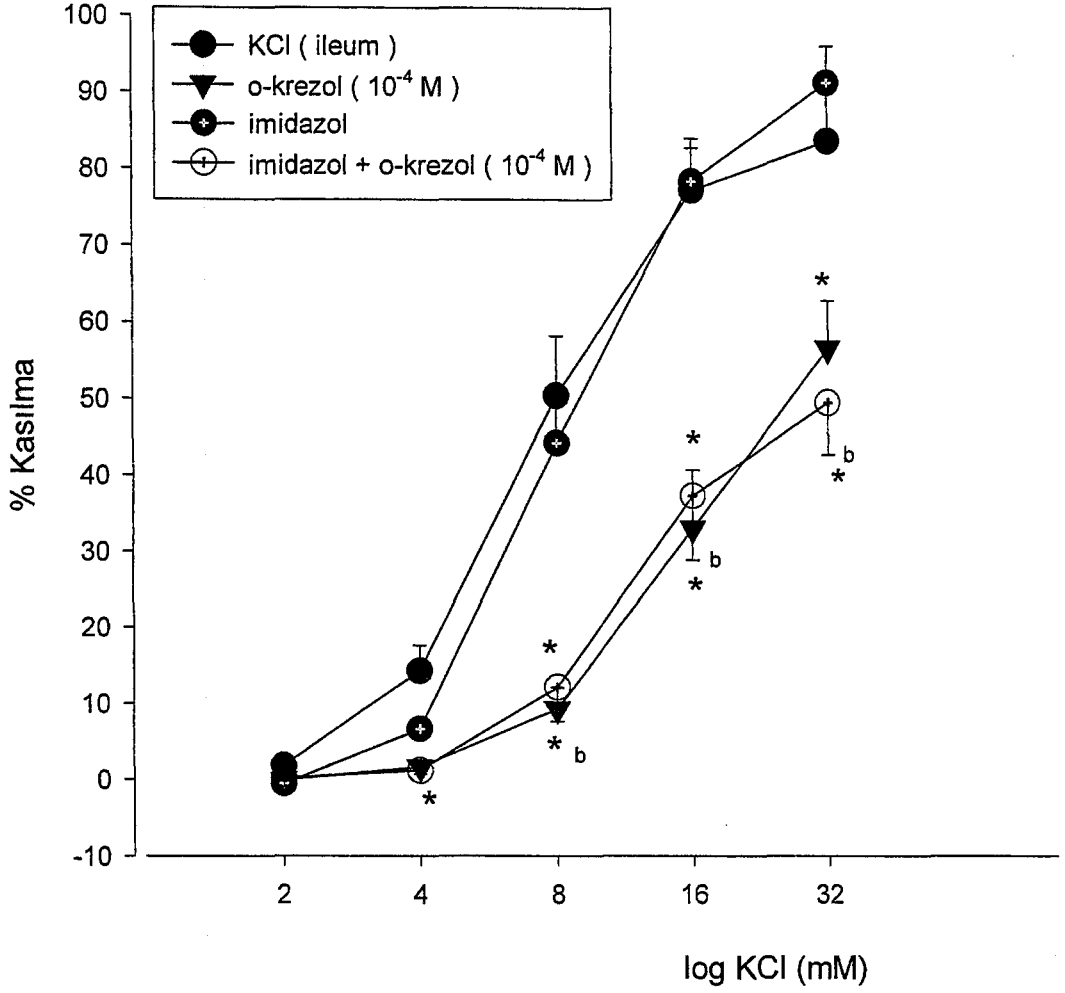


Şekil 3.58. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=7).



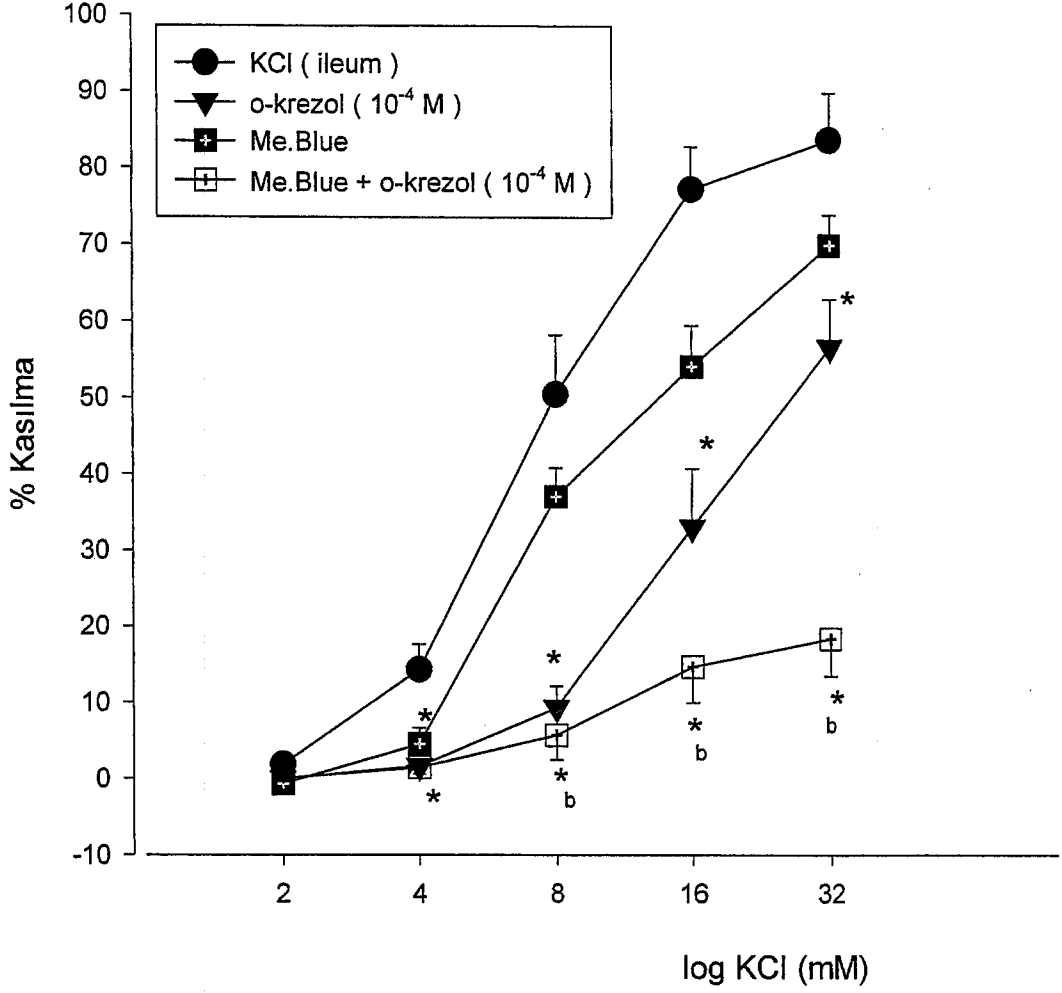
Şekil 3.59. İzole sıçan ileumunda NoARG varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*) p < 0.05.

(b) NoARG ile NoARG + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı, p < 0.05 (n=7).



Şekil 3.60. İzole sıçan ileumunda imidazol varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$

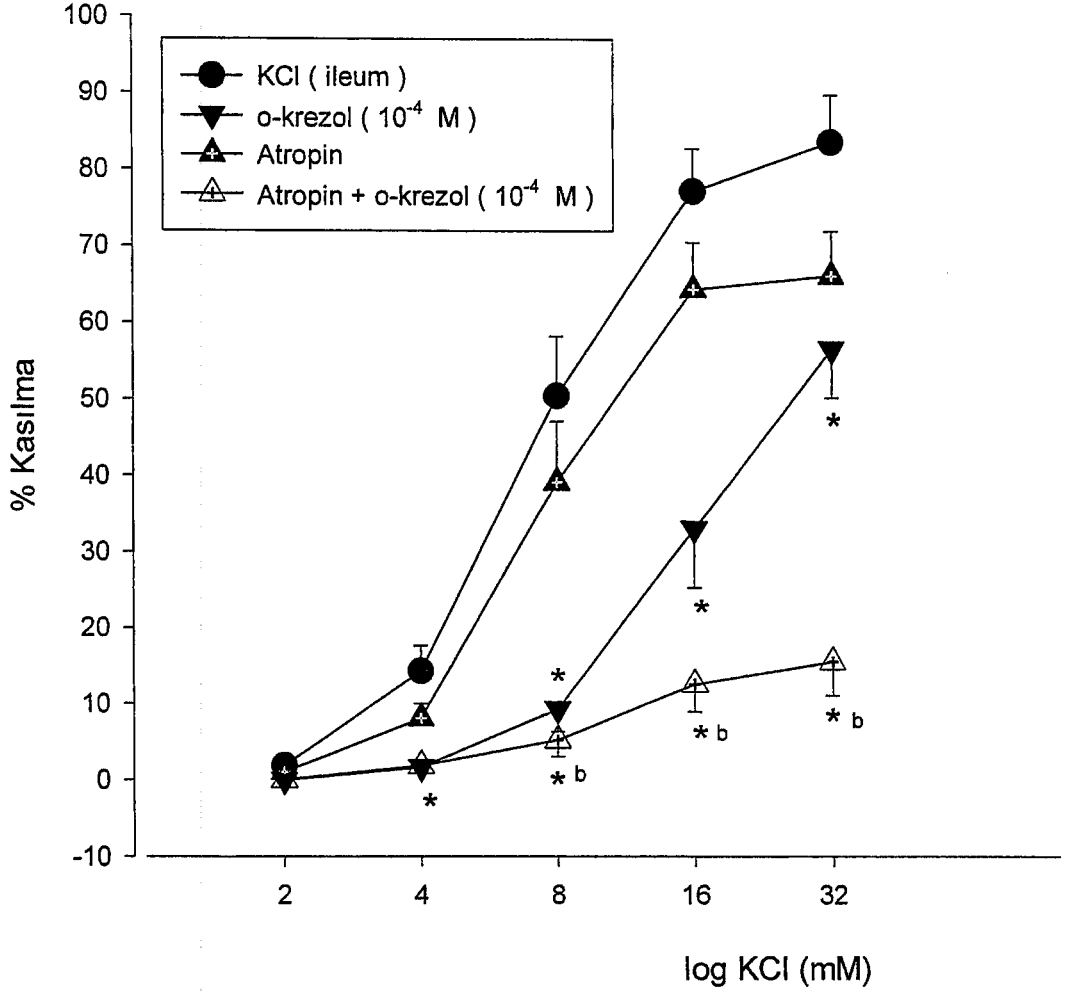
(b) imidazol ile imidazol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı,  $p < 0.05$  ( $n=7$ ).



