

163062 - 4

**KEKİK (ORİGANUM ONİTES L.) UÇUCU
YAĞININ HİPOTANSİF ETKİ
MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

Derya TÜYLÜ
Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Eylül - 1999

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Derya Tüylü'nün Kekik (*Origanum onites* L.) Uçucu Yağının Hipotansif Etki Mekanizmasının Araştırılması başlıklı Biyoloji Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans tezi ~~23.09.1999~~ tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye (Tez Danışmanı) : Yrd. Doç.Dr. Melih ZEYTİNOĞLU

Üye : Prof.Dr. Ahmet ÖZATA

Üye : Yrd.Doç.Dr. Süleyman AYDIN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ~~27.09.1999~~ tarih ve ~~20/3~~...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ÖZET**Yüksek Lisans Tezi
KEKİK (ORIGANUM ONİTES L.) UÇUCU YAĞININ HİPOTANSİF
ETKİ MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI****DERYA TÜYLÜ****Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı****Danışman : Yard. Doç. Dr. Melih ZEYTİNOĞLU****1999, 49**

Kekik çok eski çağlardan beri bir çok kullanım alanı bulmuştur. Yapılan bir çalışmada *Origanum onites* L.'den elde edilen kekik yağının tansiyon düşürücü etkisi tespit edilmiştir, fakat bu etkinin, etki mekanizmasının ne olduğu araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda bu etkileri araştırmaya çalıştık. *Origanum onites* L. 'den elde edilen kekik yağının 0,05 ve 0,1 ml. dozlarının intravenöz injeksiyonu sonucunda kan basıncında düşme tespit edilmiştir. Çalışmamızda deney hayvanlarına kekik uçucu yağının yanında noradrenalin de verilmiştir ve bu iki maddenin etkileri incelenmiştir. Kekik uçucu yağı tek başına tansiyon düşürücü etki gösterirken noradrenalinden sonra uygulandığı, deney hayvanlarında kan basıncını (hipertansiyon) yükseltici etki gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmamızın sonucunda *Origanum onites* L. ve noradrenalin arasında bir ilişki görülmüştür. Fakat bu etkinin hangi basamaklarda oluştuğu konusu açığa çıkarılamamıştır. Bu etki basamaklarında adrenerjik reseptörlerin etkili olduğu düşünülmektedir, fakat bunlar henüz cevaplanamamış sorulardır. Bu çalışma ile ortaya konmuş olan adrenaljik reseptör ile *Origanum onites* L. uçucu yağı arasındaki etkileşmenin hangi düzeyde ve ne derece olduğunu ortaya koymak için daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Origanum onites* L., kan basıncı, noradrenalin, hipertansiyon

ABSTRACT
Master of Science Thesis

**AN INVESTIGATION OF THE ACTIVITY MECHANISM OF
ESSENTIAL
OIL OF *ORIGANUM ONITES* L. ON HYPOTENSIVE**

DERYA TUYLU

**Anadolu University
Graduate School of Natural and Applied Science
Biology Program**

**Supervisor: Asst. Prof. Dr. Melih ZEYTINOGLU
1999, Page 49**

Origanum onites L. is used for various purposes since antiquity. In a recent study the essential oil of *Origanum onites* L. is shown to possess hypotensive effect, but the mechanism of action of this hypotensive effect was not investigated. The aim of this study was to investigate the mechanism of action of the hypotensive effect of essential oil of *Origanum onites* L. . The doses were 0,05 mL and 0,1 mL/kg i.v. Noradrenaline was also used for the ease of evaluation. A remarkable hypotensive effect was observed after the application of the test material, but an elevation of the blood pressure (hypertension) was observed when noradrenaline was given prior to the test substance. Although the mechanism of this action and the receptors involved in the responses were not determined, it was supposed that adrenergic mechanisms could play a role, which awaits to be investigated and necessitates further studies.

Key Words: *Origanum onites* L., blood pressure, noradrenaline, hypertension

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde her türlü bilimsel ve kişisel desteğiyle bana yardımcı olan, başta danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Melih ZEYTİNOĞLU 'na,

Bu çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarı ve gerekli tüm olanakları sağlayan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZATA'ya,

Ayrıca çalışmam sırasında laboratuvar olanaklarını esirgemeyen Anadolu Üniv. Eczacılık Fak. Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim elemanlarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN 'a,

Deneyisel çalışmalarında benden yardımını esirgemeyen, her konuda destek olan arkadaşım Arş. Gör. Tuğba HEREKMAN'a,

Çalışmamın her aşamasında gerekli destek ve bilgilerinden faydalandığım değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Emel ERGENE ve Biyolog Kamil SALEH TAMİMİ 'ye,

Hayatımın en zor dönemlerinde olduğu gibi tezimin oluşması sırasında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve özellikle sabırlarından dolayı değerli eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kekik.....	1
1.1.1. Kekik'in Ekonomik Önemi.....	3
1.1.2. <i>Origanum onites</i> L.....	3
1.1.2.1. <i>Origanum onites</i> L.'nin (Kekik) botanik özellikleri.....	3
1.1.2.2. <i>Origanum onites</i> L. 'nin etnofarmakolojik kullanımı.....	3
1.1.2.3. Bitkinin kimyasal özellikleri ve farmakolojisi.....	4
1.1.2.5. <i>Origanum onites</i> L. 'nin toksitesi.....	6
1.1.2.6. <i>Origanum onites</i> L. uçucu yağ altı suyu ana bileşeni karvakrol'un bazı özellikleri.....	7
1.2. Kardiovasküler Sistem.....	8
1.2.1. Kardiyovasküler ayar mekanizmaları.....	8
1.2.2. Lokal ayar mekanizmaları.....	8
1.2.2.1. Otoregülasyon.....	8
1.2.2.2. Vazodilatör mekanizmalar.....	9
1.2.2.3. Lokalize vazokonstriksiyon.....	9
1.2.3. Endotelden salgılanan maddeler.....	9
1.2.3.1. Prostasiklin ve tromboksan A ₂	9
1.2.3.2. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF).....	10

1.2.4. Hormonlar ve sistemik düzenleme.....	12
1.2.4.1. Kininler.....	12
1.2.4.2. Natriüretik hormonlar.....	12
1.2.4.3. Dolaşımdaki vazokonstriktörler.....	13
1.2.5. Sinir sistemi ile sistemik regülasyon.....	14
1.2.5.1. Sinirsel ayar mekanizmaları.....	14
1.2.5.2. Kan damarlarının innervasyonu.....	15
1.2.5.3. Sempatik sinir sistemi aktivitesi ve hipertansiyonun gelişimi.....	15
1.2.5.4. Kan basıncını kontrol eden merkezi yollar.....	17
1.2.5.5. Karotid sinus ve aort yayı.....	21
1.2.5.6. Tanpon sinirinin aktivitesi.....	21
1.2.5.7. Kemoreseptör stimülasyonunun vazomotor alan üzerine.. olan etkileri.....	22
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
2.1. Materyal.....	24
2.1.1. Deney hayvanları.....	24
2.1.2. Kullanılan malzemeler.....	24
2.1.3. Kullanılan kimyasal malzemeler.....	24
2.2. Yöntem.....	25
3. BULGULAR.....	27
3.1. İn vivo kan basıncı ölçümleri.....	27
3.1.1. I. Grup deney hayvanları.....	27
3.1.2. II. Grup deney hayvanları.....	29
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
5. KAYNAKLAR.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

3.1. I. Grup deney hayvanlarında tansiyon değişimini gösteren grafik	34
3.2. II. Grup deney hayvanlarında tansiyon değişimini gösteren grafik	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

- 3.1. I.Grup deney hayvanlarında tansiyon değişim çizelgesi.....33
- 3.2. II. Grup deney hayvanlarında tansiyon değişim çizelgesi.....33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Kekik

Kekik çok eski çağlardan beri bilinen ve kullanılan bir bitkidir. Bugün değişik kültürlerde insanlar, timol ve karvakrolden kaynaklanan kendine has kokusu olan bu bitkiyi kekik adı ile bilmektedir. Labiatae familyasından 23 *Origanum* türü, 38 *Thymus* türü, 14 *Satureja* türü ve *Corydothymus capitatus* kekik olarak bilinmektedir [1].

Kekik eskiden beri tedavi amacı ile kullanılmıştır. Romalı hekim Celcus (MS.3-64) De re Mediana adlı eserinden kekik yağının antiseptik özelliğinden bahsetmektedir [2]. X. yüzyılda Dr. Trotula şiddetli öksürüğü olan çocuklara şarapla kaynatılmış kekik verildiğini belirtmiştir [2]. Romalı Plinius saralı hastaları kekikten yapılmış yumuşak bir halı üzerine yatırarak tedavi ettiği rivayet edilmektedir [3]. *O. onites*, *O. heracleoticum*, *O. majorana* dekoksionları zehirli böcek ve yılan ısırıklarına karşı ayrıca bal ile karıştırılarak öksürük tedavisinde, adet bozukluklarının tedavisinde, karın ağrılarında kullanıldığı, seyreltik yağlı damlalarının burun temizliğinde, dekoksionları ile hazırlanan banyolarının sedef gibi deri hastalıklarında ve sütle hazırlanan preparatın kulak ağrılarında, ayrıca soğan ile kırk gün güneşte bekletilerek hazırlanan preparatın kusma ilacı olarak kullanıldığı Dioscorides'in (M.S. 40-90) De materia medica (İlaç Bilgisi Üzerine) adlı eserinde kayıtlıdır [4]. Yunanlılar eskiden bu bitkiyi konvülzyonlarda ve cilt altındaki veya diğer organlardaki su toplanmasına karşı, bir de narkotik zehirlere karşı kullanıldığı bildirilmektedir [5].

Halk arasında kekik, günümüzde de geniş bir kullanıma sahiptir. Ayrıca kekik suyu, halk arasında mideden kaynaklanan rahatsızlıklarda, kurt düşürücü ve yatıştırıcı olarak kekik yağı ise safra arttırıcı ve haricen antiseptik olarak kullanılmaktadır [6]. Karakekik adıyla bilinen Trakya, Batı ve Güney Anadolu'da yetişen *Thymbra spicata*'nın infüzyonu

uyarıcıdır. *Origanum vulgare* infüzyonu ise terletici, idrar artırıcı, gaz giderici ve yatıştırıcı olarak [6], *Origanum majorana* ise soğuk algınlığında, uykusuzlukta, baş ağrısında, adet sancılarında, kas ağrılarında, eklem ağrılarında, burkulmalarda ve baş ağrılarında masaj yapmak suretiyle kullanılmaktadır [7],[8]. *Origanum sipyleum* infüzyonu zafiyette ve halsizlikte [9] idrar artırıcı ve hazmettirici olarak kullanılmaktadır [6]. *Origanum* türlerinden elde edilen yağ antiseptik etkili, menstruasyonu teşvik edici ve sinir yatıştırıcıdır. Romatizma ve eklem ağrılarında masaj yapılarak uygulanır. İnfüzyonu sabah bulantılarına karşı kullanılır. Kurutulmuş *Origanum* herbasi ile doldurulmuş yastık uyumaya yardımcı olur. Haricen diş ağrısında ağrıyan yerin üstüne uygulanması ağrıyı dindirir [10] .

Vücutta oluşan sertlik, tümör, polip ve şişliklere karşı iyileştirici etkisi bildirilmiştir [11]. *Origanum heracleoticum*'dan elde edilen kurutulmuş bitki uterus tümörlerine, erkek genital organ tümörlerine ve poliplere karşı etkili olduğu belirtilmiştir [11]. *Origanum maru*'nun nazal poliplere iyi geldiği belirtilmiştir [11]. *Origanum majorana* ise uterus tümörüne ve poliplere iyi geldiği gibi karaciğer ve dalaktaki sertliklere karşıda etkili olduğu belirtilmektedir [11].

Kekik uçucu yağı içerdiği timol ve karvakrolden dolayı antiseptik olduğu ve bağırsak kurtlarını düşürücü etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [6]. *Origanum dictamnus*'tan elde edilen %5'lik infüzyon uyarıcı, gaz söktürücü ve kuvvet verici olarak kullanıldığı belirtilmektedir [6].

Kekik yağı, Türkiye'de grip, soğuk algınlığı, boğaz enfeksiyonu gibi rahatsızlıklarda dilin üzerine damlatılarak uygulanan, Algo-Wax® (Lokman) isimli preparatın, ayrıca boğaz enfeksiyonu gibi rahatsızlıklara karşı gargara olarak hazırlanan Mentoseptol® (Drogsan) isimli preparatın terkbine girmektedir [12].

1.1.1 Kekiğin Ekonomik Önemi

Origanum cinsi bir İran-Turan elementidir ve bu cinse ait bilinen 39 tür vardır. Bu türler 10 seksiyonda toplanmıştır. Ülkemizde bu seksiyondan 8'ine ait 21 tür ve 25 takson yetişmektedir ve bunlardan 14 takson endemiktir [13]. Yeni tanımlanan *Origanum husnucan-baseii* H. Duman, A. Aytaç, A. Duran ile ülkemizde tür sayısı 22'ye, takson sayısı da 26'ya çıkmıştır [14].