Şekil 3.61. İzole sıçan ileumunda metilen blue varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*) p < 0.05

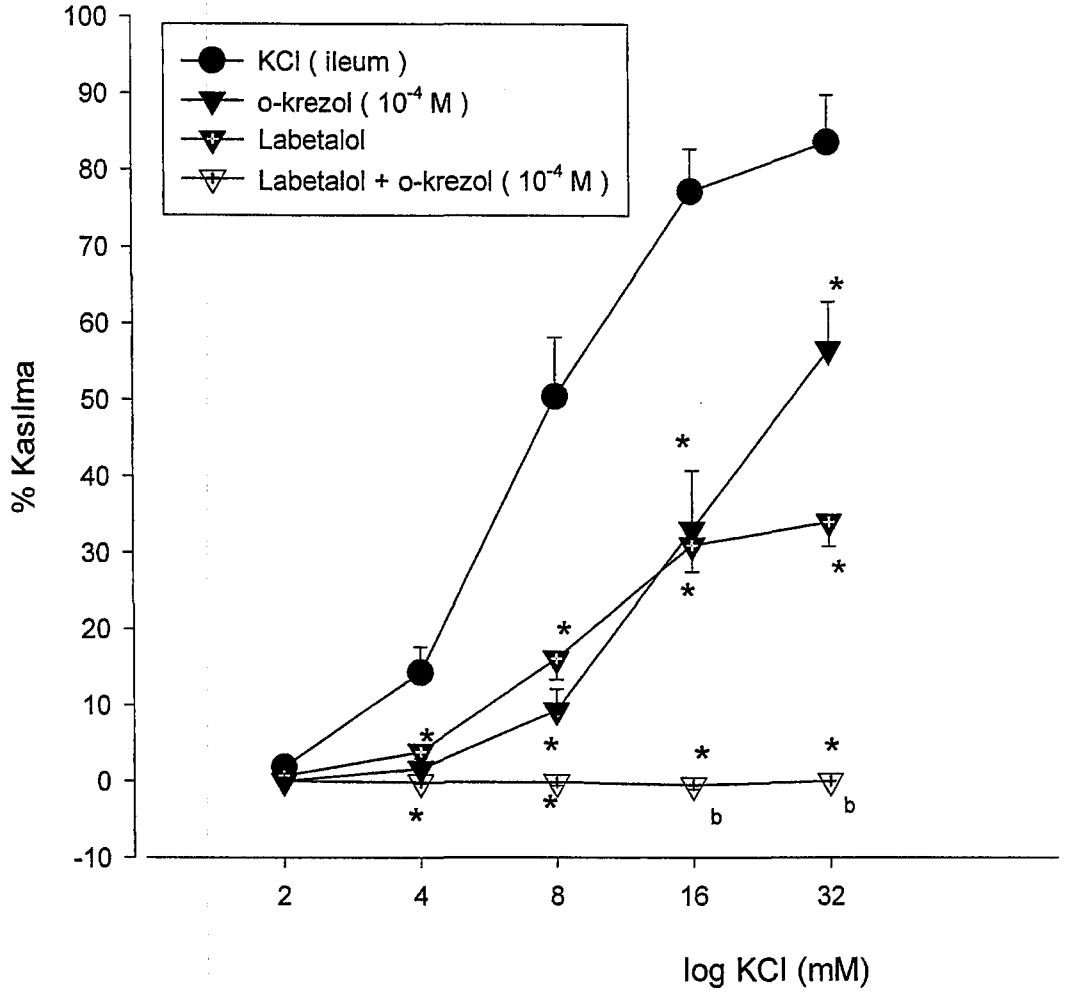
(b)metilen blue ile metilen blue + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı p < 0.05 (n=7).





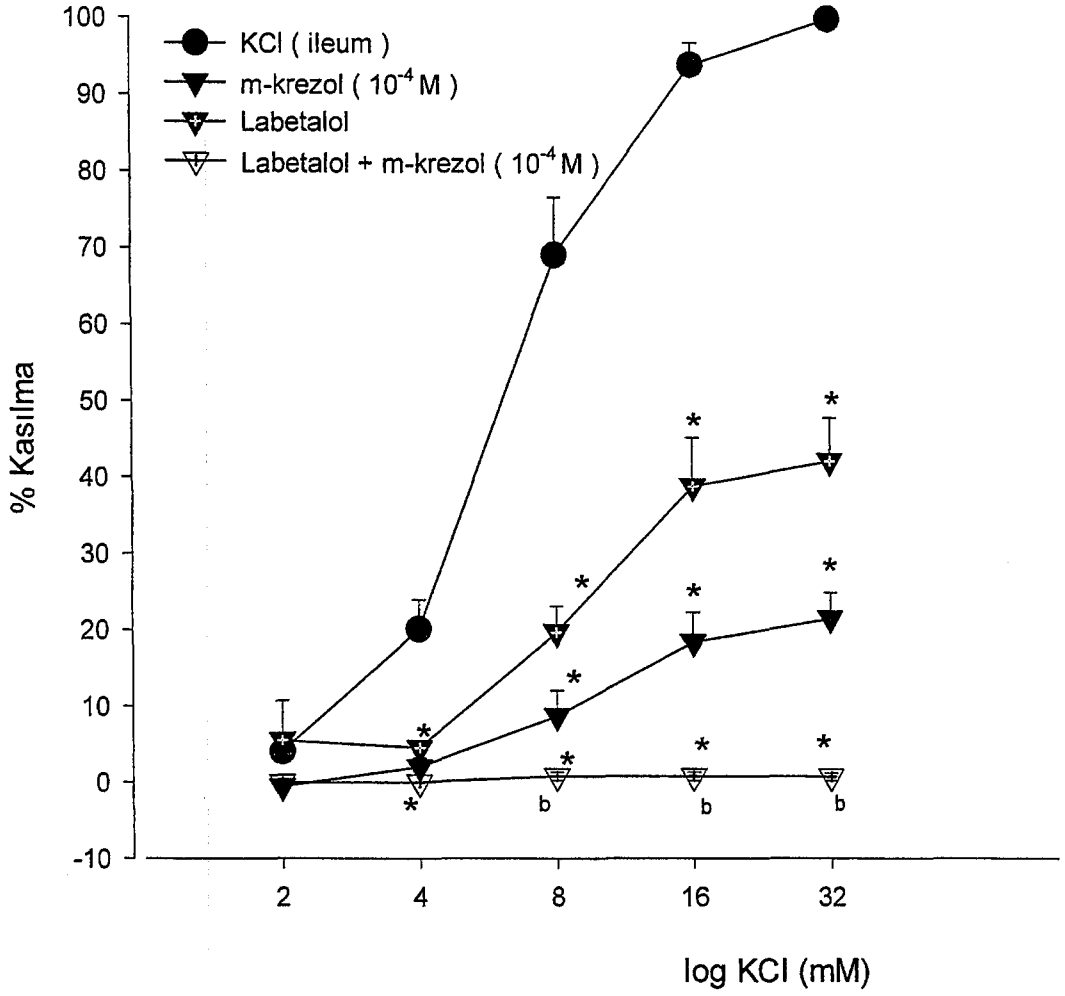
Şekil 3.62. İzole sıçan ileumunda atropin varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*) p < 0.05

(b) atropin ile atropin + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı, p < 0.05 (n=7).

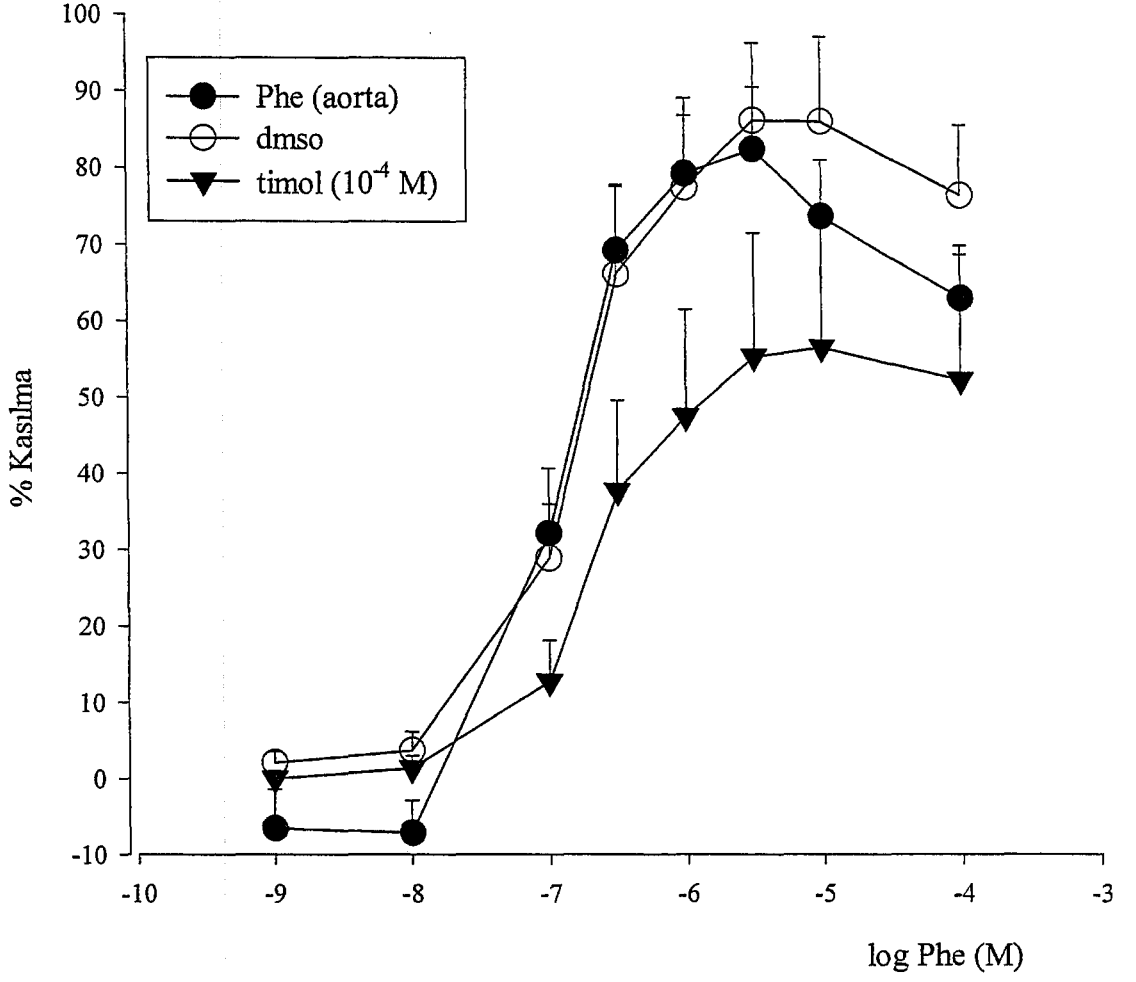


Şekil 3.63. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$

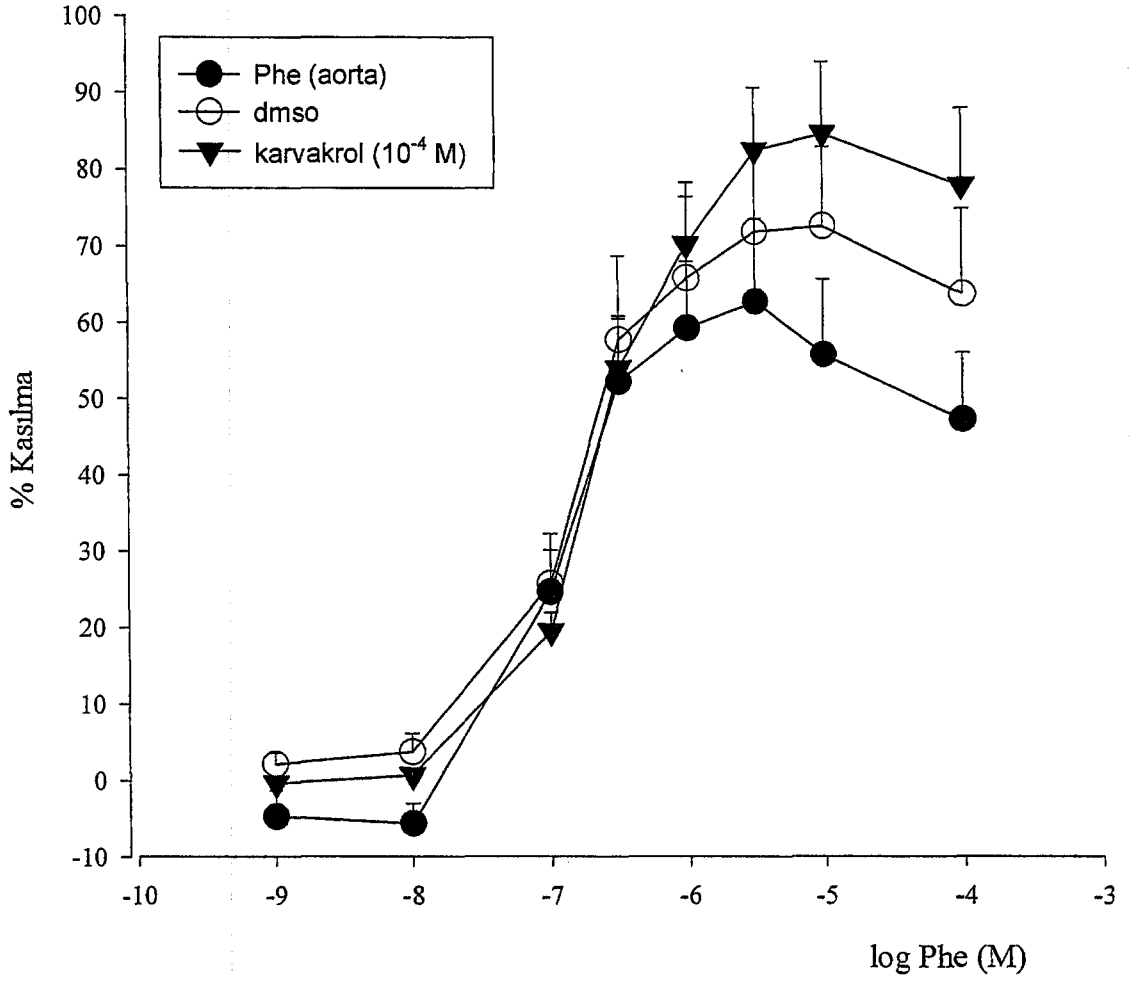
(b) labetalol ile labetalol + orto-krezol arasındaki farklılık anlamlı,  $p < 0.05$  (n=7).



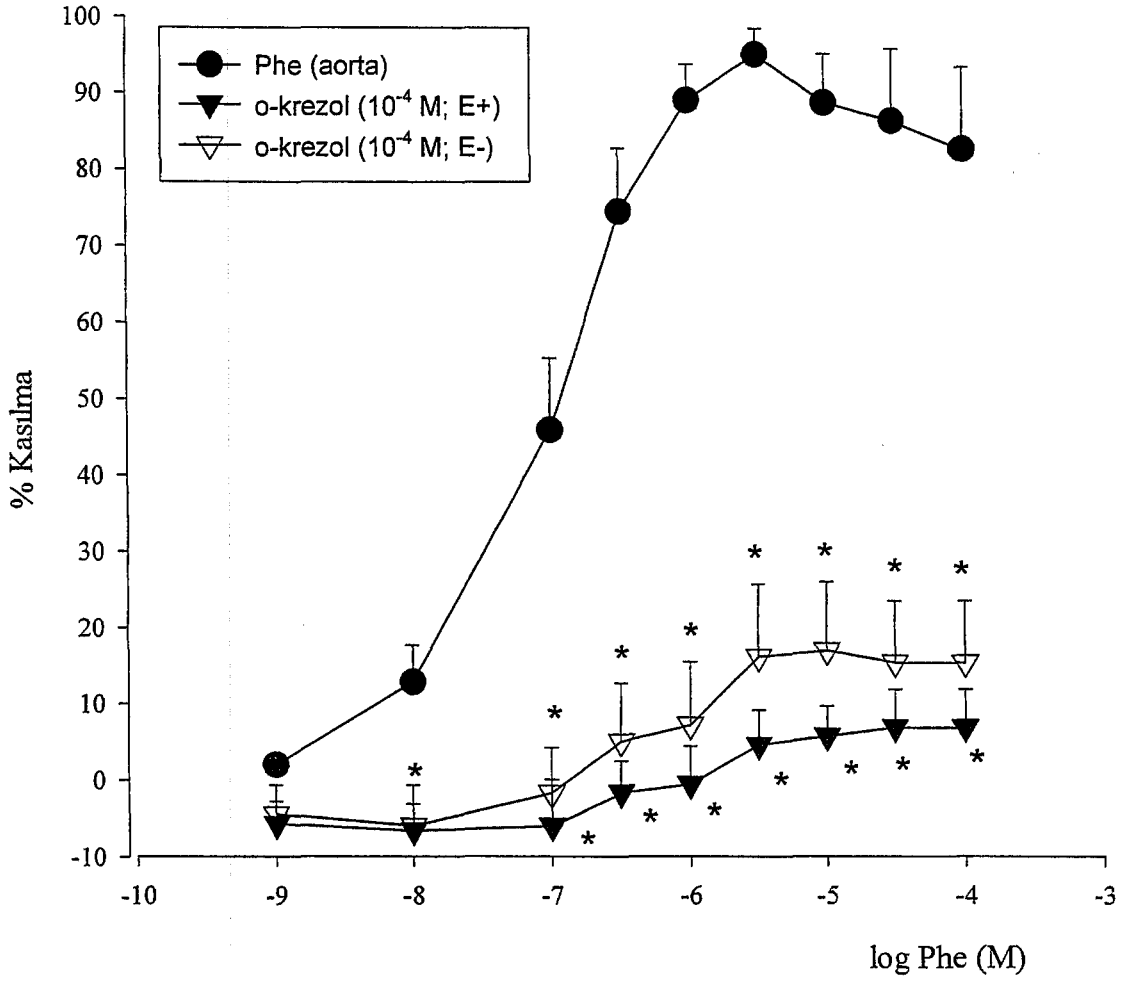
Şekil 3.64. İzole sıçan ileumunda labetalol varlığında KCl yanıtları üzerine meta-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$   
 (b)labetalol ile labetalol + meta-krezol arasındaki farklılık anlamlı  $p < 0.05$  (n=7).



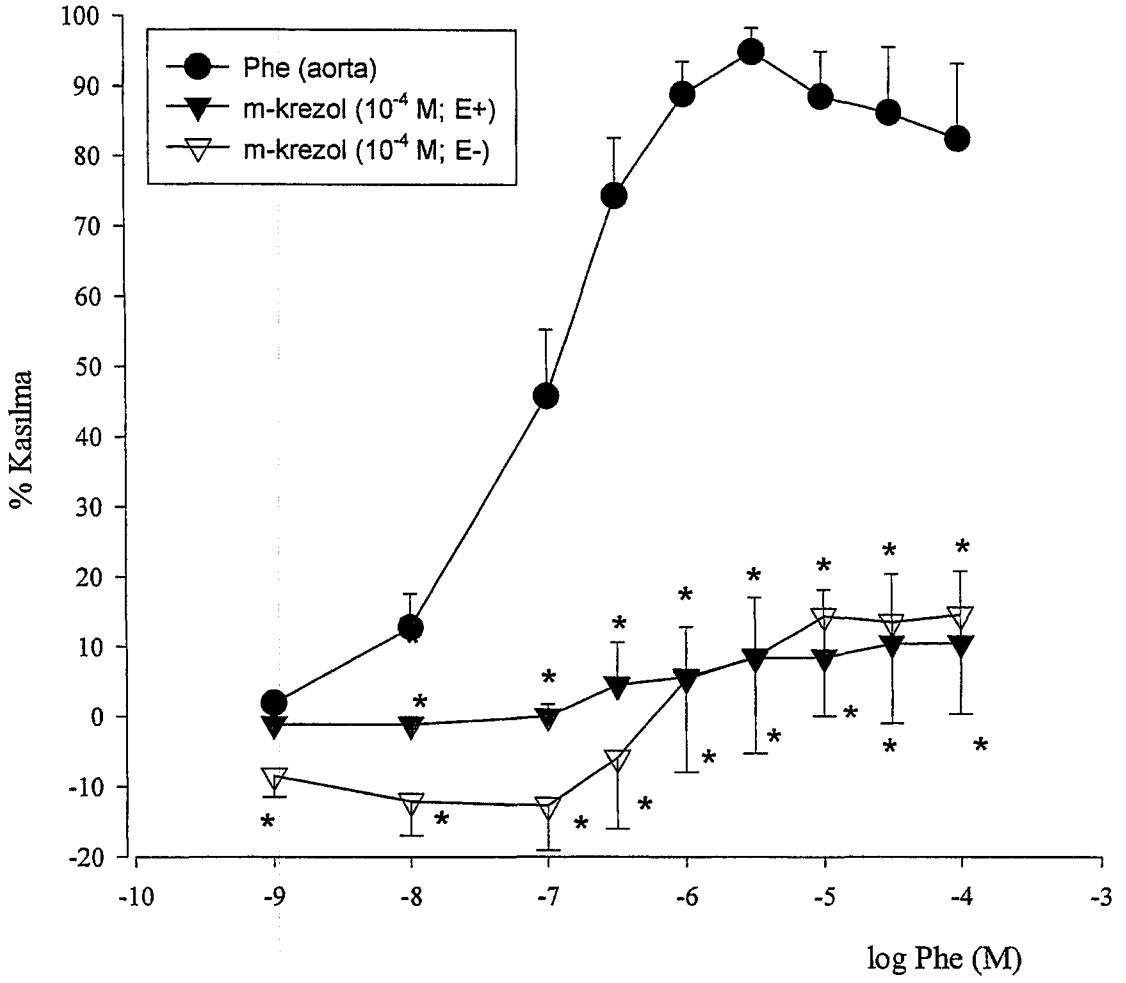
Şekil 3.65. İzole sıçan aortasında (endotelli) Phe yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=5).