Türkiye'de ticari öneme sahip, karvakrol oranı yüksek kekik adıyla ihracat edilen 5 tür vardır. Bunlar *O. onites*, *O. vulgare ssp.hirtum*, *O.syriacum var.bevanii*, *O.majorana*, *O. minutiflorum*'dur [15]. Son yıllarda, ülkemizin kekik ihracatında belirgin bir artış görülmektedir [13].

1.1.2 *Origanum onites* L.

1.1.2.1. *Origanum onites* L.'nin (Kekik) Botanik Özellikleri

65 cm kadar yükseklikte hirsut tüylü, yarı çalı bir bitkidir. Her gövde 13 cm kadar uzayan 10 çift dal taşır. Yapraklar saplı veya yarı saplıdır. Yaprak şekli eliptik, oval ve kordat, damarlar alt yüzde daha belirgin, kenarları çok hafif serrulat veya düzdür. Spikulalar korimbus çiçek durumunda brakte şekli obovat veya eliptik. Kaliks 2-3 mm., korolla 3-7 mm. kadardır [16].

Yamaçlar, kayalık tepeler ve genellikle kireçli topraklarda bazen gölgelik yerlerde yaklaşık 1400 m. yükseklikte yetişir [16].

1.1.2.2. *Origanum onites* L.'nin Etnofarmakolojik Kullanımı

Halk arasında *O. onites* L. herbasının su infüzyonu, diş eti kanamaları ve karın ağrılarına karşı kullanılır [9]. *M onites* (L.) Bentham var. *columnaris* Rech *Fil.* (taş kekiği)'den hazırlanan çay soğuk algınlığında ve karın ağrısında kullanıldığı bildirilmiştir [17] . *O. onites* L.

yağı baş, diş ağrıları ve şeker hastalığına karşı kullanıldığı bildirilmiştir. Gaziantep yöresinde kekik kurt düşürücü terkinin içine girer [18]. %1'lik infüzyonu dolaşım uyarıcı, idrar söktürücü, balgam söktürücü, sinir kuvvetlendiricisi, antispazmotik ve yüksek dozda antiseptiktir [19]. *O. onites* L. uçucu yağı ağrıyan yerlerin dış yüzeyine sürülerek masaj yapmak suretiyle omuz tutulmalarında ve romatizmal ağrılarda kullanıldığı bildirilmiştir [20]. *O. onites* L.'den distilasyon yöntemiyle elde edilen aromatik su halk arasında ve diyabete, bazı enfeksiyonlara, gastrointestinal rahatsızlıklara karşı kullanıldığı bildirilmiştir [21].

1.1.2.3.Bitkinin Kimyasal Özellikleri ve Farmakolojisi

Origanum onites L.'den elde edilen uçucu yağın içindeki ana bileşenler karvakrol (%65.91), timol (%3.64), p-simen (%3.24) ve terpinen (%2.08) olarak bulunmuştur [22].

Bitki uçucu yağı içindeki kimyasal maddeler gruplarına göre alifatik alkoller (etanol, 6-metil-3-hexenol,1-okten-3-ol, fenil etil alkol, kumin alkol, dodekanol) %8.82 oranında, oksijenli monoterenler (1,8-sineol, (Z)-linalool oksit, (E)-linalool oksit, linalool, (E)-pinokarvakrol, terpinen-4-ol, pulegon, α -terpineol, isoborneol, karvon , p-simen-8-ol, öjenol, timol, karvakrol, (E)-sabinen hidrat) %25.53 oranında monoterenler α -pinen, kamfen, α -pinen, sabinen, Δ^3 -karen, mirsen α -felandren, (Z)- β -osimen, (E)- β -osimen, α -terpinen, limonen, γ -terpinen, β -felandren, p-simen, α -terpinolen, trisiklen) %23.53 oranında , seskiterpenler (α -humulen, β -karyofilen, γ -elemen- paçulan, spatulenol, aromadendron, (Z)- β -farnesen, iedene, β -bisabolen, Δ -kadinen-kalemenon, α -bergamoten) %17.65 oranında oksijenli seskiterpen ((E)-kadinol) %1.47 oranında ve diğer bileşenler (aldehit, alkan, ester, eter ve ketonlar).%25 oranında tespit edilmiştir [22].

Origanum onites L. uçucu yağ verimi ve bileşenlerinin oranı Türkiye'de bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Antalya, Balıkesir, İzmir ve Muğla yöresinden toplanan *Origanum onites* L. örneklerinden clevenger apareyinde su dilatasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşenleri GC ve GC-MS analizleri ile belirlenmiştir [15],[23]. Antalya yöresinden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağın bileşenlerinin %90.9-91.9'unu linalool oluşturduğu, karvakrolün ise %0.3-1.8 oranında bulunduğu , Balıkesir, İzmir ve Muğla yöresinden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağın bileşenlerinin %0.04-1.9'unu linaloolun oluşturduğu, karvakrolün %80.4-66.5 oranında bulunduğu saptanmıştır. Farklı bölgelerden toplanan *Origanum onites* L. örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşenlerinin farklı konsantrasyonlarda olması bitkinin uçucu yağının farmakolojik etkisinin de farklı olmasına yol açmaktadır. Antalya'dan toplanan *Origanum onites* L. 'den elde edilen uçucu yağ, farelere 0.33-0.03 ml/kg i.p. uygulanmış ve analjezik etkisinin olmadığı görülmüştür. İzmir'den toplanan *Origanum onites* L. 'nin uçucu yağın aynı dozlarda ve aynı yöntemle uygulanan analjezi testi sonucunda belirgin analjezik etki görüldüğü belirtilmiştir. Analjezik etkinin İzmir bölgesinden toplanan *Origanum onites* L. uçucu yağının yüksek oranda içerdiği karvakrolden ileri geldiği belirtilmiştir [24].

Origanum onites L.'nin analjezik etkisi; *Origanum onites* uçucu yağının farelerde iki yöntem kullanılarak analjezik etkisi bildirilmiştir. Bunlar hot plate [25] ve tail flick [24] yöntemleridir. Saf karvakrolün farelerde belirgin analjezik etki göstermesine rağmen [24], kekik uçucu yağ altı suyunun analjezik etki göstermediği de bildirilmiştir [27].

Origanum onites L.'nin Antibakteriyal ve Antifungal özellikleri : Yapılan çalışmalar *O. onites* L. uçucu yağının antibakteriyal ve antifungal etkili olduğu bildirmiştir. Kekik uçucu yağının *Pseudomonas auruginosa*

hariç, çift katlı agar yöntemiyle pek çok bakteri ve küf suşuna karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin de içerdiği karvakrol ve timolden ileri geldiği öne sürülmüştür [28]. Kekik uçucu yağ altı suyunun antifungal ve antibakteriyal özellik göstermediği bildirilmiştir [26,27].

Origanum onites L.'nin antispazmotik etkisi *O. onites* L. uçucu yağının içerdiği yüksek oranda karvakrolden dolayı sıçan, izole mide fundusunda, ileumunda ve koyun üreterinde belirgin antispazmodik etki gösterdiği bildirilmiştir [25].

Origanum onites L.'nin diabet üzerine etkisi; *Oleum origani*'nin streptozotosin ile oluşturulmuş diabette kan glukoz seviyesinde önemli bir değişmeye neden olmadığı bildirilmiştir. Fakat streptozotosinin neden olduğu doku harabiyetinde protektif etkili olduğu bildirilmiştir [29].

Origanum onites L.'nin Sinir sisitemi üzerine etkisi; kekik uçucu yağı farelerde 0.01 ml/kg dozda sedasyona sebep olduğu 0.05 ml/kg dozda ise belirgin sedasyon motor, inkoordinasyon, önce taşikardi ve ardından bradikardi oluşturduğu bildirmiştir [25].

Origanum onites L.'nin kardiyovasküler etkisi; kekik uçucu yağ altı suyunun albino sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar hipertansif olduğu ve kardiyovasküler sistemi stimüle ettiği ortaya konulmuştur [27],[30].

Origanum onites L.'nin mast hücre degranülasyona etkisi ; *O. onites* L. uçucu yağının, fare sırt derisinde mast hücre degranülasyonun inhibe ettiği bildirilmiştir [31].

1.1.2.5. *Origanum onites* L'nin Toksisitesi :

O. onites L.'nin uçucu yağının akut toksisitesi araştırılmış ve LD₅₀ değeri 1.3 ve 1.6 ml/kg olarak bildirilmiştir [27],[32]. Uçucu yağ altı suyunun ise verilebilecek en yüksek dozda bile hiçbir akut toksisite göstermediği bildirilmiştir [26,27]. Ayrıca yapılan kronik toksisite

testlerinde uçucu yağ altı suyunun deney hayvanlarında kronik toksisitesi olmadığı bildirilmiştir [26]. Karaciğer, pankreas ve dalak üzerinde de histolojik bir değişmeye yol açmadığı bildirilmiştir [26].

1.1.2.6 *Origanum onites* L. Uçucu Yağ Altı Suyu Ana bileşeni Karvakrol'ün Bazı Özellikleri :

Karvakrol yeni distillendiğinde renksiz fakat ışık ve hava ile rengi koyulaşan ve yapışkan bir hal alan suda az, alkol ve eterde çözünen bir sıvıdır. Antiseptik ve germisit olarak dezenfektanlarda, oda spreylерinde ve gargaralarda kullanıldığı bildirilmiştir [33,34]. Karvakrol buharının gözler, mukozal membranlar ve üst solunum yollarında irrite edici özelliği vardır [34]. Sıçanlarda oral LD₅₀ değeri 810 mg/kg' dır [35], tavşanlarda oral LD₅₀ değeri 100 mg/ kg'dır [35]. Tavşan derisinde 500 mg/24 h. dozda şiddetli irriasyona sebep olur [34].

Karvakrolun burun akması ve göz yaşarmasına karşı hazırlanan nazal spreylерin terkiбine girdiği bildirilmiştir [36]. Türkiye'de monoklorkarvakrol, antiseptik özelliğinden dolayı antihemoroidal bir merhem olan Hedensa^R (Santa Farma) isimli preparatın terkiбine girer [12]. Karvakrolün güçlü insektisit etkisi olduğu bildirilmiştir [37,38]. Özellikle yün giyeceklerin bozulmasına sebep olan *Attegenus piceus*'a karşı oldukça etkili olduğu bildirilmiştir [37]. Yapılan bir çalışma da karvakrol'ün güçlü bir antioksidan olduğu bildirilmiştir [39]. Karvakrol, timol ve 6-gingerolün doğal antioksidan maddeler olarak, yiyeceklerin korunmasında sentetik katkı maddelerinin yerini alabilecekleri bildirilmiştir [39].

Origanum onites L. uçucu yağının kimyasal bileşimleri Çizelge 1.'de gösterilmektedir.

1.2..Kardiyovasküler Sistem

1.2.1.Kardiyovasküler ayar mekanizmaları

Kardiyovasküler sistemde kan dağılımlarının birçok ayar mekanizmaları tarafından düzenlenerek kan akımı bakımından aktif olan dokulara olan kan akışı artırılmaya çalışılır. Kanama gibi vücudun karşı karşıya olduğu, olağan dışı durumlarda, beyin ve kalp gibi yaşamsal açıdan çok önemli olan organlara kanın akması gerekir. Bu nedenle bu ayar mekanizmalarının devreye girmesiyle vücutta, yaşamsal olarak daha az değerinde olan doku ve organlara kan akımı azaltılabilir. İnsan ve diğer memelilerde birçok kardiyovasküler ayar mekanizmaları ayrıca vücut ısısının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar.

Kardiyovasküler sistem de dolaşımın ayarlanması kalbin, arteriollerin ve venlerin sayesinde olur. Kalpten çıkan kanın basıncı, rezistans damarların (arterlerin) çaplarının daraltılması (vazokonstriksiyon), gevşetilmesi (vazodilatasyon), kapasitans damarlardaki (venlerdeki) göllenen kan miktarıyla venlerdeki değişikliklerdir ve venokstriksiyon ile venodilatasyon olarak adlandırılmaktadır. Arteriyollerin kalibresindeki değişiklikler, aktif dokularda yapılan vazodilatör metabolitlerle arttırılmakta ve endotelden salgılanan maddelerden etkilenmekte, ayrıca dolaşımda bulunan maddelerle ve arteriollerini innerve eden sinirlerle regüle edilmektedir. Kapasitans damarlarda bu maddelerden ve sinirlerden etkilenmekte ve bu sistemik regülasyon mekanizmaları sinerjistik olarak çalışmakta ve tüm vücuttaki vasküler yanıtları düzenlemektedir [40-43].

1.2.2. Lokal ayar mekanizmaları

1.2.2.1.Otoregülasyon

Dokuların kendi kan akışlarını ayarlayabilme kapasiteleri, dolaşım

fizyolojisinde "otoregülasyon" olarak adlandırılır.

Damar yataklarının birçoğu, perfüzyon başında meydana gelen hafif değişimleri, damar direnci değiştirerek kompanse edecek, böylece kan akımını nispeten sabit tutacak bir kapasiteye sahiptirler. Bu kapasite özellikle böbreklerde iyi gelişmiştir. Ayrıca mezenter, beyin, karaciğer, miyokard ve iskelet kaslarında da bu kapasitenin var olduğu gözlenmiştir [40-44].

1.2.2.2. Vazodilatör mekanizmalar

Dokuların birçoğunda vazodilatasyona yol açan metabolik değişiklikler arasında pH ve oksijen basıncının azalması görülür. CO₂ basıncı ve ozmolalite artışları da damarları gevşetir. K⁺, laktat, histamin ve adenozinin de bu etkileri mevcuttur. Ayrıca sıcaklık artışında metabolizma hızına bağlı olarak değişeceğinden vazodilatör etkide bulunur [40], [41].

1.2.2.3. Lokalize vazokonstriksiyon

Yaralanmış olan arter ve arteriyoller kuvvetle kasılırlar. Bunun yapılmasına kısmende olsa plateletlerden salınan (lokal) serotonininden ileri gelmektedir. Doku sıcaklığında bir düşüş vazokonstriksiyona neden olmaktadır [40-43].

1.2.3. Endotelden salgılanan maddeler

1.2.3.1. Prostaglandin ve Tromboksan A₂

Prostaglandin endotel hücreleri tarafından, Tromboksan A₂ ise plateletler tarafından salgılanırlar. Her ikisi de aroşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile sentezlenmektedir. Tromboksan A₂ trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu başlatırken prostaglandin aksini yapar. Bu sistem pıhtı oluşumunu engelleyip pıhtı etrafında kan akışının

devamını sağlar [40], [41], [43], [44].

Plateletlerde, intraselluler cGMP artışı, agregasyon ve adezyon redükleme olaylarıyla bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Düşük dozda arjinin uygulamasıyla bu denge prostosiklin lehine çevrilmekte ve dolayısıyla pıhtı oluşumunu azalttığı ve miyokard enfaktüslerini, geçici iskemik atakları ve inme ile stabil olmayan arjinayı önlemede rol oynadığını belirtilmiştir [40, 41], [43- 45].

1.2.3.2.Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)

1980'lerin başında asetilkolin damar segmentlerinde yaptığı gevşemenin damar endotelinin tahribi sonucu ileri derecede azaldığının bulunması; damar endotelinden salıverilen ve lokal etkisiyle damar düz kasını gevşeten "endotel kaynaklı gevşetici faktör" (EDRF) aracılığıyla damar endotelinin damar rezistansının düzenlenmesinde rol oynayan aktif bir yapı olduğu varsayımının ortaya atılmasına yol açmıştır [42]. 1987 yılına kadar damar gevşetici faktörün EDRF olduğu kabul edildi. Ancak bu molekülün NO olduğunun anlaşılmasından sonra bu konu üzerine yapılan çalışmalar her geçen yıl çığ gibi arttı. NO, bir aminoasit olan, L- arjinin'den, kalmoduline bağımlı bir enzim olan NO sentataz (NOS) aracılığıyla oluşmaktadır. NO, erimiş haldeki guanilat siklazı aktive ederek, siklik GMP yapımına bu da vasküler düz kasların gevşemesine neden olur. Örneğin asetilkolin intakt kan damarlarına uygulandığında NO salgılanmasına yol açtığından güçlü bir vazodilatör olarak karşımıza çıkmaktadır.

NO organizmanın koruyucu hücreleri olarak kabul edilen, makrofaj ve nötrofillerden yüksek düzeylerde salınarak, tümör hücreleri ve bakteriler gibi organizmaya zararlı yapıların yok edilmesinde görev almaktadır [45, 46].

Adenozin, Histamin endotelden bağımsız bir şekilde vasküler düz kaslarda gevşeme yaparlar. Fakat Bradikinin, VIP (Vazointestinal peptit), P maddesi ve diğer bazı polipeptidler endotel üzerinde etkili olurlar.[46-51].

EDRF yetersizliğinin klinik hipertansiyonun bir nedeni olduğuna ilişkin bazı veriler bulunmaktadır ve EDRF'nin ateroskleroz patojenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nitrogliserin ve diğer nitrovazodilatörler EDRF gibi aynı şekilde guanilat siklazı aktive ederek etkili olmakta ve angina tedavisinde halen değerlerini korumaktadır [40-42].

1.2.3.3.Endotelinler

Endotel hücreleri bilinen en kuvvetli vazokonstriktör ajanı yapmaktadır. Bu madde yapıcı akrep arı venomuna benzeyen 21 aminosit rezidüsü içeren bir polipeptittir. Bunlar, Endotelin-1 (ET-1), Endotelin-2 (ET-2), Endotelin-3 (ET-3), ve Vazoaktif intestinal kotraktor (VIC)'lerdir. ET-1 endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. ET-1 için spesifik olan ET_A reseptörü birçok dokuda bulunmaktadır ve muhtemelen vasküler reseptördür. ET_B reseptörü endotelinlerin üçüne de yanıt vermekte, fakat işlevi tam olarak bilinmemektedir [40-46].

İntravenöz olarak ET-1 enjekte edildiğinde, kan basıncında geçici bir düşme yapmakta, bunu takiben hayli uzun bir pressör yanıtı yol açmaktadır. ET-1 trombin ve adrenalini etkisiyle de salıverilmekte, ancak bu hayli yavaş olmaktadır. ET-1 kan damarlarının gerilmelerine karşı yanıt olarak salgılandıklarına ilişkin bazı veriler bulunmaktadır. ET-1 aynı zamanda fosfolipaz A₂'yi aktive ederek prostasiklin ve tromboksan A₂ yapımını artırır. ET-1 kan dolaşımında bulunmaktadır ve dolaşımdaki miktarı hipertansiyonda artmaktadır.

ET-1 entotel hücrelerinde olduğu gibi, beyin ve böbreklerde

bulunmaktadır. VIC gibi, ET-2 önce bağırsaklarda, ET-3 ise hem bağırsaklarda hem adrenal bezlerde bulunmuştur [40-43].

1.2.4 Hormonlar ve sistemik düzenleme

Vazodilatör hormonlar arasında, VIP, ANP (Atriyal natriüretik peptid) ve kininler bulunmaktadır. Dolaşımdaki vazokonstriktör hormonlar arasında ise vazopressin, noradrenalin, adrenalin ve anjiyotensin II bulunmaktadır. Prostaglandin, EDRF ve ET-1, öncelikle kardiyovasküler işlevin düzenlenmesinde, lokal hormonların parakrin mediyatörleri olarak ortaya çıkmaktadır [40-43].

1.2.4.1. Kininler :

Vücutta kininler olarak isimlendirilen iki adet peptid bulunmaktadır. Birisi bir nonapeptid olan bradikinin, diğeri ise kallidin olarak da bilinen lizilbradikinin'dir.

Renin-Anjiyotensin sistemiyle kinin sistemi arasında kardiyovasküler sistem açısından önemli etkileşimler bulunmaktadır. Kininlerin etkileri, histamin etkilerine benzer. Kininler, visseral düz kasları kastırıcı, fakat vasküler düz kaslar üzerinde EDRF aracılığıyla gevşetici etkide bulunur ve kan basıncını düşürürler [40-43].

1.2.4.2.Natriüretik hormonlar :

Atriyum çeperindeki endokrin hücreler tarafından salıverilen ve böbreklerde güçlü natriüretik ve diüretik etkinlik gösteren bir hormondur. Damarlar üzerinde güçlü vazodilatör etkisi vardır ve kan basıncını düşürür. Natriüretik etkisi renal tübüluslarda Na⁺ reabsorpsiyonuna inhibe etmesine bağlıdır. Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır [42].

1.2.4.3. Dolaşımdaki vazokonstriktörler

Vazopressin, kuvvetli bir vazokonstriktördür ve normal bireylere enjekte edildiğinde kardiak çıkıştaki azalmayı kompanse ederek kan basıncındaki değişikliklerin çok daha az olmasını sağlamaktadır.

Anjiyotensin-II, genel bir vazokonstriktör etkiye sahiptir. Böbreklerden salgılanan reninin, dolaşımdaki anjiyotensinojeni substrat olarak kullanılmasıyla oluşan anjiyotensin I'den anjiyotensin II meydana gelir. Kan basıncı düştüğü ya da ekstrasellüler sıvı hacminde azalma olduğu zaman renin sekresyonu arttığı için, anjiyotensin II oluşumu artar ve bu da kan basıncının sabit tutulmasında yardımcı olur. Ayrıca, anjiyotensin II, vücuda su alınmasını artırıcı ve aldesteron sekresyonunu stimüle edici yönde etki ederken, anjiyotensin II düzeylerinde artış ile de ekstrasellüler sıvı hacminin normal sınırlar içinde tutulmasına yarayan homeostatik mekanizmaların bir parçası olarak iş görür [40-43].

Adrenalin karaciğer ve iskelet kaslarındaki damarları gevşetirken, noradrenalinin genel bir vazokonstriktör etkisi bulunmaktadır. Noradrenalin bir pirokatekol etanol amindir. Adrenalin ise bunun amino grubunun metillenmiş biçimidir, yani prokatekolmetilamin yapısındadır. Yapıları çok yakın olmasına karşın etkileri farklıdır. Adrenalin direk olarak dokularda oksidasyonu arttıran bir etkisi vardır, bunun sonucunda vücutta bazal metabolizma değeri yükselir. Noradrenalinin ise bu etkisi çok zayıftır. Adrenalin karbonhidrat metabolizmasına da etkilidir, hem karaciğerde hem kaslarda glikojenolizi sağlar. Karaciğerdeki glikojen fazla yıkılarak hiperglisemi olur. Kaslarda da glikojen yıkılmasından laktik asit meydana gelir ve kana geçebilir. Noradrenalin hiperglisemi yapıcı etkisi adrenalinin ancak %5'i kadardır. Bunlardan sonra, Adrenalin yağ dokusunda yağların yıkılmasını şiddetle uyardığı, bunun sonucu olarak dolaşıma büyük miktarlarda yağ asiti ve gliserol verildiği bilinir. Fakat

noradrenalinin etki oranı bilinmiyor. Bundan başka deney hayvanlarına verilen fizyolojik olmayan yüksek adrenalin miktarı ile kan basıncı yükselir. Fizyolojik halde ise , kan basıncı değil kanın dokulara dağılımını düzenler şöyleki; adrenalin fizyolojik dozlarda aktif organlardaki damarları genişletir ve dinlenen organlarda ise damarları daraltır. Bu nedenle faaliyetteki organlardan daha çok ve dinleme durumundaki organlarda ise, daha az kan geçer, kan basıncı yükselmez. Halbuki noradrenalin her koşulda kan basıncını yükseltir.

Adrenalin ve noradrenalin böbrek üstü bezinin iç kısmında (medullasında) ve sempatik nöronlarda oluşur, depolanır ve gerektiğinde kana verilir. Adrenalin salgılanması, sinir stimülüslerine ve vücudun durumuna bağlıdır. Oluşumları için kullanılan ön madde Aromatik Aminoasitler; fenil alanin, tirozin, dihidroksifenilalanin'dir. Tirozin veya Fenil alanin tirozin hidroksilaz etkisiyle 3,4 dihidroksi fenil alanine (dopa) değişir, bunun sonucunun dekarboksilasyonu ile dihidroksi fenil etilamin (dopamin = hidroksitiramin) olur. Bu da β hidroksilaz etkisi sonucu yan koldaki β karbonun hidroksilasyonu ile noradrenalin ve noradrenalinin feniletanolamin-N-metiltransferaz ekisiyle amino grubunun metilleşmesi ile adrenalin oluşur [52, 53].

1.2.5.Sinir Sistemi İle Sistemik Regülasyon

1.2.5.1.Sinirsel ayar mekanizmaları

Kapiller ve venüller dışındaki tüm kan damarlarında düz kaslar bulunur ve bunlar otonom sinir sisteminin sempatik bölümünden motor sinir lifleriyle ilişki içindedir. Rezistans damarlarına giden sinir lifler, doku kan akışını ve arter basıncını ayarlar. Venöz kapasitans damarlarına giden sinir lifleri, venlerde depolanan kan hacmi miktarını değiştirirler. Venlerin çoğunun innervasyonu seyrek, fakat splanknik damarlar gayet iyi

innerve edilmiştir. Venokonstriksiyona yol açan stimuluslar, aynı zamanda arteriyollerdeki vazokonstriktör sinirleri de aktive ederler ve bunun sonucunda venöz kapasitede görülen azalma ile venöz dönüş artırılır ve arter dolaşımına daha fazla kan gönderilmiş olur [40-43].

1.2.5.2.Kan Damarlarının İnnervasyonu

Noradrenarjik lifler, vücudun her yerindeki damarlar üzerinde sonlanmaktadır. Bu lifler işlevsel olarak vazokonstriktör niteliktedir. Vazokonstriktör innervasyona ek olarak, iskelet kaslarındaki rezistans damarlar, sempatik sisteme ait olmakla birlikte, kolinerjik yapıda ve (vazodilatasyon yapan) vazodilatör sinir lifleriyle innerve edilmişlerdir (sempatik vazodilatör sistem).

Deriden gelen duyu sinirlerinin afferent implusları, kan damarlarını innerve eden duyu sinirlerinin perifere uzanan dallarıyla, antidromik olarak iletilir ve bu impulslar aracılığıyla sinir uçlarından P maddesi salıverilir. P maddesi vazodilatasyona ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Bu lokal nöral mekanizmaya Akson refleksi adı verilir. Diğer kardiyovasküler reflekslerin entegrasyonu santral sinir sisteminde olmaktadır [40-43].