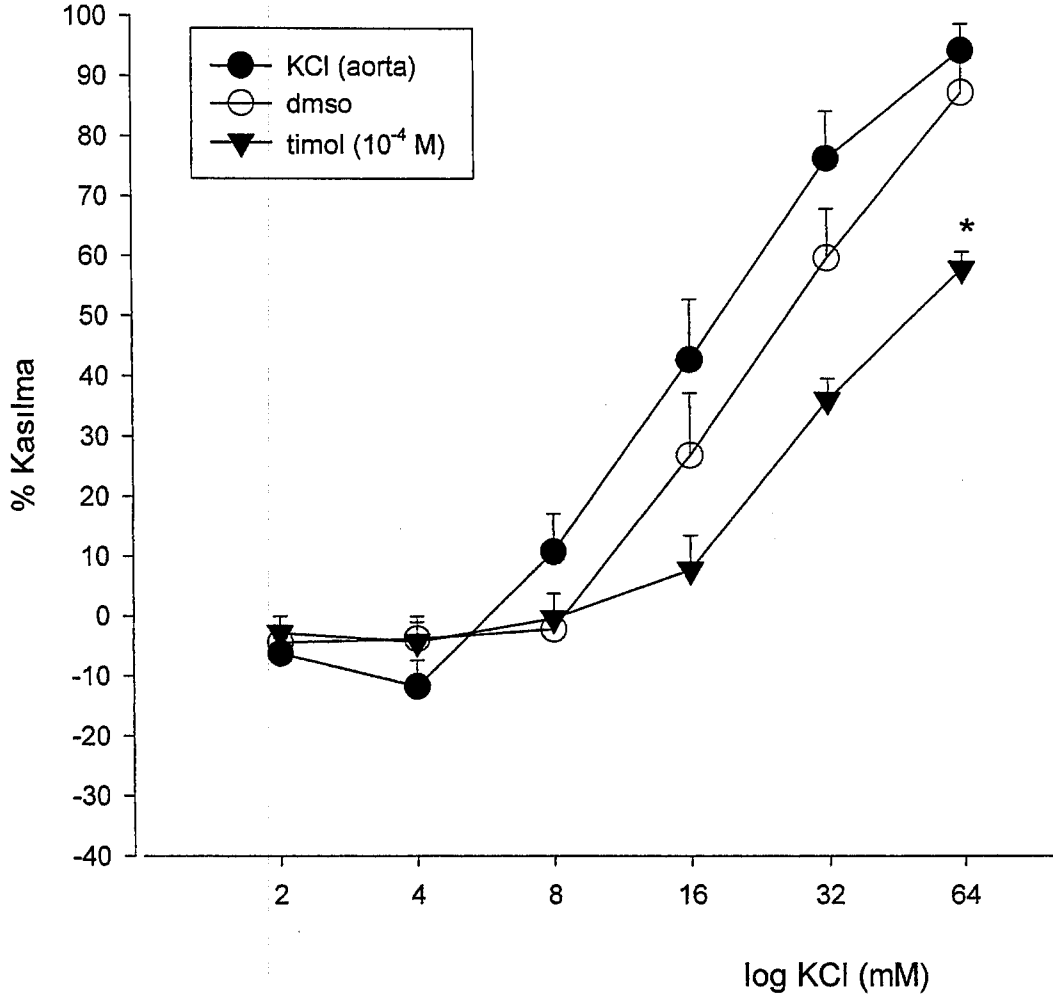
Şekil 3.66. İzole sıçan aortasında (endotelli) Phe yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=5).



Şekil 3.67. İzole sıçan aortasında (endotelli-endotelsiz) Phe yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=5).

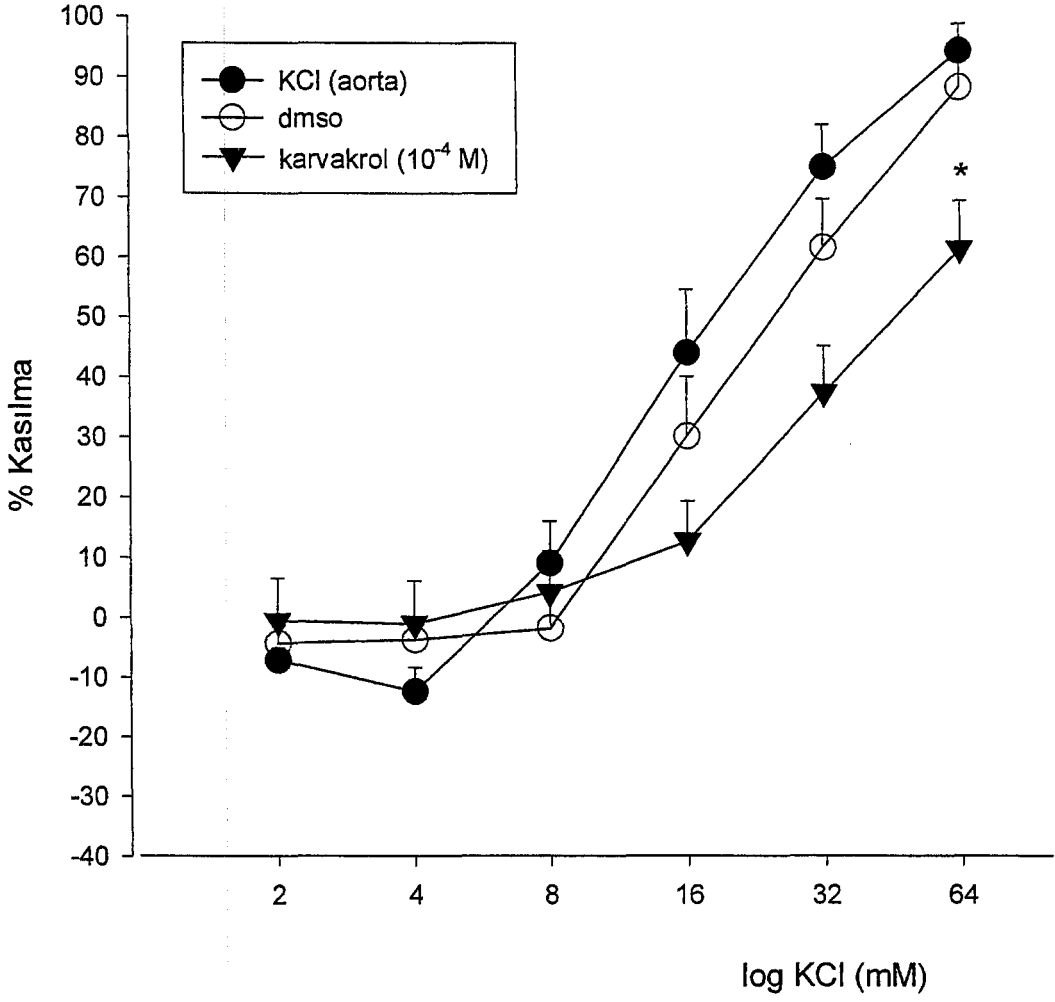


Şekil 3.68. İzole sıçan aortasında (endotelli-endotelsiz) Phe yanıtları üzerine meta-krezol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=5).

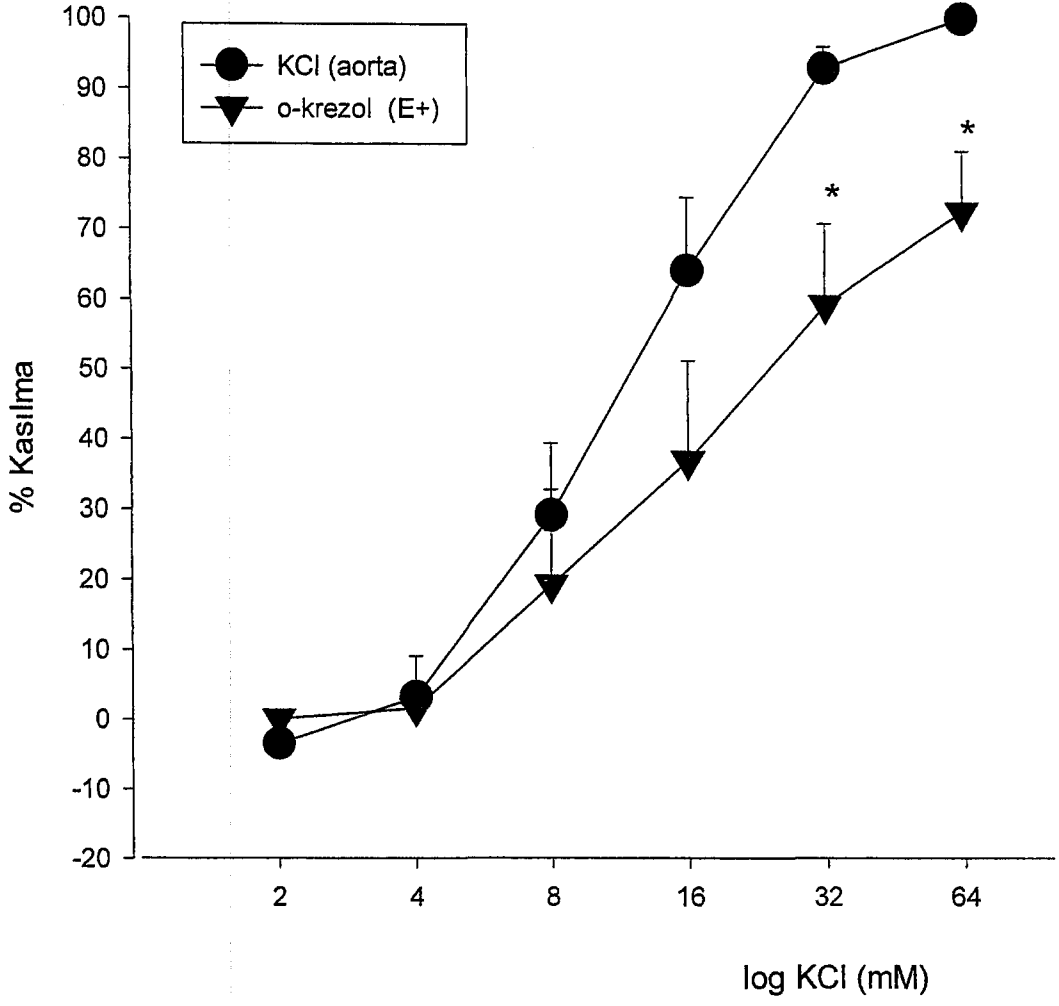


Şekil 3.69. İzole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine timol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=5).