1.2.5.3.Sempatik sinir sistem aktivitesi ve hipertansiyonun gelişimi

Aşırı Sempatik aktiviteni, hipertansiyonun başlatıcı olduğunu gösteren kanıtlar hem deneysel hayvan modellerinden hem de esansiyel hipertansiyonu olan insanlar üzerindeki çalışmalardan elde edilmiştir [54-56] Deneysel ve klinik çalışmaların görece olarak tutarlı bir özelliği, sempatik sinir sisteminin etkisinin, genç hayvanlarda hipertansiyon gelişiminin ilk evrelerinde görüldüğünün en iyi kanıtı olmasıdır [54].

Esansiyel hipertansif genç hastalarda sempatik aktivitenin artışına ilişkin kanıtlar yalnızca plazma katekolaminlerinin ve noradrenalin yayılımının ölçülmesiyle değil aynı zamanda farmakolojik otonom blokajının etkilerinin araştırılmasıyla ve periferal sinirlerden alınan direkt kayıtlarla elde edildiği bildirilmektedir [54, 55]. Noradrenalinin yayılımı üzerine yapılan çalışmalar, genç hipertansiflerde toplam (tüm vücut) yayılımı artsa bile bunun homojen, global bir artışı yansıtmadığını göstermektedir. Kalpte ve böbrekteki bölgesel yayılım ise, özellikle artar [56].

Sempatik aktivitedeki aralıklı ya da sürekli artışın hipertansiyonun gelişimindeki görece önemi konusunda hala tartışmalar vardır. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar [54, 57], aralıklı sempatik aktivasyonun, bir dereceye kadarki direnç damarlardaki yapısal değişikliklerin bir sonucu olarak, uzun süren hipertansiyonla sonuçlanabileceğini öne sürülmektedir. Basıncıdaki aralıklı değişimler insanlarda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur [58]. Bu yapısal değişimlerin, doğrudan , intraluminal ve transmural basınç artışının ya da belki, ikincil olarak , direnç damarların düz kaslarında noradrenalin, anjiyotensin II ve endotelin dahil, bir seri diğer vasküler medyatörün neden olduğu değişikliklerin bir sonucu olduğu artık açıktır [59].

Noradrenalin ve anjiyotensin II arasındaki interaksiyon, bu iki sistem [60] arasında pozitif feed-back için birçok fırsat olması açısından, pratikte özellikle önemlidir. Sempatik sinir sistemi ile renin-anjiyotensin aldoesteron arasındaki karşılıklı yakın ilişki, önemli interaksiyonlar ve amplifikasyonlar için fırsatlar yaratır. Böbrekte nöronal olarak serbest kalan ve beta resöptörleri üzerinden etkili olan noradrenalin, renal renin açığa çıkışını belirleyen önemli bir faktördür.

Buna karşılık anjiyotensin II, yalnızca andromedüler adrenalinin

değil ama aynı zamanda, ön bağlantılı anjiyotensin reseptörleri [60] (AT1) aracılığıyla post-ganglionik noradrenarjik sinirlerden transmitter noradrenalinin de açığa çıkmasını da kolaylaştırır. Benzer interaksiyon, diğer pressörlerle (endotelin) ve depressörlerle (atriyal peptidler, nitrik oksit, bradikinin) [61] önerildiği belirtilmektedir.

Sempatik sinir sisteminin farmokolojik blokajının, kan basıncı düzenlenmesinde ve ayrıca hipertansiyonun komplikasyonlarının önlenmesinde etkili bir yaklaşım olduğu, klinik çalışmalarda 30 yıldan beri açık ve nettir.

Sempatik sinir sistemin kan basıncı üzerindeki kontrolü alfa ve beta reseptörler aracılığıyla olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan santral etkili yeni ilaçlar daha az yan etkiye yol açtıkları, özellikle önceki ilaçlara göre daha az sedasyon yaptıkları için alternatif bir strateji sunmaktadır [62].

1.2.5.4 Kan basıncını kontrol eden merkezi yollar :

Merkezi sinir sisteminin kritik yolu uzun zamandır bilinmektedir. Fakat 1870'lerde Ludwig laboratuvarlarında yapılan çalışmalarda, medulla oblangatanın kan basıncının tonusunun sürdürülmesi ve refleks kontrolünde önemli bir rol oynadığı anlaşılana kadar bilinmiyordu. 1960'lara varıldığında ve ilerleyen yıllarda, geçiş liflerini etkilemeden sinir hücresi gövdelerinin kimyasal yolla stimülasyonu kavramı hızla gelişmeye başladı [63, 64].

1970'lerden önce, kan basıncı kontrolünün, medullar vazomotor merkezlerde yer alan bir bölgeye bağlı olduğu düşünülmüştür. Feldberg ve arkadaşları, inhibitör ve eksitatör ilaçları medulla oblangatanın ventral yüzeyine uygulamanın arteriyel kan basıncında masif değişiklikler yaptığı gösterdiler [57]. Bu çalışma, medullar yapılar üzerine olan ilginin

yenilenmesini sağladı ve bu ilgi de barorefleks regülasyondan sorumlu devirleri bugünkü şekliyle anlaşılmasını sağladı.

Barorefleksin afferent kolu aort arkusundan ve karotis sinüsünden köken alır, burada mekanoreseptif sinir uçları arteriyal duvar çaplarındaki değişiklikleri saptamaktadırlar. Refleks, büyük arter duvarlarında yer alan, gerim reseptörleride denenen baroreseptörlerinin basınç ile gerimi sonucu başlar. Arteriyal basınçta artma baroreseptörleri gerer. Her karotid arterin içinde çok miktarda yer alan baroreseptörler topluca "karotid sinus" adını alırlar. Bu reseptörler aorta da ve daha az olmak üzere büyük santral arterlerde bulunur. Buralardan kalkan uyarılar beyin sapına gider ve oradan da periferik damarlara cevap gelir, böylece damarlar dilate olur; kalpte ise pompa gücü azalır [65-67]. Bu olay üzerine bir hayli yeni gelişmeler oluşmuştur. Klasik olarak bilinir ki Nükleus Traktus Solitaryus (NTS) ve ventrolateral medullanın (VLM) rostral bölgesi santral baroresertör-vazomotor refleks yolunda önemli bir bölgeyi oluşturmaktadır. Baroreseptör afferent sinirler NTS nöronlarında sonlanır. VLM'nin rostral kısmındaki sempatik eksitator nöronların aksonları direkt olarak sempatik preganglioner nöronlara erişirler. VLM'nin kaudal ve intermediyer bölgeleri NTS aracılığı ile eksitator sempatik nöronlara bağlanırlar. X. Kaudal medulladaki nöronlar, inhibitör bir aminoasit olan GABA içerirler ve rostral ventrolateral medulla'daki bulbosipinal sempatoeksitator nöronlara yönelir ve onlara sinaps yaparlar [68, 69] Rostral ventrolateral medulladaki nöronlar glutamat sentez ederler. Bu nöronlar, kalp ve kan damarlarını etkileyen sempatik preganglionik motor nöronların aktivitesini arttırmak için spinal kordda glutamat salgırlar. Rostral ventrolateral medulladaki nöronların ayrıca; adrenalin ve noropeptid Y ve P maddesi gibi peptidleri de içeren bir dizi farklı maddelerde içerdikleri bilinmektedir [65, 70, 71]. Bu nedenle periferik baroreseptörlerin aktivasyonu; rostral

[65, 70, 71]. Bu nedenle periferik baroreseptörlerin aktivasyonu; rostral ventral medulladaki eksitatör nöronların aktivitesini yavaşlatan inhibitör nöronları inhibe eder. Bir eksitatör yolun indirekt inhibisyonu sağlayan bu mekanizma aynı zamanda disfasilitasyon olarak da bilinir.

Rostral ventrolateral medulladaki nöronların yoğun aktivasyonu ağır hipertansiyona ve bazı durumlarda pulmoner ödeme ve ölüme yol açar [66]. Bunun aksine bu bölgedeki hücrelerin inhibisyonu, kan basıncı akut spinal kanal kesilmesinden sonraki benzer seviyelere düşürür. Bu nedenle, rostral ventrolateral medulladaki hücrelerin kimliği, bağlantıları ve fizyolojik özellikleri yoğun araştırmaların konusu olmuştur [66].

Sempatik aktivitenin baroreseptör kontrolünde bu bağlantıların önemi tartışma götürmez. Anesteziye ve uyanık hayvanda yapılan bazı yeni çalışmalarda bu bölgeden kalkan ve başka yönlere projeksiyon yapan bağlantılar da gösterilmiştir. Nitekim baroreseptör uyarılar sonucu ön beyin bölgesinde pek çok nöronlarında aktive olduğu tanımlanmıştır. Anesteziye edilmiş hayvanlarda bu aktivitelerin elektrofizyolojik metodlarla tanımlanması anesteziklerin genel depressif etkileri nedeniyle son derece güçtür. Son yıllarda bazı fizikokimyasal metodlarla baroreseptör refleks impulslarının santral sinir sisteminde hangi nöronları aktive edebileceği gösterilmiştir. Fos proteini immunkimyasal metodlarla tayin edilebilmektedir. Anesteziye edilmiş tavşanlarda fenilefrin uygun dozlarda tatbik edilerek sistolik kan basıncı 20-30 mmHg yükseltip 60 dakika süresince incelenmiştir. Aynı bir grupta ise sodyumnitropürüssid verilerek sistolik kan basıncı 60 dakika süresince 20-30 mmHg düşük tutulmuştur. Bu süre içinde kan basıncı normal hudutlarda tutulan hayvanlarda kontrol olarak kullanılmıştır. Kontrol hayvanlarla mukayese edildiğinde kan basıncı yüksek tutulan hayvanlarda Fos proteini ekspresyonu beyinde area postrema, NTS, VLM'nin kaudal ve intermediyer kısmında, lateral

VLM'nin kaudal ve intermediyer bölgelerinde tirozin hidroksilaz enzim düzeyi de artıyor ki katekolamin düzeyinin artması anlamına gelmektedir. Ancak nöronların sadece % 5'i katekolaminerjiktir. Bu hayvanlarda hipertansiyonda aynı bölgelerde ileri düzeyde aktivasyona neden olmakta ve ayrıca lokus ceruleus, supraoptik nükleus, nükleus arkuatus, paraventriküler nükleuslar da aktive olmaktadır. Hipertansiyonun aksine VLM'nin kaudal ve intermediyer kısımlarında katekolaminerjik nöronların aktivitesi çok daha yüksek düzeyde aktive olmuştur. Tüm bu bulgular hipertansiyon oluşumu ve gelişmesinde ön beyin ve beyin sapındaki nöronal aktivitenin son derece önemli olduğunu göstermektedir. Kan basıncının, gerek normal gerekse hipertansiyonda bu aktivitenin nasıl ve hangi yönde geliştiği hakkında bilgi almamakla birlikte diurnal ritim de son derece önemli olabileceğini telkin etmektedir [72].

Vazomotor merkezlerin ana nöronlarının bulunduğu NTS, dorsal vagus nükleusu, area postrema, lokus seruleus ve buralardan kaynaklanan afferent ve efferent yollar ve bağlı nöronların morfolojik ve fonksiyonel aktivitelerinde olabilecek herhangi bir değişim, hipertansiyon oluşum ve gelişmesine önemli katkıda bulunur. Nitekim NTS' de yapılacak bir tahribat devamlı hipertansiyon gelişmesine neden olur. Son derece önemli olan bir diğer nokta da bu bölgedeki lokalize katekolaminerjik nöronların özellikleridir. Bu bölgede adrenalin birinci derece sorumlu medyatör olarak bilinmektedir. Nitekim spontan hipertansif sıçanlarda yapılan ölçümler bu bölgedeki Fenil etanol amin N-metil tranferaz aktivitesinin, adrenal medulladaki kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

Tüm bu veriler dikkate alındığı zaman "Esansiyel Hipertansiyon" olarak tanımlanan antitenin gerçekten sebebi bilinmeyen hipertansiyon mu, yoksa tüm bu bahsedilen düzeylerdeki bir morfolojik veya fonksiyonel bozukluğa mı bağlı olduğu üzerinde durmak gerekir [73].

1.2.5.5.Karotid Sinus ve Aort Yayı

Karotid sinus, a.carotis communis'in a. carotis interna ve a.carotis externa olarak ikiye ayrıldığı bifurkasyo noktasının hemen biraz üzerinde ve a.carotis interna'da dilate olmuş küçük bir yerdir. Baroreseptörler bu dilate olmuş yerde lokalize olmuşlardır. Ayrıca aort yayının duvarında da bulunmaktadır. Aort yayından gelen vagal lifler ve karotid sinus sinirinin hepsine birden tampon sinirleri (buffer nerves) adı verilmektedir [40-43].

1.2.5.6.Tampon sinirinin aktivitesi

Sinus ve aort kavisinde basınç arttığı zaman, deşarjlar artar; basınç düştüğünde ise deşarjlar azalarak daha da seyrekleşir. Artmış olan deşajlarla oluşan konpanze edici yanıt, kan basıncında bir düşüştür.

Karotidreseptörler, hem devamlı varolan basınca hem de nabız basıncına yanıt verirler. Ortalama kan basıncında bir değişikliğe yol açmayan bir karotid basınç azalması, baroreseptör deşajlarının azalmasına, dolayısıyla da taşikardiye ve ortalama kan basıncının artışına yol açar. Basınçta dalgalanma olmaya başladığı zaman, baroreseptörler bazen kan basıncının artış yaptığı anlarda deşarj olurlar ve düşüş anlarında sessiz kalırlar. Basınçta dalgalanmanın olmadığı zaman ortalama basıncın düştüğü durumlarda ise, deşajlarda sabit bir hızda azalma gözlenir.

Son yıllarda dolaşımın arter kısmındaki baroreseptörlerin, bunların vazomotor ve kardiyo inhibitör alanlar ile olan afferent bağlantıların ve bu alanlardan kalkan efferent yolakların, kalp hızı ve kan basıncını stabilize etmek için bir refleks geri-bildirim mekanizmasını oluşturdukları ortaya çıkmış bulunmaktadır. Sistemik arter basıncındaki herhangi bir düşüş, tampon sinirlerdeki inhibitör deşajları azaltır ve bunu

herhangi bir düşüş, tampon sınırlardaki inhibitör deşarjları azaltır ve bunu kompanze etmek için kalp çıkışında ve kan basıncında yükselme olmaktadır. Basıncındaki herhangi bir artış, kan basıncı daha önceki normal düzeyine inene dek, arteriyollerin dilatasyonuna ve kalp çıkışının azalmasına neden olur [40-43].

1.2.5.7. Kemoreseptör Stimülasyonunun Vazomotor alan üzerine olan etkileri

Karotid ve aortik cisimlerdeki kemoreseptörlerden gelen afferentler asıl etkilerini solunum üzerinde gösterirler. Periferik vazokonstriksiyon ve bradikardi, kemoreseptör stimülasyonlarına karşı kardiyovasküler yanıtlardır. Fakat hipoksi de adrenal medulladan katekolamin artışına yol açar. Hipotansiyon oluşturan hemoraji kemoreseptör stimülasyonuna yol açar. Bunun nedeni kemoreseptörlere giden kan akımının azalması ve bunun sonucunda bu organların sabit bir anoksiye girmeleridir [40, 41].

Hipertansiyon tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de erişkin popülasyonun önemli bir bölümünü etkileyen ciddi bir sorundur. Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi, 2000 yılına girmekte olduğumuz bu günlerde, önemli yükümlükleri de beraberinde getirmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar hafif olsun, şiddetli olsun her derecedeki hipertansiyonun tedavi edilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu çalışmaların bulgularına göre hem sistolik, hem diyastolik kan basıncındaki çok hafif bir artış bile kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir ve ilaç tedavisiyle kan basıncının düşürülmesi bu riskleri azaltmaktadır. Bu nedenle kan basıncını düşüren pek çok ilaç geliştirilmiş ve bu ilaçların antihipertansif etkileri konusunda pek çok geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde de bu nitelikte çalışmaların daha fazla

yapılması uygun görülmüştür. Bu düşünceden hareketle *Origanum onites* L'den izole edilen Kekik yağının hipotansif etkisi, normotansif ratlarda araştırılmıştır. Çalışmamızda *Origanum onites* L'den elde edilen kekik uçucu yağını, kullanmamızın en önemli nedenlerinden biri ; kekiğin halk arasında kullanımının çok yaygın olması ve ülkemizde bulunan, araştırmaya değer, türlerden biri olmasıdır. Bir diğeri ise kekik uçucu yağının, yapılan bir çalışmada [74] hypotansif etkisinin tespit edilmiş olmasıdır. Ayrıca kekik uçucu yağının hipotansif etkisi tespit edilmiş fakat bunu hangi yolları kullanarak yaptığı, araştırılmaya açık bırakılmıştır. Bu konudaki eksikliğin giderilmesi için kekik uçucu yağının, Sempatik Sistem üzerinden etkili olduğunu düşünerek, bu konu üzerindeki çalışmamızı literatür bilgileri çerçevesinde gerçekleştirmeye çalıştık.

2- MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1.Deney Hayvanları : Deneyleerde (200-350)gr. ağırlığında albino sıçanlar (*Rattus norvegicus*) kullanılmıştır. Deney hayvanları normal gece-gündüz siklusunda ve ortalama (20-22 °C) oda sıcaklığındadır. Deneyde kullanılacak hayvanların gelişmeleri için ihtiyaç duydukları iyonları alabilmeleri için, çeşme suyu ve standart yapay fare yemi (Yem Fabrikası, ESKİŞEHİR) ile beslenmiştir.

2.1.2.Kullanılan Malzemeler :

Arter ve Vena için (pe-100) polietilen damar kantülleri

Kan basınç Transducer (Ugo -Basil, cat. 7016)

Civalı kan basıncı kalibratör ve monometresi (Ugo-Basil, cat. 2900)

Recorder Gemini (Ugo-Basil cat 7070)

Kaba Terazı

Diğer cerrahi alet ve malzemeler

Termofor

Enjektör (1 ml)

Derece

2.1.3.Kullanılan Kimyasal Malzemeler :

Üretan (Sigma)

Serum fizyolojik

Heparin (Sigma)

DMSO (dimetilsülfoksit)

Norepinefrin (Sigma)

Test maddesi : *Origanum onites* L. TBAM (Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi) da clevenger apareyinde su dilatasyonu ile elde edilen

uçucu yağın bileşenleri GC ve GC-MS analizleri ile belirlenmiştir (16,24) ve bu da test maddesi olarak kullanılmıştır.

2.2. YÖNTEM

Deney hayvanlarına daha önce kullanılan yöntemlere uygun olarak [75] kan basıncı ölçümleri ve gerekli cerrahi operasyon yapılmıştır. Deney hayvanları Üretanın (% 20'lik hazırlanmış solüsyondan, 1-1,5 g/kg i.p.) intraperitoneal injeksiyonuyla anestezi edildi. Anestezi edilen ve ameliyat masası üzerine sırt üstü tespit edilen deney hayvanlarının boyun bölgeleri, cerrahi tekniğine uygun olarak açılmıştır. Deney hayvanının jugular ven ve carotid arteri (v. jugularis ant. et int., a. carotis int.) iyice izole edildikten sonra pe-100 polietilen kanüller aracılığıyla kanüle edilmiştir. Arter basıncı transducer aracılığıyla kaydediciye (recorder) aktararak, kan basıncı ölçümleri kağıt üzerine sürekli olarak kaydedilmiştir. Operasyon başlangıcından itibaren % 0,9 NaCl içinde 50 iu/L heparin intravenöz uygulanmış ve madde uygulamaları için genellikle 10 iu/L heparinli solüsyonlar uygulanmıştır.(Uygulanan madde dozları sistemik dolaşıma tam olarak geçebilmesi için her intravenöz uygulamadan sonra kanülden 0.2 ml. hacminde heparinli serum fizyolojik, damar içine verilmiştir.) İntravenöz madde injeksiyonu 30 sn'den fazla sürmemek kaydıyla yavaşça yapılmıştır [76]. Deney hayvanına madde injeksiyonuna başlamadan önce en az bir saat kan basıncının stabilize olması beklenmiştir ve sürekli olarak hayvanın sağlık durumu kontrol edilmiştir. Operasyon süresince hayvanın vücut sıcaklığı masa üstü lambası [76] ve üstünde tespit edildiği termofor ile muhafaza edilmiştir. Kan basıncı stabilize olduktan sonra deney hayvanına maddeler vermeye başlanmıştır. 15 dakikalık periyotlarla maddeler verilmiş ve herhangi bir doz uygulama öncesinde kan basıncının stabilize olmasına dikkat edilmiştir.

Deney hayvanlarından iki grup oluşturuldu. Birinci gruptaki 5 hayvana enjekte edilecek maddeler; 1. olarak Kekik yağı, 2. Noradrenalin ve 3. olarak da Kekik uçucuyağı sırasıyla ve farklı ikişer doz biçiminde verildi. *Origanum onites* L.'den elde edilen kekik yağı 0,9 ml. DMSO içinde çözüldü ve ilk doz olarak jugular vene 0,05 ml. intravenöz injeksiyon edildi. Arteriyal basınç stabil olduktan sonra kekik yağının ikinci dozu (0,1 ml. i.v.) uygulandı. Daha sonra basıncın stabil olması beklendi ve noradrenalinin ilk dozu (1,25 mg/kg i.v.) uygulandı, tekrar basıncın stabil olması beklendi ve noradrenalinin ikinci dozu (0,125 mg/kg i.v.) uygulandı. Daha sonra kekik uçucu yağının ilk dozu (0,05 ml.) uygulandı ve arteriyal basıncın stabil olmasından sonra kekik yağının ikinci dozu (0,1 ml.) uygulandı.

İkinci gruptaki diğer 5 hayvana enjekte edilecek maddeler; 1. olarak Noradrenalin, 2. olarak kekik yağı ve 3. olarak da noradrenalin sırasıyla ve farklı ikişer doz biçiminde verildi. Bu gruptaki deney hayvanlarına ilk önce noradrenalinin ilk dozu (1,25 mg/kg) verilerek çalışmaya başlandı. Daha sonra arteriyal basıncın stabil olması beklendi ve noradrenalinin ikinci dozu (0,125 mg/kg iv.) uygulandı. Arteriyal basınç stabil olduktan sonra kekik uçucu yağının ilk dozu (0,05 ml.iv.) uygulandı, daha sonra ikinci dozu (0,1 ml.iv.) uygulandı. Arteriyel basıncın stabil olması beklendi ve noradrenalinin dozları sırasıyla birinci biçimiyle uygulandı. Yapılan bu deneysel çalışmaların sonucunda, birinci ve ikinci gruptaki deney hayvanlarının kan basıncındaki değişimler recordera kaydedildi ve kontrollerle birlikte karşılaştırıldı.

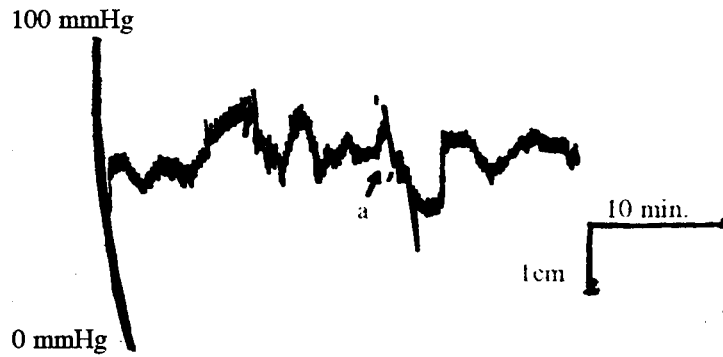
3.BULGULAR

3.1. İnvivo Kan Basıncı Ölçümleri

3.1.1. I. Grup Deneysel Hayvanları :

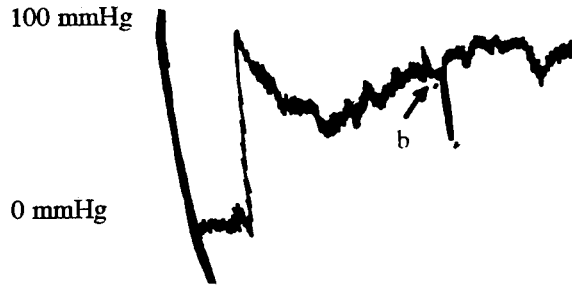
Deneysel hayvanları kanüle edildikten 1 saat sonra maddeler aşağıdaki sırada 15 dakika arayla uygulanmaya başlanmıştır.

İlk Doz Kekik yağı (0,05 ml. i.v.): Deneysel hayvanlarına 0,05 ml'lik kekik yağının uygulanmasının sonucunda kan basıncında ani bir düşme gözlemlenmiştir. Kekik Yağının bu ilk dozunun kan basıncında ortalama 20.0 mmHg bir düşmeye neden olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.1.)



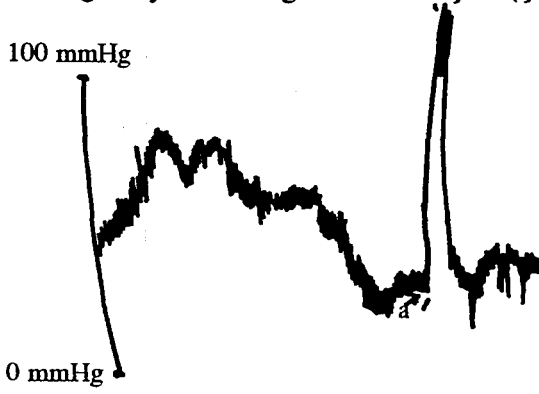
Şekil 3.1. Kekik uçucu yağının sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
a: Uçucu yağ, 0,05 ml. i.v.

İkinci Doz Kekik yağı (0,1 ml. i.v.): Deneysel hayvanına ilk doz kekik yağı verilmesi ve 15 dakika beklenilmesinden sonra kekik yağının ikinci dozunun (0,1 ml i.v.) verilmesiyle yine kan basıncında ani bir düşme gözlemlenmiştir. Kekik Yağı verildiği anda stabil olan kan basıncındaki bu ani düşme ortalama 29.64 mmHg seyretmiştir.(Şekil 3.2.)