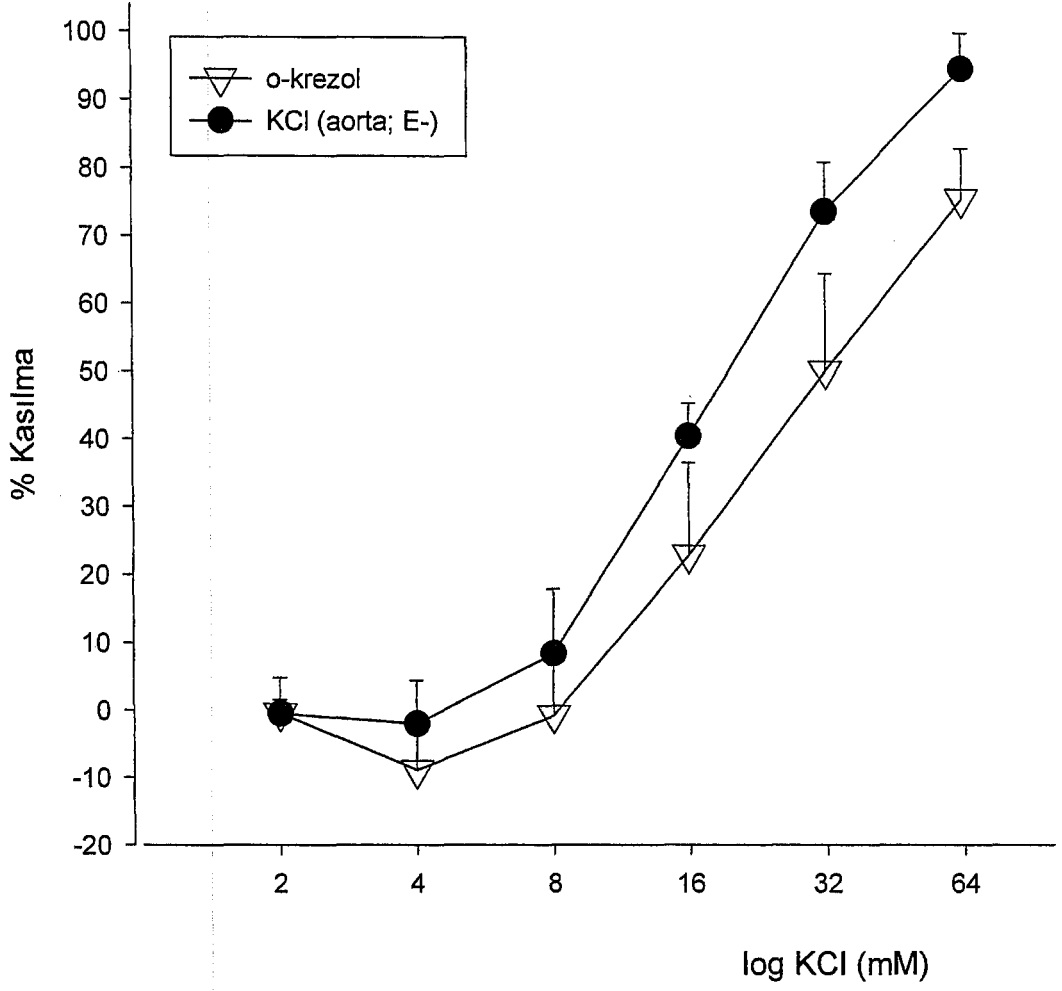




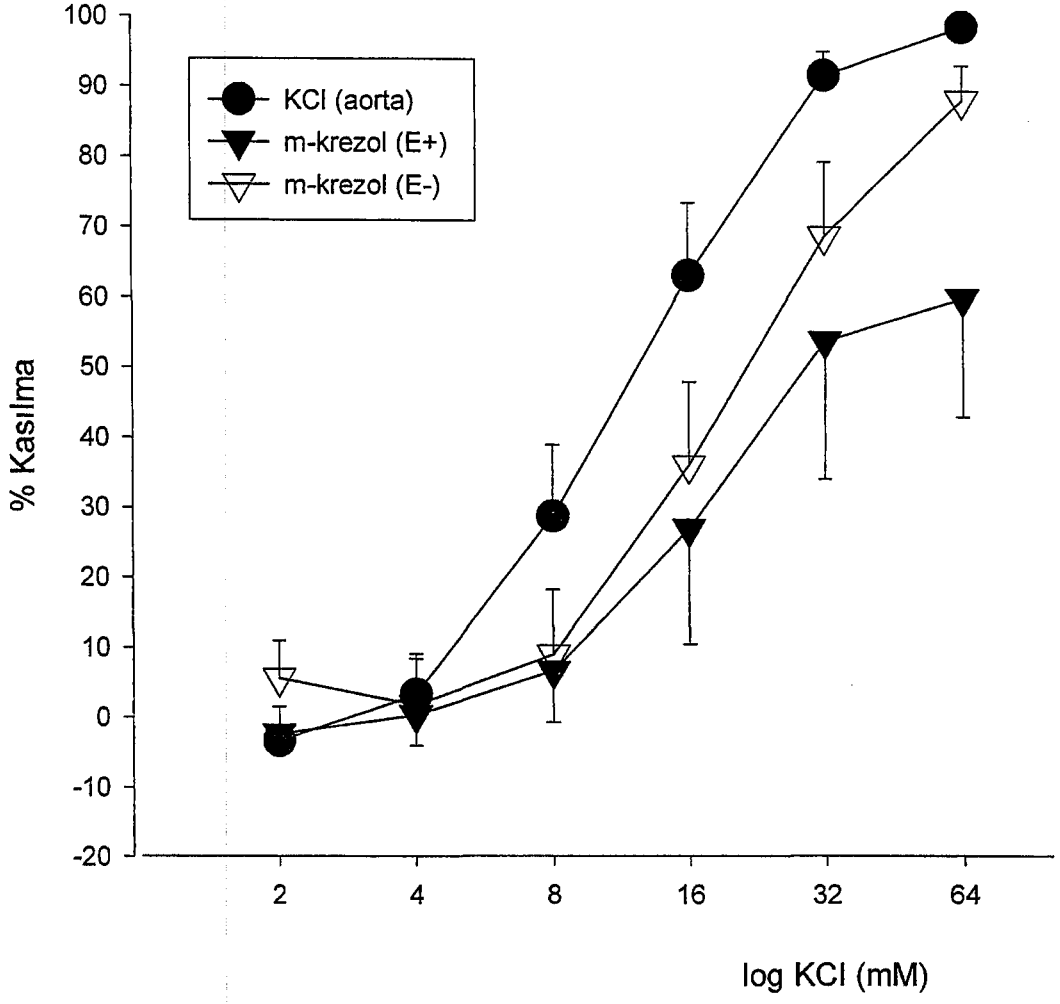
Şekil 3.70. İzole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine karvakrol'un etkisi (\*) p < 0.05 (n=5).



Şekil 3.71. İzole sıçan aortasında (endotelli) KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\*)  
 $p < 0.05$  (n=5).



Şekil 3.72. İzole sıçan aortasında (endotelsiz) KCl yanıtları üzerine orto-krezol'un etkisi (\* $p < 0.05$  (n=5)).



Şekil 3.73. İzole sıçan aortasında (endotelli-endotelsiz) KCl yanıtı üzerine meta-krezol'un etkisi (\*)  $p < 0.05$  (n=5).

**Çizelge 3.1. Karvakrol, timol, orto-krezol ve meta-krezol'un izole sıçan mide fundus, ileum ve aorta deney sonuçları**

*3.1.1. İzole mide fundus-ACh deney sonuçları*

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
fundus karvakrol	-	-	-	-	-	-	-	-
fundus timol	-	-	+	+	+	-	-	-
fundus o-krezol	+	+	+	+	+	+	+	+
fundus m-krezol	-	+	+	+	+	+	+	+

*3.1.2. İzole mide fundus KCl deney sonuçları*

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
fundus karvakrol	-	-	-	-	+	+
fundus timol	-	-	-	-	-	-
fundus o-krezol	+	+	+	-	-	+
fundus m-krezol	+	+	+	+	+	+

*3.1.3. İzole ileum ACh deney sonuçları*

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
ileum karvakrol	-	+	+	+	+	+	+	+
ileum timol	-	-	-	-	-	-	-	-
ileum o-krezol	+	+	+	+	+	+	+	+
ileum m-krezol	+	+	+	-	-	-	-	+

*3.1.4. İzole ileum KCl deney sonuçları*

KCl dozları	2	4	8	16	32mM
ileum karvakrol	-	-	+	+	+
ileum timol	-	-	-	-	+
ileum o-krezol	-	+	+	+	+
ileum m-krezol	-	+	+	+	+

3.1.5. izole aorta Phe deney sonuçları

Phe dozları (M)	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$	$10^{-4}$
aorta karvakrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aorta timol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aorta o-krezol (E <sup>+</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+	+
aorta o-krezol (E <sup>-</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+	+
aorta m-krezol (E <sup>+</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+	+
aorta m-krezol (E <sup>-</sup> )	+	+	+	+	+	+	+	+	+