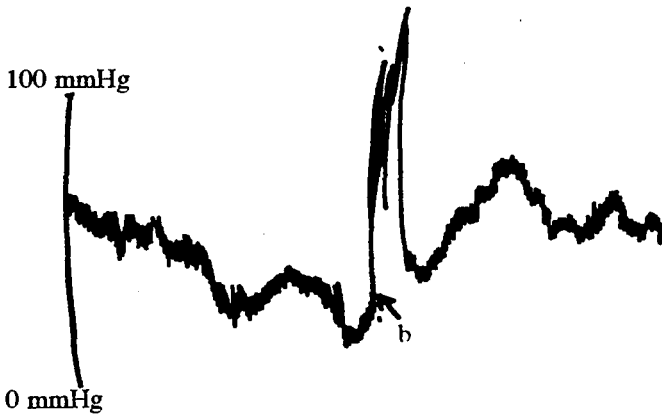
Şekil 3.2. Kekik uçucu yağının sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
b: Uçucu yağ, 0,1ml. i.v.

İlk Doz Noradrenalin (1,25 mg/kg i.v.):Deney hayvanının azalan arteriyal kan Basıncının, yaklaşık olarak 15 dakika sonunda tekrar normal hale geldiği gözlemlenmiştir. Noradrenalin ilk dozunun (1,25 mg/kg i.v.) verilmesiyle birlikte kan basıncında ani bir yükselme seyretmiştir. Ortalama 119.06 mmHg bir yükselme gözlemlenmiştir. (Şekil 3.3.)



Şekil 3.3. Noradrenalinin sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
a: Noradrenalin, 1.25 mg/kg i.v.

İkinci Doz Noradrenalin (0,125 mg/kg i.v.):Deney hayvanının kan basıncının stabil olduğunun görülmesiyle, noradrenalinin uygulanan ikinci dozu (0,125 mg/kg i.v.) kan basıncında ani bir yükselmeye neden olmuştur. Ortalama 126.50 mmHg bir yükselme gözlemlenmiştir. (Şekil 3.4.)



Şekil 3.4. Noradrenalinin sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
b: Noradrenalin, 0.125 mg/kg i.v.

İlk Doz Kekik Yağı (0,05 ml.i.v.):Artan Arteriyal kan basıncının yaklaşık 15 dakika sonunda stabil hale geldiği gözlemlenmesinden sonra, 0,05 ml'lik kekik yağının verilmesiyle birlikte kan basıncında ani bir düşme, beklenirken yükselme olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama 80.00 mmHg bir artış gözlemlenmiştir.(Şekil 3.5.)



Şekil 3.5. Kekik yağının sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
a: Uçucu yağ, 0.05 ml. i.v.

3.1.2. II. Grup Deney Hayvanları:

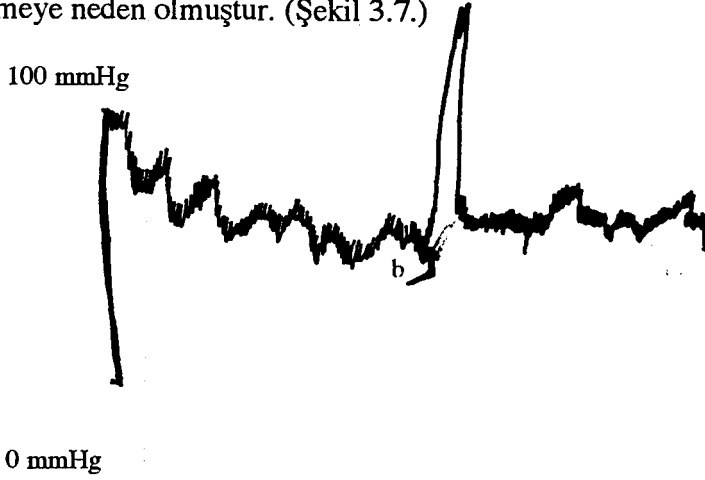
Deney hayvanları kanüle edildikten 1saat sonra verilecek maddeler 15 dakika arayla aşağıdaki sırada olduğu gibi verilmeye başlanmıştır.

İlk Doz Noradrenalin (1,25 mg/kg i.v.):II. Gruptaki deney hayvanlarına ilk olarak noradrenalin verilerek çalışmaya başlanılmıştır. Deney hayvanları 1 saatlik bir dinlenme sonucunda noradrenalin verilmesiyle birlikte stabil olan kan basıncında ani bir yükselme gözlemlenmiştir. Ortalama kan basıncı 106.25 mmHg bir yükselmeye neden olmuştur.(Şekil 3.6.)



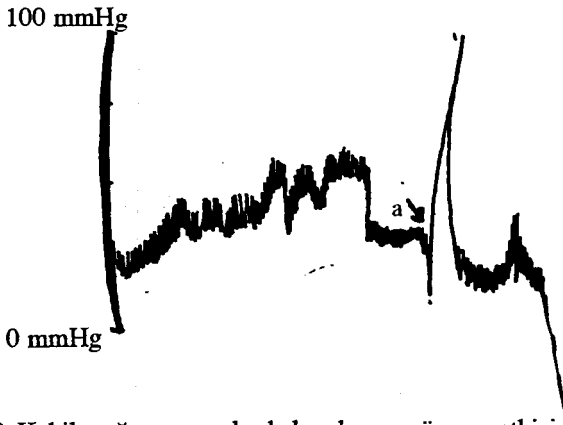
Şekil 3.6. Noradrenalinin sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
a: Noradrenalin, 1.25 mg/kg i.v.

İkinci Doz Noradrenalin (0,125 mg/kg i.v.): Artan arteriyel kan basıncının, yaklaşık 15 dakika sonunda stabil hale gelmesi sonucunda, noradrenalinin ikinci dozunun uygulanmasıyla birlikte kan basıncında ani bir yükselme gözlemlenmiştir. Noradrenalin ortalama 105.36 mmHg bir yükselmeye neden olmuştur. (Şekil 3.7.)



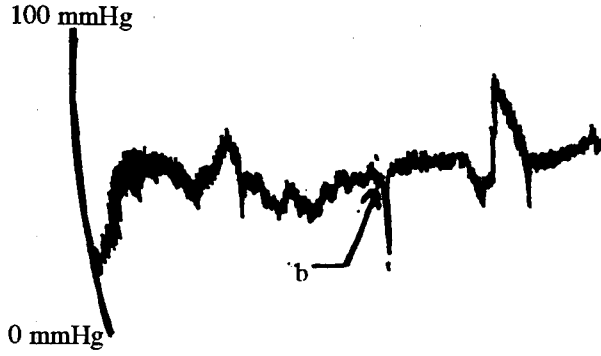
Şekil 3.7. Noradrenalinin sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
b: Noradrenalin, 0.125 mmHg i.v.

İlk Doz Kekik Yağı (0,05 ml.i.v.): Arteriyel kan basıncının stabil olmasından sonra verilen kekik yağının ilk dozu (0,05ml.i.v.) kan basıncında ani bir düşmeye neden olmuştur. Kekik Yağı etkisiyle, ortalama 27.92 mmHg bir düşme gözlemlenmiştir. (Şekil 3.8.)



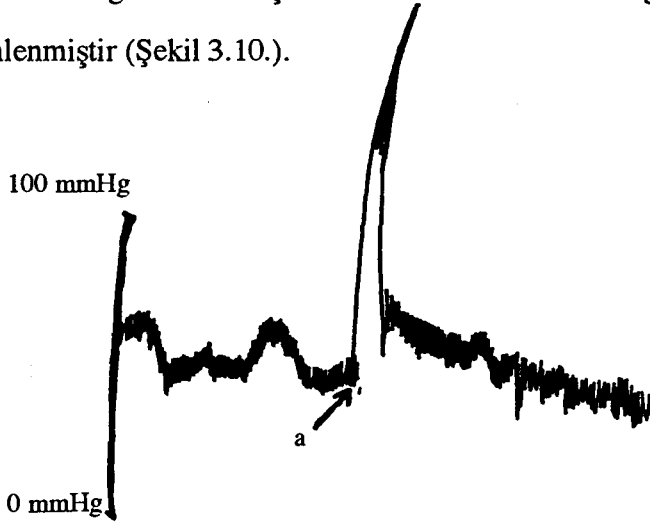
Şekil 3.8. Kekik yağının sıçanlarda kan basıncı üzerine etkisi
a: Uçucu yağ, 0.05 ml. i.v.

İkinci Doz Kekik Yağı (0,1 ml.i.v.): Kan basıncı yaklaşık 15 dakika sonunda stabil olması ve kekik yağının ikinci dozunun verilmesiyle birlikte kan basıncında ani bir düşme gözlemlenmiştir. 0,1 ml'lik kekik yağı ortalama 33.00 mmHg bir düşmeye neden olmuştur (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Kekik uçucu yağının kan basıncı üzerine etkisi
b: Uçucu yağ, 0.1 ml.

İlk Doz Noradrenalin (1,25 mg/kg i.v.): Azalan arteriyel kan basıncının 15 dakika sonunda stabil hale gelmesi sonucunda noradrenalinin ilk dozunun (1,25 mg/kg i.v.) uygulanmasıyla birlikte kan basıncında ani bir yükselme gözlemlenmiştir. Ortalama 99.50 mmHg bir yükselme gözlemlenmiştir (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Noradrenalinin kan basıncı üzerine etkisi
a; Noradrenalin, 1.25 mmHg i.v.

Çizelge 1. *Origanum onites* L. uçucu yağının bileşenleri.

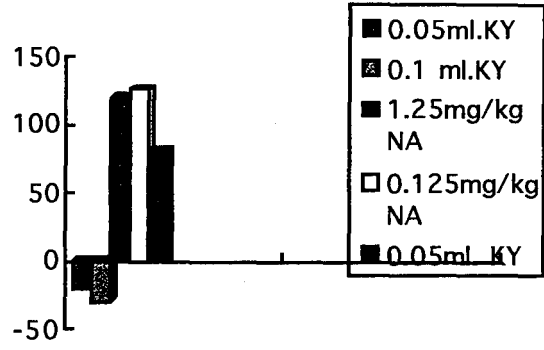
Bileşikler	%
Methyl-2-methyl butyrate	0.12
α -pinene	0.80
α -thujene	0.42
camphene	0.23
β -pinene	0.17
Δ^3 -carene	0.08
myrcene	1.59
α -terpinene	1.34
limonene	0.27
1,8-cineole	0.37
β -phellandrene	0.35
(z)- β -ocimene	0.07
γ -terpinene	3.23
p-cymene	6.08
terpinolene	0.19
3-octanol	0.11
α -p-dimethyl styrene	0.06
1-octen-3-ol	0.23
trans-sabinene hydrate	0.39
linalool	3.62
cis-sabinene hydrate	0.21
trans-p-menth-2-en-1-ol	0.08
bornyl acetate	0.02
terpinen-4-ol	1.18
β -caryophyllene	1.62
aromadendrene	0.61
cis-p-menth-2-en-1-ol	0.07
trans-dihydrocarvone	0.05
trans-pinocarveol	0.04
α -humulene	0.11
carvotanacetone	0.03
α -terpineol	1.67
borneol	1.32
β -bisabolene	0.10
carvone	0.46
trans-linalool oxide (pyranoid)	0.02
δ -cadinene	0.10
γ -cadinene	0.04
cumin aldehyde	0.08
trans-carveol	0.05
p-cymen-8-ol	0.11
hexanoic acid	0.05
4-isopropyl salicylaldehyde	0.19
caryophyllene oxide	0.44
methyl eugenol	0.02
globulol	0.06
cumin alcohol	0.07
spathulenol	0.28
isothymol	0.05
thymol	2.10
isocarvacrol	0.07
carvacrol	67.79

Çizelge 3.1. I. Grup Deney Hayvanlarında Tansiyon Değişim Çizelgesi
 NA: Noradrenalin
 KY:Kekik yağı

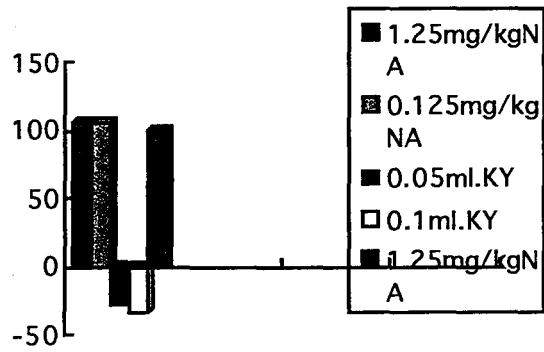
MADDELER	ORTALAMA- mmHg	STANDART SAPMA
0.05 ml. KY.	-20.00	6.41
1ml. KY.	-29.64	8.22
1.25 mg/kg NA.	119.06	14.20
0.125 mg/kg NA	126.50	19.01
0.05 ml. KY.	80.00	34.53

Çizelge 3.2 II. Grup deney Hayvanlarında Tansiyon Değişim Çizelgesi
 NA.: Noradrenalin
 KY.: Kekik Yağı

MADDELER	ORTALAMA- mmHg	STANDART SAPMA
1.25 mg/kg NA.	106.25	22.64
0,125 mg/kg NA.	105.36	19.65
0.05 ml. KY.	-27.92	13.17
0.1 ml. KY.	-33.00	13.96
1.25 mg/kg NA.	99.50	24.01



Şekil 3.1. I. Grup deney hayvanlarında tansiyon değişimini gösteren grafik



Şekil 3.2. II. Grup deney hayvanlarında tansiyon değişimini gösteren grafik

TARTIŞMA

Kekik hem baharat hem de ilaç olarak halk tarafından halen kullanılmakta olan bir bitki türüdür. *Origanum onites* L. ve diğer kekik türleri geleneksel halk tıbbında antiparazitik [2, 18], antiseptik [2], yara iyileştirici [21], diş eti hastalıklarına karşı [9] ağrı kesici olarak, şeker hastalığı, karın ağrıları [18] ve antidot gibi çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

Kekik olarak en yaygın kullanımı olan *Origanum onites* L. türü üzerinde yapılan daha önceki çalışmalarda, gerek kekik uçucu yağının [22], gerekse kekik suyu olarak bilinen sulu fazın kimyasal yapısı [27] ortaya konulmuş bulunmaktadır. Dolayısıyla kekik uçucu yağının ana bileşeninin karvakrol olduğu [22] ve deneysel olarak çalışılmış olan etkilerinden büyük ölçüde karvakrol'un sorumlu olduğu ileri sürülmüştür [26, 27].

Kekik ile bilinen *Origanum onites* L. ile ilgili çeşitli deneysel çalışmalar yapılmış ve kekik uçucu yağının antibakteriyal ve antifungal [28, 77], mast hücre degranülasyonunu inhibe edici [31] analjezik [24] antispazmotik [25] etkili olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerinde inhibitör etkisi bildirilmiş bulunmaktadır [74].

Kekik uçucu yağının ana bileşeni olan karvakrol'un antibakteriyal ve antifungal etkilerinin yanısıra [25], prostaglandin sentez inhibisyonu yaptığı [78], antioksidan [39], antihepatotoksik ve serbest radikal tutucu etkileri olduğu [79] bildirilmiştir. Bu etkilerine ek olarak, karvakrolun *invivo* olarak sıçanlarda DMBA ile oluşturulmuş akciğer tümörüne karşı etkili olduğu bildirilmiş bulunmaktadır [80].

Kekik suyu olarakta bilinen ve kekiğin distilasyonu esnasında

uçucu yağ altında toplanan yağ altı suyunun deney hayvanları üzerinde bazı etkileri çalışılmış ve yağ altı suyu olarak adlandırılmış olan bu sulu fraksiyonun koleretik [81], hipertansif [27, 30], antispazmodik etkili olduğu fakat antibakteriyel ve antifungal etkilerinin bulunmadığı bildirilmiştir [30].

Kekik uçucu yağının LD₅₀ değerinin farelerde 1,3 ile 1,6 ml/kg [27, 32] karvakrolun LD₅₀ degerinin sıçanlarda 810 mg/kg (p.o) olduğu fakat kekik yağ altı suyun ise LD₅₀ değerinin uygulanan en yuksek dozda dahi saptanamadığı ve pratik olarak toksik olmadığı bildirilmiştir [26]. Tavşanlarda ise oral LD₅₀ değeri 100 mg/kg'dır [35]. Tavşan derisinde 500 mg/24 h. dozda şiddetli iritasyona sebep olduğu bildirilmiştir [34]. Bu veriler ışığında, kekiğe ait test edilen materyalin hazırlanma ve elde edilme yönteminin önemli deneysel farklılıklara neden olduğu düşünölmelidir.

Denelerimizde kullanılan test materyali distilasyonla elde edilmiş olan kekik uçucu yağdır ve kimyasal bileşimi bilinmektedir (Bkz. Çizelge 1.1.). Tablodan da göröldüğü gibi, ana bileşenin karvakrol olduğu, fakat çok sayıda farklı kimyasal maddeden meydana gelmiş olan kekik yağının sıçanlarda in vivo olarak kan basıncı üzerinde hipotansif etkili olduğu denelerimiz sonucunda gösterilmiş bulunmaktadır (Bkz. Şekil 3.1.-Şekil 3.9.). Kekik uçucu yağının hipotansif etkisi daha önce yapılan bir çalışmada bildirilmiş bulunmaktadır [74] ve bu açıdan bir önceki çalışmanın bulguları bizim denelerimiz ile de doğrulanmış olmaktadır.

Öte yandan, endojen bir adrenarjik agonist olan noradrenalin sonrasında uygulanan kekik uçucu yağının, beklenenin aksine, noradrenalin uygulanmış gibi hipertansif bir etkiye neden olduğu gözlenmiştir (Bkz. Şekil 3.1.-Şekil 3.9.). Kekik uçucu yağının tek başına uygulandığında gözlenen hipotansif etkiden çok farklı olan bu hipertansif etkinin, noradrenalin öncesi ve sonrasında kekik uçucu yağı uygulanan

grupta, gözlenmiş olması şimdiye kadar başka hiçbir kaynakta rapor edildiği rastlanmamış olan bir bulgudur.

Bilindiği gibi, kan basıncı üzerinde, santral sinir sistemi içerisinde bulunan kardiyovasküler ve vagal merkezler başta olmak üzere, bir çok komponent önemli rol oynamaktadır. Bu fizyolojik sistemler nedeniyle klonidin gibi alfa₂-adrenerjik reseptör agonistleri antihipertansif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca otonom ganglionların blokajı sonucunda da antihipertansif etki görüldüğü bilinmekte ve bu amaçla trimetafan kullanılmaktadır. Sempatik sinir sisteminin postsnaptik komponentini oluşturan adrenerjik nöronların blokajı ile de antihipertansif etkinin oluştuğu bilinmektedir.[41,42]

Öte yandan en çok araştırılan konuların başında gelen adrenerjik reseptörlerin etkisi ile de hipotansif ve antihipertansif etki görülebilmektedir. Beta adrenerjik reseptörlerin, özellikle beta₂ adrenerjik reseptör agonistlerinin vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir [42]. Beta blokerleri olarak bilinen beta-adrenerjik reseptör antagonistleri antihipertansif etkilidirler ve bu amaçla klinikte kullanılmaktadırlar. Aynı şekilde alfa₁-adrenerjik reseptör antagonistleri de antihipertansif etkili oldukları ve bu amaçla klinikte kullandıkları bilinmektedir [42].

Anjiyotensin damarlar üzerinde kuvvetli vazokonstriktör etkili olduğu bilindiğinden, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) kan basıncının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır ve bu nedenle bu enzim (ACE) inhibitörleri antihipertansif olarak kullanılmaktadır [42]. Böbrekler üzerine etkili olan ve diüretik etkili bileşiklerde kan hacminde anlamlı bir azalmaya neden olduğu için hipotansif etkili olarak kullanılmaktadırlar [41, 42]

Kardiyovasküler sistemde kalsiyum kanallarının önemli rolleri bulunmaktadır, özellikle yaygın dağılımı olan L-tip kalsiyum kanallarının

bloke olması hipotansif etkiyle sonuçlanmaktadır [41,42]. Nitekim bilindiği gibi, tymol, karvakrolun bir izomeridir ve bir uçucu yağ bileşeni olarak *Origanum onites* L. de bulunmaktadır (Bkz. Çizelge 1.1.). Timol ve karvakrolun sıçan duodenumunda BaCl₂ ve asetilkolin ile indüklenmiş kasılmaları non-kompetatif olarak antagonize ettiği rapor edilmiştir [83]. İçinde karvakrol bulunan kekik suyunun sıçan mide duodenum ve ileum preparatlarında doza bağlı olarak asetilkolin kasılmalarını inhibe ettiği [82] ve ayrıca saf karvakrol ile yapılan deneylerde de sıçan ileumu üzerinde bariz bir inhibitör etki görüldüğü rapor edilmiştir [27]. Sindirim sisteminde olduğu gibi damar kasılmalarından da düz kasların sorumlu olduğu dikkate alınrsa, deneylerimiz de test maddesi olarak kullanılan kekik uçucu yağının hipotansif etkisinin nedeni açığa çıkmaktadır. Ancak damar düz kasları ile mide, duodenum ve ileum gibi sindirim sistemi kısımlarının düz kaslar arasında kasılma mekanizmaları arasında çok büyük farklılıklar bulunmaktadır.

Sindirim sistemine ait düz kasların asetilkolin varlığında muskarinik reseptör aracılığı ile kasıldığı, bir adrenarjik reseptör agonisti olan noradrenalin ile gevşeme yanıtı verdiği bilinmektedir [42]. Öte yandan noradrenalin adrenarjik reseptörler aracılığıyla damar düz kaslarında bir kasılmaya neden olmakta, muskarinik reseptör agonisti olan asetilkolin ise EDRF aracılığı ile damar düz kaslarında bir gevşemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona neden olmaktadır. Potasyum klorür (KCl) nonspesifik bir etki yaparak hem sindirim sisteminde hem de vasküler sistemde bulunan düz kasların kasılmasına yol açtığı bilinmektedir. Deneylerimizde gösterildiği üzere kekik yağının hipotansif etkili olduğu dikkate alındığında, nonspesifik etki mekanizması üzerinden kekik uçucu yağının hem sindirim sistemi hem de vasküler sistem üzerinde düz kas gevşemesine yol açıp açmadığı sorulmalıdır. Noradrenalin öncesi ve

sonrasında kekik uçucu yağının uygulanmasının hipotansif etkinin aksine, hipertansif bir etkinin görülmüş olması bu türden bir nonspesifik bir düz kas gevşetici etkinin kekik uçucu yağında olmadığını düşündürmektedir.

Yukarıdaki bulgulara ek olarak, kekik uçucu yağının kardiyak kontraksiyonlar üzerinde ne gibi bir etkisinin olduğu, bu çerçevede sorgulanmalıdır. Deney protokolümüz içerisinde kardiyak kontraksiyonlar üzerinde kekik uçucu yağının etkilerinin araştırılması dahil edilmemiştir ve ileride bu konunun detaylı olarak çalışılması ve olası kardiyak etkilerinin de açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Kekik uçucu yağının noradrenalin ile bir etkileşmenin olduğu deneylerimizde görülmüş olmakla birlikte, bu etkinin hangi basamaklarda olduğunun anlaşılabilmesi için adrenerjik reseptör antagonistleri ile kombine edilmiş yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan, burada sunulan sonuçlarımız yeni çalışmalara kapı açmış bulunmaktadır.

Kekik uçucu yağının analjezik etkisinin gösterilmiş olması [24] ile çalışmalarımızda gösterilmiş olan kardiyovasküler etkisi arasında etki mekanizması açısından herhangi bir etkileşmenin olup olmadığı, var ise hangi düzeyde olduğu da ileride araştırılması gereken bir başka önemli noktadır.

KAYNAKLAR

1. BAŞER, K.H.C., Essential Oils From Aromatic Plants Which Are Used As Herbal Tea In Turkey, Flavours Fragrances and Essential Oils, Proceeding of 13th International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils, 15-19 October 1995. İstanbul Turkey, Ed. K.H.C. Başer, AREP Publ, İstanbul Vol. 2 pp. 67-79 (1995).
2. DEMİRHAN, A., Mısır Çarşısı Drogları, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Deontoloji Kürsüsü, İstanbul, 1974.
3. İZER, M., Baharatın İzleri, Redhouse Yayınevi, İstanbul, 7, 1988.
4. MERİÇLİ, F., ÖTÜK, G., ALDINAR, K., Anadolu'da Yetişen Bazı *Origanum* Türlerinin (*Origanum hypericifolium* Q Schwarz ? P.H. Davis, *O. leptocladum*. Boiss ve *O. sipyleum* L.) Uçucu Yağları, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Temel bilimler Araştırma Grubu, Proje No: TBAG 1125, 1993.
5. HOLTAM, J.A., HYLTON, W.H., The Complete Guide to Herbs. Rodale Press, Aylesburg, 434-442, 1979.
6. BAYTOP, T., Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, NO: 3255, İstanbul, 282-284, 325-326. 1984.
7. BOWN, D., Encyclopedia of Herbs and Their Uses, Doling Kindsley Limited, London, 319, 1995.
8. GENDERS, R., The Complete Book of Herb Growing, Word Lock Limited, London, 121, 1982.
9. TÜMEN, G., SEKENDİZ, A., Balıkesir ve Merkez Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler, Uludağ Üniversitesi, Necatibey Eğitim Fakültesi, Balıkesir, Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu, Proje no 86/12 (1980).
10. GARLAND, S., The Herb & Spice Book, Frances Lincoln Publishers

Limited, London, 86-87, 1979.