3.1.6. izole aorta KCl deney sonuçları

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
aorta karvakrol	-	-	-	-	-	+
aorta timol	-	-	-	-	-	+
aorta o-krezol (E <sup>+</sup> )	-	-	-	-	+	+
aorta o-krezol (E <sup>-</sup> )	-	-	-	-	-	-
aorta m-krezol (E <sup>+</sup> )	-	-	-	-	-	-
aorta m-krezol (E <sup>-</sup> )	-	-	-	-	-	-

**Çizelge 3. 2. Karvakrol, Timol, Orto-krezol ve Meta-krezol'un ACh ve KCl Yanıtlarında Organlar Üzerindeki Etkileri**

3.2.1. Karvakrol'un ACh/Phe yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$ M	
fundus karvakrol	-	-	-	-	-	-	-	-	
ileum karvakrol	-	+	+	+	+	+	+	+	
Phe dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$	$10^{-4}$ M
aorta karvakrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

3.2.2. Karvakrol'un KCl yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
fundus karvakrol	-	-	-	-	+	+
ileum karvakrol	-	-	+	+	+	+
aorta karvakrol	-	-	-	-	-	+

3. 2. 3. *Timol'un ACh/Phe yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi*

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$ M
fundus timol	-	-	+	+	+	-	-	-
ileum timol	-	-	-	-	-	-	-	-
Phe dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$ $10^{-4}$ M
aorta timol	-	-	-	-	-	-	-	-

3. 2. 4. *Timol'ün KCl yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi*

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
fundus timol	-	-	-	-	-	-
ileum timol	-	-	-	-	+	-
aorta timol	-	-	-	-	-	+

3. 2. 5. *Orto-krezol'un ACh/Phe yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi*

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$ M
fundus o-krezol	+	+	+	+	+	+	+	+
ileum o-krezol	+	+	+	+	+	+	+	+
Phe dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$ $10^{-4}$ M
aorta o-krezol (E <sup>+</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+
aorta o-krezol (E <sup>-</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+

3. 2. 6. *Orto-krezol'un KCl yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi*

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
fundus o-krezol	+	+	+	-	-	+
ileum o-krezol	-	+	+	+	+	-
aorta o-krezol (E <sup>+</sup> )	-	-	-	-	+	+
aorta o-krezol (E <sup>-</sup> )	-	-	-	-	-	-

3. 2. 7. Meta-krezol'un ACh/Phe yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
fundus m-krezol	-	+	+	+	+	+	+	+
ileum m-krezol	+	+	+	-	-	-	-	+
Phe dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$ $10^{-4}M$
aorta m-krezol (E <sup>+</sup> )	-	+	+	+	+	+	+	+
aorta m-krezol (E <sup>-</sup> )	+	+	+	+	+	+	+	+

3. 2. 8. Meta-krezol'un KCl yanıtlarında organlar üzerindeki etkisi

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
fundus m-krezol	+	+	+	+	+	+
ileum m-krezol	-	+	+	+	+	
aorta m-krezol (E <sup>+</sup> )	-	-	-	-	-	-
aorta m-krezol (E <sup>-</sup> )	-	-	-	-	-	-

**Çizelge 3. 3. Test maddelerinin ( $10^{-4}M$ ) (karvakrol, timol, orto krezol ve meta krezol) antagonistler ( $10^{-5}M$ ) (No-ARG, imidazol, metilen blue, atropin, labetalol ) varlığında ACh ve KCl yanıtlarına etkileri**

3. 3. 1. Fundus ACh deney sonuçları

**Karvakrol**

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
No-ARG	-	-	-	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	-	-	-	-
Atropin	-	-	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-	-	-

**Timol**

ACh dozları	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
No-ARG	-	-	-	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	-	-	-	-
Atropin	-	-	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-	-	-



**O-krezol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4} M$
No-ARG	+	+	+	+	+	+	+	+
İmidazol	+	+	+	+	+	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	-	-	-	-
Atropin			uygulanmadı					
Labetalol	+	+	+	+	+	+	+	-

**M-krezol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4} M$
Labetalol	-	-	-	-	-	+	+	+

**3. 3. 2. Fundus KCl deney sonuçları****Karvakrol**

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
No-ARG	-	-	-	-	+	+
İmidazol	-	-	-	+	+	+
Metilen blue	-	-	-	-	+	+
Atropin	-	-	+	+	+	+
Labetalol	-	-	-	-	-	+

**Timol**

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
No-ARG	-	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	-	-
Atropin	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-

**O-krezol**

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
No-ARG	-	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	+	+
Atropin	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-

**M-krezol**

KCl dozları	2	4	8	16	32	64mM
Labetalol	-	-	-	+	+	-

**3. 3. 3. İleum ACh deney sonuçları****Karvakrol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
No-ARG	-	-	-	-	+	+	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	-	-	-	-
Atropin	-	-	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-	-	-

**Timol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
No-ARG	-	-	-	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-	-	-	+
Metilen blue	-	-	-	-	-	+	+	+
Atropin	-	-	-	-	-	-	-	-
Labetalol	-	-	-	-	-	-	-	-

**O-krezol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
No-ARG	+	+	+	+	+	+	+	-
İmidazol	+	+	+	+	+	+	+	-
Metilen blue	+	+	-	-	-	+	-	-
Atropin			uygulanmadı					
Labetalol	+	+	+	+	+	+	+	+

**M-krezol**

<i>ACh dozları</i>	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}M$
Labetalol	-	-	-	-	-	+	+	+

### 3. 3. 4. İleum KCl deney sonuçları

#### Karvakrol

KCl dozları	2	4	8	16	32mM
No-ARG	-	+	+	+	+
İmidazol	-	+	+	+	+
Metilen blue	-	-	+	+	+
Atropin	-	-	+	+	+
Labetalol	-	-	-	-	-

#### Timol

KCl dozları	2	4	8	16	32mM
No-ARG	-	-	-	-	-
İmidazol	-	-	-	-	-
Metilen blue	-	-	-	-	+
Atropin	-	-	-	+	+
Labetalol	-	-	-	-	-

#### O-krezol

KCl dozları	2	4	8	16	32mM
No-ARG	-	+	+	+	+
İmidazol	-	-	+	+	+
Metilen blue	-	-	+	+	+
Atropin	-	-	+	+	+
Labetalol	-	-	-	+	+

#### M-krezol

KCl dozları	2	4	8	16	32mM
Labetalol	-	-	+	+	+

#### NOTLAR:

\* Meta-krezol deneylerinde antagonist olarak sadece labetalol uygulandı.

\*\* ileum KCl deneylerinde 64 mM KCl uygulanmadı

Kısaltmalar: (-) Etkili (+) Etkisiz

O-krezol: orto-krezol

M-krezol: meta-krezol

#### 4. TARTIŞMA

Karvakrol ve timol taşıdığı izopropil grubu ve su ile etkileşen tek grubun bir adet hidroksil ile sınırlı olması nedeniyle yeterince yağda çözünmemiş, bu nedenle deneylerimizde çözücü olarak dimetilsulfoksit (dmsö) kullanılmak zorunda kalınmıştır. Standard kastırıcı olarak KCl, fenilefrin ya da asetilkolinin kullanıldığı deneylerde bu nedenle varyans analizi sonrası çoklu karşılaştırmalarda kontrol grubu olarak dmsö grupları kullanılmıştır. Orto- ve meta-krezol gruplarında ise dmsö kullanılma zorunluluğu olmamıştır.

Test edilen o- ve m-krezoller ile timol ve karvakrol arasında ilk göze batan farklılıklar, deney sonuçlarının istatistiksel hesaplamaları yapılmadan bu çözünürlük farklılığı olmuş ve farmakolojik etki açısından da farklılıkların olabileceği varsayılmıştır. Hidroksil grubunun rolüne ilişkin daha önce yayınlanan bilgiler olmakla birlikte (Aydın ve ark., 2003; Ultee ve ark., 2002) sadece 4 ve/veya 5nci konumdaki izopropil grubunun bulunmasının ne ölçüde farklılık yapabileceğine ilişkin verilere teorik olarak erişmek için yeterli literatür verileri yoktu ve bu konudaki bilgi deneysel verilerin alınması ve hesaplanması sonucunda gelmiştir.

Deneylerimizden elde edilen verilerin istatistiksel hesaplama ve veri analizi sonucunda izole sıçan mide fundus'da ACh kasılmaları üzerinde en fazla inhibitör etkili olan maddenin o-krezol, etkisi en az (etkisiz) olan maddenin ise karvakrol olduğu anlaşılmıştır. Etki, sırasıyla: o-krezol, m-krezol, timol ve karvakrole aittir. KCl kasılmaları üzerine ise etki sırasıyla: m-krezol, o-krezol, karvakrol ve timol(etkisiz)'e aittir. Dolayısıyla, molekül yapısında izopropil grubunun bulunması izole mide fundus ACh ve KCl kasılmaları üzerindeki farmakolojik etki ile ters orantılıdır (Çizelge 3.1.)

KCl ile mide fundusda oluşturulan kasılmalarda karvakrolun timole göre daha fazla etkili olmasının, karvakrolun birden fazla spesifik etki yöreni ile etkileşmesinden ileri geldiği düşünülmektedir. Nitekim mide fundus gevşemelerinde birçok mekanizma arasında, nitrik oksit, ATP ve VIP gibi non adrenerjik non kolinerjik mekanizmalar bulunmaktadır (Mule ve Serio, 2003).

İzole sıçan ileumu üzerinde ACh ile oluşturulan kasılmalarda en fazla inhibitör etkili olan molekül o-krezol, daha sonra karvakrol, m-krezol ve en az etkili (etkisiz) olan molekülün timol olduğu görülmektedir (Şekil 3.32, 3.37, 3.42, 3.46). Bu verilere göre, izole sıçan ileumu üzerinde orto konumlu OH grubu varlığı ile inhibitör etki doğru orantılıdır. OH grubunun pozisyonu meta konumuna kaydığı zaman etkide azalma görülmektedir. İzopropil grubu taşımaya rağmen timolun en düşük etkili (etkisiz) molekül olması, ileum üzerinde OH grubunun pozisyonunun etkide belirleyici rol oynadığı sonucuna ulaşılmaktadır.

Fenil halkası üzerinde hidroksil grubunun farmakolojik etkilerdeki rolüne ilişkin veriler yeni değildir ve özellikle orto konumdaki OH grubunun etkide önemli artışa neden olduğu daha önce bildirilmiştir (Aydın ve ark. 2003). Öte yandan ileumda KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde orto- ve meta-krezol en etkili inhibitörler olarak timol ise en az etkili madde olarak görülmektedir. Dolayısıyla ileumda KCl ile oluşturulan kasılmalarda test edilen maddelerden izopropil grubu taşımayan bileşiklerin (o-,m-krezol) daha fazla inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.1).

Aorta da ise timol ve karvakrol'ün Phe yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye yol açmadığı, KCl ile oluşan kasılmalar üzerinde sadece 64 mM üzerinde inhibitör etkili olduğu bulunmuştur (Şekil 3.65, 3.69, 3.66, 3.70)(Çizelge 3.1). Phe kasılmalarında orto- ve meta-krezol'ün aorta üzerinde son derece etkili olduğu gözlenmiştir. Molekül yapısında izopropil grubunun varlığı ile aorta üzerinde etki arasında ters orantının var olduğu sonucuna varılmıştır. Aortada KCl kasılmaları üzerine m-krezol'ün istatistiksel olarak etkisiz olması (Çizelge 3.1) meta krezol'ün inhibitör etkisini, iyon kanallarına kıyasla da fazla adrenerjik reseptörler aracılığı ile gösterdiği söylenebilir, ayrıca krezol bileşiklerinin KCl kasılmaları üzerine etkilerinin endotel varlığında daha fazla olması bu bileşiklerin endotelli aortada NO aracılığı ile bir inhibisyon yaptığını göstermektedir (Şekil 3.71,3.73).

KCl ile oluşan kasılmalarda membran depolarizasyonu ve depolarizasyonu takiben intraselüler kalsiyum artışının kasılmada önemli rol oynadığı

bilinmektedir (Somlyo ve somlyo 1968). Timolun etki mekanizmasında GABA gibi spesifik reseptörler (Priestley ve ark., 2003), ve ayrıca kalsiyum kanalları (Magyar ve ark. 2002; Magyar ve ark., 2004) olduğu bildirilmiştir. Karvakrol ve timole benzer yapıya sahip olan ve klinikte bugün kullanımı olan propofolun, L- ve T-tip kalsiyum kanalları üzerinde (Martella ve ark., 2005, Joksovic ve ark., 2005) etkili olmasının yanısıra potasyum kanalları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Ying ve ark., 2005).

Karvakrolun etkisi için spesifik olarak analjezik etki (Aydın ve ark. 1996a; Aydın ve Beis, 2005) ve kalsiyum kanalları ile etkileştiği (Magyar ve ark. 2004) bildirilmiştir.

Test maddelerinden; karvakrol'ün ileumda (ACh ve KCl kasılmalarında), timol'ün mide fundusda (ACh kasılmalarında) etkilerinin en fazla olması, OH grubunun konumuna göre etkinin organa spesifik olabileceğini gösteriyor (Çizelge 3.2).

Orto-krezol'ün inhibitör etkisinin NoARG varlığında mide fundus (ACh kasılmaları) ve ileumda (ACh ve KCl) artmış olması o-krezolün NOS enzimleriyle etkileştiğini düşündürmektedir (Şekil 3.10, 3.42). o-krezol ile nitrejik sistemin etkileştiğine ilişkin ilk bilgiler, bilgilerimiz ışığında ilk kez çalışmalarımızda gösterilmiş bulunmaktadır. Karvakrolün izole ileumdaki etkisinde de NoARG ile etkileşmiş olması, aynı mekanizmanın karvakrol için de geçerli olduğunu düşündürmektedir. Fakat damar çalışmalarında karvakrolün etkili bulunmaması, ya damarlarda olmayan ama ileumda bulunan çok spesifik bir nitrejik sistem ile karvakrol etkileşmesi olduğunu ya da karvakrolün birden fazla etki yöresiyle etkileştiği olasılıklarını düşündürmektedir (Çizelge 3.3).

Bulgularda farkedilen önemli bir nokta da, orto krezol'ün metilen mavisi varlığında ACh kasılmaları üzerine mide fundus ve ileum'da genelde etkisiz olduğu gözlenirken, KCl kasılmalarında daha fazla etkili olduğu görülmektedir. Bu bulgu bize orto krezol'ün guanil siklaz aracılığı ile meydana getirdiği inhibitör etkinin iyon kanalları aracılığı ile daha fazla olduğunu düşündürebilir (şekil 3.11, 3.28, 3.44 ve 3.61) (Çizelge 3.3).

Phe kasılmalarında, aorta da endoteli sıyrılmış ve endoteli sağlam damar preparatları ile yapılan deneylerde orto- ve meta-krezol moleküllerinin önemli bir farklılık göstermemesi (Çizelge 3.1), bu moleküllerin etkilerinin bilinen nitrojenik sistemle sınırlı olmadığını, bir adet OH grubu taşımalarına rağmen birden fazla etki yöresi ile etkileştiklerini göstermektedir. KCl kasılmalarında ise endotel varlığında damarlardaki inhibitör etkinin endotelsiz damarlara göre daha fazla olması, iyon kanalları aracılığı ile olan etkilerde nitrojenik mekanizmanın rol aldığını göstermektedir (Şekil 3.71,3.73).

Test edilen moleküllerin yağda kolayca eriyebilirlik özellikleri de gözönüne alınarak, etki yörelerinin hem hücre membranı hem de hücre içinde birden fazla farklı etki yöresi olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alam, K., Nagi, M. N., Badary, O. A., Al-Shabanah, O. A., Al-Rikabi, A.C., Al-Bekairi, A. M.: The protective action of thymol against tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Pharmacol. Res.* **40**:159-163, 1999.
- Anderson, R. C., Anderson, J. H.: Respiratory toxicity of fabric softener emissions. *J. Toxicol. Environ. Health Pt A*, **60**:121-136, 2000.
- Aydın, S., Aral, E., Aydın, Y., Öztürk, Y., Başer, K. H. C.: Kekik (*Origanum onites* L.) Uçucu Yağının Mast Hücreleri Degranülasyonunu İnhibe Edici Etkisi. XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresinde poster bildiri, 2-7 Kasım 1997 Tekirova-Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı, s.81. 1997.
- Aydın, S., Arslan, L., Öztürk, Y., Başer K.H.C.: *Origanum onites* L. (İzmir kekiği) nin uçucu yağının analjezik etkisi (X. Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı ,20-22 Mayıs 1993, İzmir), X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, s.43.1993c.
- Aydın, S., Başer K. H. C., Öztürk, Y.,: The chemistry and pharmacology of *origanum* (kekik) Water. Proceedings Of the 27th International Symposium on Essential oils. *Allured Publ.* P.52-60. 1996a.
- Aydın, S., Beis, R. : Karvakrol Yüzdesi Farklı *Origanum Onites L.* Uçucu Yağının Analjezik Etkisi 18. *Ulusal Farmakoloji Kongresi*, 28 Eylül - 1 Ekim 2005, İzmir.
- Aydın, S., Beis, R., Can, O. D.: Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2-nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: Evidence for the of importance of the 2-(o-substituted phenyl) group. *Pharmazie*, **58**: 405-408, 2003.
- Aydın, S., Öztürk, Y., Başer K. H. C.: *Origanum onites* L. (İzmir kekiği) nin uçucu ve uçucu olmayan fraksiyonlarının barbitürat uyku zamanı üzerine etkisi ve akut letal toksisitesi (X. Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı ,20-22 Mayıs 1993, İzmir), X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, s.44 1993b.



- Aydın, S., Öztürk, Y., Başer K. H. C.: *Origanum onites* L. (İzmir kekiği) nin uçucu yağının kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi (X. Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı ,20-22 Mayıs 1993, İzmir), X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, s.37. 1996b.
- Aydın, S., Seker, E.: Effect of aqueous distillate of *Origanum onites* L. on isolated rat fundus, duodenum and ileum: Evidence for the role of oxygenated monoterpenes. *Pharmazie*, **60**: 147-150, 2005.
- Baytop, T: Türkiye'de bitkiler ile tedavi. 2. Baskı, Nobel tıp kit. İstanbul 1999.
- Blankespoor, C. L., Pappas, P. W., Eisner, T.: Impairment of the chemical defence of the beetle, *Tenebrio molitor*, by metacestodes (cysticeroids) of the tapeworm, *Hymenolepis diminuta*. *Parasitology* **115**(Pt 1):105-110, 1997.
- Body, E. M., Seppard, E. P.: Bronchomucotropic action in rabbits from inhaled menthol and thymol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **182**:206-214 1969. *Chem. Abstr.* **72**:77179j.
- Bone, E., Tamm, A., Hill, M.: The production of urinary phenols by gut bacteria and their possible role in the causation of large bowel cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**:1448-1454, 1976.
- Boskabady, M. H., Jandaghi, P.: Relaxant effects of carvacrol on guinea pig tracheal chains and its possible mechanisms. *Pharmazie*, **58**:661-663, 2003.
- Bowman, W. C., Rand, M.J.: Textbook of pharmacology. 2<sup>n</sup> Ed., Blackwell, Oxford 1980.
- Bökesoy, A. T., Çakıcı, İ., Melli, M., Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı. Gazi Kitabevi. s.80-82, 109-121, 2000.
- Buckingham, J., MacDonald, F. M., Bradly, H. M.: *Dict. Nat. Prod.* Vol. **3**, s. 3396 1994.
- Bullock, J.: *Fizyoloji*. Türkçe Çeviri Editörü; Nuran, Hariri. 2. Baskı. Saray Kitapevleri. s. 401-405. 1994.

- Calderon, G. D., Hernandez, I., Espitia, V. I., Barragan, M. G., Hernandez, G. E., Del Angel, D. S., Juarez, O. H.: Effect of toluene and cresols on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, and serotonin in rat brain. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **41**:1-5, 2005.
- Chami, N., Chami, F., Bennis, S., Trouillas, J., Remmal, A.: Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. *J. Infect. Dis.* **8**:217-226, 2004.
- Chi, H. J., Kim, H. S.: Studies on essential oils of plants of Angelica genus in Korea. IV. Essential oils of Angelicae koreanae radix. *Korean J. Pharmacog.*, **24**: 111-115, 1993.
- Deichmann, W. B., Witherup, S.: Phenolic studies VI. The acute and comparative toxicity of phenol and p-, m- ve o-cresols for experimental animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **80**:233-240, 1944.
- Erdemgil, Z., Onites L.: Uçucu Yağının Bileşimi. Y. Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir 1992.
- Evans, D. H. L. and Schild, H. D.: Mechanism of contraction of smooth muscle by drugs. *Nature*, 180:341, 1957.
- Fan, M., Chen, J.: Studies on antimicrobial activity of extracts from thyme. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* **41**:499-504 2001.
- Farmalast, Vademecum, 2005.
- Fukuda, S.: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. *Shigaku*, **74**:1365-1384, 1987. *Chem. Abstr.* **107**:823y
- Furchgott, R.F., Zawadski, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**:373-376, 1980.
- Gaikwaid, N. W., Bodell, W. J.: Formation of DNA adducts by microsomal and peroxidase ctivation of p-cresol: role of quinone methide in DNA adduct formation. *Chem. Biol. Interact.*, **138**: 217-229, 2001.

- Ganong, W. F.: *Tıbbi Fizyoloji*. Çeviri; Türk Fizyolojik Bilimleri Derneği Ankara 21. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. s. 79-94, 34-38. 2001.
- Garrett, J. S.: Association between bladder tumors and chronic exposure to cresol and creosote. *J. Occup. Med.*, **17**:492, 1975.
- Gracza, L.: Biochemical pharmacological study of medicinal plant substances. Inhibition of acetylcholinesterase by monoterpene derivatives in vitro. *Z. Naturforsch.* **40**:151-153, 1985.
- Gutman, G. A., Chandy, G. K., Adelman, J. P., Aiyar, J., Bayliss, D. A., Clapham, D. E., Covarrubias, M., Desir, G. V., Furuichi, K., Ganetzky, B., Garcia, M. L., Grissmer, S., Jan, L. Y., Karschin, A., Kim, D., Kuperschmidt, S., Kurachi, Y., Lazdunski, M., Lesage, F., Lester, H. A., McKinnon, D., Nichols, C. G., O'Kelly, I., Robbins, J., Robertson, G. A., Rudy, B., Sanguinetti, M., Seino, S., Stuehmer, W., Tamkun, M. M., Vandenberg, C. A., Wei, A., Wulff, H., Wymore, R. S.: International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels. *Pharmacol. Rev.*, **55**: 583-586, 2003.
- Guyton & Hall: *Tıbbi Fizyoloji*. Türkçe Çeviri Editörü; Hayrünisa, Çavuşoğlu. 10. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. s. 70-94, 2001.
- Hisayama, T., Takayanagi, I.: Same properties and mechanisms of thymol-induced release of calcium from the calcium-store in quinea pig taenia cecum. *J. Pharmacol.*, **40**: 69-82, 1986 *Chem. Abstr.* **104**:62047v.
- Hole, J. W.: Human anatomy and physiology. 6<sup>th</sup> ed. Iowa, 1993.
- <http://www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cresols.pdf> erişim tarihi: 17-04-2005.
- Isman, M. B., Wan, A. J., Passreiter, C. M.: Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm, *Fitoterapia* **72**:65-68, 2001.
- Izumi, I., Yoshiko, K.: Effect of essential oils and their components on the isolated intestine of mice. *Yakugaku Zasshi* **82**:1326-1328 (1962). *Chem. Abst.* **58**:7279, 1962.

- Karpouhtsis, I., Pardali, E., Feggou, E., Kokkini, S., Scouras, Z. G., Mavragani-Tsipidou, P.: Insecticidal and genotoxic activities of oregano essential oils. *J. Agr. Food Chem.*, **46**:1111-1115,1998.
- Kayaalp, S. O.: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı., *Düz Kas Fizyolojisi ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri. II. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi. Ankara. s: 5-22. 1993.*
- Kayaalp, S.O.: *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Baskı. Hacettepe-Taş. s: 442-446, 487-494. 2002.
- Krauss, G.: *Biochemistry of Signal Transduction And Regulation. 2nd Edition. 2001.*
- Lancot, J. K., Putta, S., Lemmen, C., Greene, J.: Using ensembles to classify compounds for drug discovery. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **43**: 2163-2169, 2003.
- Livingston, A. E.: U. S. Public Health Reports 36, 1317-31 (1921). *J. Pharmacol. 17*:261-275, 1921. *Chem. Abst. 15*: 1921.
- Lorante, L., Ocete, M. A., Zarzuelo, A., Cabo, M. M., Jimenez, J.: Bioactivity of the essential oil of *Bupleurum fruticosum*. *J. Nat. Prod.* **52**:267-272 1989.
- Magyar, J., Szentandrassy, N., Banyasz, T., Fulop, L., Varro, A., Nanasi, Peter P.: Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *Eur. J. Pharmacol.* **487**:29-36, 2004.
- Magyar, J., Szentandrassy, N., Banyasz, T., Fulop, L., Varro, A., Nanasi, P. P.: Effects of thymol on calcium and potassium currents in canine and human ventricular cardiomyocytes. *Br. J. Pharmacol.*, **136**:330-338, 2002.
- Martella, G., De Persis, C., Bonsi, P., Natoli, S., Cuomo, D., Bernardi, G., Calabresi, P., Pisani, A.: Inhibition of persistent sodium current fraction and voltage-gated L-type calcium current by propofol in cortical neurons: implications for its antiepileptic activity. *Epilepsia* **46**:624-35, 2005.

Merck Index,12th Ed., p.436, Merck & Co. Inc., NJ 1996.

Mule, F., Serio, R.: NANC inhibitory neurotransmission in mouse isolated stomach: involvement of nitric oxide, ATP and vasoactive intestinal polypeptide. *Br. J. Pharmacol.*, **140**:431-437, 2003.

Noyan, A.: Yaşamda ve hekimlikte Fizyoloji. 10.baskı Ankara 1998.

Öztürk, Y.: Düz kasların siklik nükleotidler ile ilişkisi. *Biyokimya Dergisi* 7: 62-75 1982.

Priestley, C. M., Williamson, E. M., Wafford, K. A., Satelle D. B.: Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA-Areceptors and a homo- oligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster*. *Br. J. Pharmacol.*, **140**:1363-1372, 2003.

Sanchez, M., E., Turina, A. V., Garcia, A., Nolan, M., Veronica, P., Maria A.: Surface activitiy of thymol: amplications for an eventual pharmacological activitiy. *Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces* **34**:77-86, 2004. *Chem. Abstr.* **140**: 314925g .

Sokovic, M., Tzakou, O., Pitarokili, D., Couladis, M., Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece. *Nahrung.* **46**:317-320, 2002.

Sollmann, T.: Carvacrol. *J. Pharmacol.* **14**: 251-258, 1919. *Chem. Abst.* **14**: 1162 (1917-1926).

Somlyo, A. V., Somlyo, A. P.: Electromechanical and pharmaco-mechanical coupling a vascular smooth muscle. *J. Pharmacol.Exp. Ther.*, **159**:129 1968.

Spedding, M., Calcium antagonist subgroups. *Trends Pharmacol. Sci.*, 6: 109-114, 1985.

Stammata, P., Bonsia, F., Zuccob, R., Moezelaarc, H.: Toxicity of Selected Plant Volatiles in Microbial and Mammalian Short-term Assays. *Food Chem. Toxicol.*, **37**: 813-823, 1999.

- Szentandrassy, N., Szentesi, P., Magyar, J., Nanasi, P., Csernoch, L.: Effect of thymol on kinetic properties of Ca and K currents in rat skeletal muscle. *BMC Pharmacol.* **3**:9, 2003.
- Thompson, D. C., Perera, K., Fisher, R., Brendel, K.: Cresol isomers comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **125**: 51-58, 1994.
- Tibori, A. G.: Nasal spray. (Întreprinderea de Medicamente, Bucuresti) 01 Oct 1979, *Appl.* 84,267, 20 Dec 1975: 3pp. *Chem. Abst.* **96**: 11702p 1982.
- Tomislav, K., Gojkovic-Bukarica, L.: Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators. *Medicine and Biology* Vol.6, No 1, pp.23-30 1999.
- Triggle, D. J., Calcium, the control of smooth muscle and bronchial hyperaktivity. *Allergy*, **38**:1-9 1983.
- Ultee, A., Bennik, M. H. J., Moezelaar, R.: The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl. Environm. Microbiol.*, **68**:1561-1568, 2002.
- Vaddia, H. K., Hoa, P. C., Chanb, Y. W. and Chan, S. Y.: Terpenes in ethanol: haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *J. Controlled Release* **81**:121-133, 2002.
- Van den Broucke, C. O.; Lemli, J. A., Pharmacological and Chemical investigation. *Planta Med.* 41 (2), 129-35 (1981). *Chem. Abst.* 97: 41, 1981.
- Vardar-Unlu, G., Candan, F., Somken, A., Daferere, D., Polissiou, M., Somken, M., Donmez, E., Tepe, B., Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extracts of *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. Var. *pectinatus* (Lamiaceae). *J. Agric. Food Chem.*, **51**:63-67, 2003.
- Vincenzi, M. De., Stammati, A., Vincenzi, A. De., Silano, M.: Constituents of aromatic plants: carvacrol. *Fitoterapia*, **75**:801-804, 2004.

- Wagner, H., Wierer, M., Bauer, R.: In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Med.* 184-187, 1986.
- Watson, N.: Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol. Rev.*, **48**: 531-565, 1996.
- Williams, J. A., Poulsen, J. H., Lee, Mark. M.: Effects of membrane stabilizers on pancreatic amylase release. *J. Membr. Biol.* **33**: 85-95, 1977. *Chem. Abstr.* **87**: 95546r.
- Xu, J., Stevenson, J.: Drug-like index: A new approach to measure drug-like compounds and their diversity. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**: 1177-1187, 2000.
- Ying, S. W, Goldstein, P. A.: Propofol-block of SK channels in reticular thalamic neurons enhances GABAergic inhibition in relay neurons. *J. Neurophysiol.*, **93**:1935-1948, 2005.
- Yokoyama, T.: Anti-inflammatory effect of phenolic compounds on leukocyte chemotaxis. *Shika Kiso Igakkai Zasshi* 1985, **27**(4), 1153-68 (Japan). *Chem. Abstr.* **105**: 18043n.
- Zernov, V. V., Balakin, K. V., Ivaschenko, A. A., Savchuk, N. P., Pletnev, I. V.: Drug discovery using support machines. The case studies of drug likeness, agrochemical-likeness and enzyme inhibition predictions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **43**: 2148-2156, 2003.
- Zeytinoğlu, H., Incesu, Z., Baser, KH.: Inhibition of DNA synthesis by carvacrol in mouse myoblast cells bearing a human N-RAS oncogene. *Phytomedicine*, **10**:292-299, 2003.
- Zeytinoğlu, M., Aydın, S.,Ozturk, Y., Baser, K. H.: Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rat. *Acta. Pharmaceutical Turcica* **40**:93-98 1998.