11. HARTWELL, J.L., Plants Used Against Cancer, Quarterman Publications, Lawrence Massachusetts, 269-270, 1982.
12. ABACIOĞLU, N., ONURSAL, E., HATUNOĞLU, K., ABACIOĞLU, H., Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi, Palme Yayıncılık Ankara, 324, 598-599, 1998.
13. TÜMEN, G., BAŞER, K.H.C., KIRIMER, N., The Essential Oils of Turkish *Origanum* Species: a Treatise, Flavours Fragrances and Essential Oils, Proceeding of the 13th Internatinal Congress of Flovours ? Fragrances and Essential Oils, 15-19 October 1995, 200-210, 1995.
14. DUMAN, H., AYTAÇ, Z., EKİCİ, M., KARAEVLİOĞULLARI, F.A., Three new species (*Labiata*) from Turkey, Flora Mediterranea, 5, 221-228, (1995).
15. BAŞER, K.H.C., ÖZEK ,T., TÜMEN, G., SEZİK, E., *Composition of Turkish Origanum species with commercial importance*, J. Essent. Oil Res., 5, 619-23, (1993).
16. DAVIS, P.H., Flora of Turkey and East Aegean Islands, Volume 7, 297-313, Edinburg University Press 1982.
17. TABATA, M., HONDA, G., SEZİK, E., YEŞİLADA E., A Report on Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1986), Faculty of Pharmaceutial Sciences, Kyoto University, March 1988.
18. BAŞER, K.H.C., HONDA, G., MIKI, W., Herb Drugs and Herbalists in Turkey Studia Culturae İslamicae 27, İnstitute For The Study of Languages and Cultures of Asiaand Africa, Tokyo 1988.
19. BAYTOP, T., *Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1963.

20. TABATA, M., HONDA, G., SEZİK, E., YEŞİLADAD E., A Report on Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1990-1991), Faculty of Pharmaceutical Sciences. Kyoto University 1993.
21. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., Ege yöresinde yetişen *Origanum onites* L.(İzmir kekiği) üzerinde etnofarmakolojik araştırmalar, X. Bitkisel ilaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs 1993 İzmir, X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri özetleri kitabı, pp.45 (1993).
22. ERDEMGİL, F.Z., *Origanum onites* Uçucu Yağının Bileşimi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Lisans Tezi, Eskişehir, 1992.
23. KIRIMER, N., BAŞER, K.H.C., TÜMEN, G., Carvacrol rich plants in turkey, *Chem. Nat. Comp.*, 31, 37-41, (1995).
24. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* essential oils for analgesic activity. *Phytother. Res.*, 10, 342-344, (1996).
25. CİNGİ, M.İ., KIRIMER, N., SARIKARDAŞOĞLU, İ., CİNGİ., BAŞER, K.H.C., *Origanum onites* ve *Origanum minutiflorum* uçucu yağlarının farmakolojik etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. 16-19 Mayıs 1991, Eskişehir Türkiye, Ed. K.H.C. Başer, Eskişehir, pp 10-15 (1992).
26. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., Kekik (*Origanum Onites* L.) Yağ Alt Suyunun Farmakolojisi, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir 1996.
27. AYDIN, S., BAŞER, K.H.C., ÖZTÜRK, Y., The chemistry and pharmacology of *origanum* (kekik) water, Proceeding of the 27th International Symposium on Essential Oils, September 8-11, 1996, Vienna, Austria, Eds. Franz Ch., Mathe A., Buchbauer G., Carol Stream, pp. 52-60, (1997).

28. DORTUNÇ, T., ÇEVİKBAŞ, A., Bazı uçucu yağların antibakteriyal ve antifungal etkileri üzerine araştırmalar . Marmara Üniv. Ecz. Der., 8, 117-128, (1996)
29. LERMIOĞLU, F., BAĞCI, S., ÖNDEROĞLU, S., ORTAÇ, R., TUĞRUL, L., *Evaluation of oleum origani on the toxicity induced by administration of streptozotocin in rats*, J. Pharm. Pharmacol., 49, 1157-61, 1997.
30. AYDIN S., ÖZTÜRK Y., BAŞER, K.H.C., Kekik (*Origanum onites* L.) Yağ altı suyunun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Ankara, Türkiye, 22-24 Mayıs, 1996, Ed. Maksut Coşkun, pp. 339-344, Ankara, (1997).
31. AYDIN S., ARAL E., AYDIN Y., BAŞER K.H.C., Kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağının mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etkisi, XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 2-7 Kasım 1997, Antalya, Turkey, XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, TFD Yayın no, 16,
32. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., *Origanum onites* L. (İzmir kekiği)'nin uçucu ve uçucu olmayan fraksiyonlarının barbiturat uyku zamanı üzerine etkisi ve akut letal toksisitesi, X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs 1993 İzmir, X. Bitkisel ilaç hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri Kitabı, pp.44 (1993).
33. GUENTHER, E., The Essential Oils, Robert E. Krieger Publishing Co. New York, Vol 2, 503-505, 1975.
34. LENGA, R.E., The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety Data, Volume I-II, Sigma-Aldrich Corporation USA, 1989.
35. BUDAVARI, S., J. O'NEIL K., SMITH, A., HECKELMAN, A., The Merc Index, 11th Edition, Merc and Co., Inc, N.J., USA, 1989.
36. TIBORI, A.G., Nasal spray, Întreprinderea de Medicamente, Bucuresti Rom. Ro 67, 352, (CI A. 61K9/12), 01Oct. 1979, 3pp. CA 96:1172p.

37. İNOE, K., KOSUGI, K., Insecticides containing cedar oil or its components for clothes. İkari pharmaceuticals. CO., Ltd. Jpn. Kokai Tokyō Kohō J.P. 01,175,914, 12 Jul 1989, pp.4,CA 112: 32166f.
38. RICE, P.J., COATS, J.R., Insecticidal properties monoterpenoids to the house Fly (*Diptera: Muscidae*), red flour beetle (*Coleoptera: Tenebrionidae*) and southern corn-root worm (*Coleoptera: Chrysomelidae*), *J. Econ. Entomol.*, 87(5), 11072-9, (1994), CA 122: 349s.
39. AESCHBACCH, R., LOLIGER, J., SCOTT, B.C., MURCIA, A., BUTLER, J., HALLIWELL, B., ARUOMA, O.I., *Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingeron and hydroxytyrosol*, *Food. Chem. Toxicol.*, 32, 31-36, (1994), CA 120: 268566c.
40. GUYTON, A.C., *Textbook of medical physiology*. 7th Ed., W.B. Saunders, Philadelphia 1986.
41. GANONG, W.F., *Review of medical physiology*. 15th Ed., Appleton and Lange, California 1989.
42. KAYAALP, S.O., *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. c1-cII, 8. baskı, Feryal matbaa., Ankara 1997.
43. GILMAN, A.G., RALL, T.W., NIES, A.S., TAYLOR, P. (eds.): *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed., McGraw Hill, Pergamon Press, New York, 1990.
44. NOYAN, A., *Fizyoloji*, Meteksan, A.S., 1996.
45. RAINSFORD, K.D., *Inhibition by Leukotriene inhibitors, and Calcium and Platelet-activating Factor Antagonists, of Acute Gastric and Intestinal Damage in Arthritic Rats and in Cholinomimetic-treated Mice*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 331-339, 1998.
46. MONCADA, S., PALMER, R.M.J., HIGGS, A., *"Nitric Oxide:*

Pyhsiology, Pathopyhsiology and Pharmacology" Pharmacological Rewiews. 1991. Vol. 43. No:2 109-134.

47. RUSSELL, F.D., DAVENPORT, A.P., *Secretory pathways in endothelin synthesis*, British Journal of Pharmacology, 126, 391-398, 1999.
48. LÜSCHER, T.F., *The Endothelium in Cardiovascular Disease*, Spriger-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 1995.
49. CUDEIRO, J., RIVADULLA, C., *Sight and insight-on the physiological role of nitric oxide in the visual system*, Trends Neurosci., 22, 109-116, 1999
50. HEDNER, T., SUN, X., *Measures of Endothelial Function as an Endpoint in Hypertension*, Blood Pressure, 6 (suppl 2), 58-66, 1997.
51. BAYGUINOV, O., KEEF, K.D., HAGEN, B., SANDERS, K.M., *Parallel pathways mediate inhibitory effects of vasoactive intestinal polypeptide and nitric oxide in canine fundus*, British Journal of Pharmacology, 126, 1543-1552, 1999.
52. YENSON, M., *Insan Biyokimyasi*, Beta Basim Yayim Dagitim A.S., Istanbul, 1988.
53. PENDLETON, R.G., RASHEED, A., ROYCHOWDHURY, R., HILLMAN, R., *A new role for catecholamines: ontogenesis*, Tips, july 19, 248-251, 1998.
54. MANCIA, G., *The sympathetic nervous system in hypertension*, Journal of Hypertension, 15, 1553-1565, 1997.
55. REID, J.L., *Hypertension and the brain*. British Medical Bulletin, 50, 371-380, 1994.
56. ESLER, M., FERRIER, C., LAMBERT, G., EISENHOFER, G., COX, H., *Jenning G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension*, Hypertension, 17, III29-III35,

1991.

57. LESSKE, J., FLETCHER E.C., BAO, G., UNGER T., *Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: Influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system*, J. Hypertens, 15, 1593-1603, 1997.
58. PICKERING, T.G., DEVEREUX R.B., JAMES, G.D. et al., *Environmental influences on blood pressure and the role of job strain*, J. Hypertens. suppl. 5, 179-185, 1996.
59. OWENS, G.K., VERNON, S.M., MADSEN, C.S., *Molecular regulation of smooth muscle cell differentiation*. J. Hypertens. suppl. 14.5, 555-564. 1996.
60. WILLIAM, A., SODEMAN, JR., Sodeman's Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease, Turkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1991.
61. WAGNER, C., KEES, F., KRAMER, B.K., KURTZ, A., *Role of sympathetic nerves for the stimulation of the renin system by angiotensin II receptor blockade*, Journal of Hypertension, 15, 1463-1469, 1997
62. EPSTEIN, M., Calcium Antagonists in Clinical Medicine, Second Edition, Lippincott Illustrated Reviews., 1996.
63. GOODCHILD, A.K., DAMPNEY, R.A.L., BANDLER, R., *A method for evoking physiological responses by stimulation of cell bodies, but not axons of passage, within localized regions of the CNS.*, J. Neurosci Methods, 6, 351-363, 1982.
64. LIPSKI, J., BELLINGHAM, M., WEST, M.J., PILOWSKY, P.M., *Limitations of the technique of pressure microinjection of excitatory amino acids for evoking responses from localized regions of the CNS*, J. Neurosci Methods, 26, 169-179, 1988.
65. DAMPNEY, R.A.L., *Functional organisation of central pathways*

- regulating the cardiovascular system. Physiol Rev.*, 74, 323-364, 1994
66. WALLIN, B.G., Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans, *Ann. Rev. Physiol.*, 50, 565-76, 1988.
67. WALLACH, J.H., LOEWY, A.D., *Projections of the aortic nerve to the nucleus tractus solitarius in the rabbit*, *Brain Res.*, 188, 247-251, 1980.
68. WILLETTE R.N., PUNNEN, S., KRIEGER, A.J., SAPRU, H.N., *Interdependence of rostral and caudal ventrolateral medullary areas in the control of blood pressure*, *Brain Res.*, 321, 169-174, 1984.
69. MINSON, J., LLEWELLYN-SMITH, I.J., CHALMERS, J.P., PILOWSKY, P.M., Arnolda, L.F., *c-Fos identifies GABA-synthesising barosensitive neurons in caudal ventrolateral medulla*, *Neuroreport*, 66, 53-61, 1997.
- 70 CHALMERS, J.P., PILOWSKY, P.M., *Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure*, *Hypertens*, 9, 675-694, 1991.
71. PILOWSKY, P.M., LLEWELLYN-SMITH, I.J., ARNOLDA, L.F., CHALMERS, J.P., MINSON, J., SUN QJ., *Central neurotransmitters in cardiorespiratory control mechanisms*, *Fun. Clin. Pharm.*, 11, 16s-20s, 1997.
72. LI, Y.W., DAMPNEY, R.A.L., *Expression of Fos-like protein in brain following sustained hypertension and hypotension in conscious rabbits*, *Neuroscience*, 61, 613, 1994.
73. VAN DER STEEN M.S., LENDRES, J.W.M., DEN ARDEN, J., PIETERS, G.F.F., THIEN T. AND DE LEEUW, P.W., *Circulating adrenaline is not involved in the circadian blood pressure profile*, *J. Hypertens*, 13, 1585, 1995.

74. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C, Cardiovascular actions of kekik (*Origanum Onites* L.) essential oil. XI. Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı 22-24 Mayıs 1996, Ankara.
75. GREENBERG, R., OSMAN, J.R., O'KEEFE, E.H., ANTONACCIO, M.J., *The effects of captopril (SQ 14,225) on bradykinin-induced bronchoconstriction in the anesthetized guinea pig.*, Eur. J. Pharmacol., 57, 287-294, 1979.
76. WANG, H.X., OOI, V.E.C., NG, T.B., CHIU, K.W., CHANG, S.T., *Hypotensive and Vasorelaxing Activities of a Lectin from the Edible Mushroom Tricholoma mongolicum*, Pharmacology and Toxicology, 79, 318-323, 1996.
77. FERHOUT, H., BOHATIER, J., GUILLOT, J., *Antifungal activity of selected essential oils, cinnamaldehyde and carvacrol against, Malassezia furfur and Candida albicans*, J. Essent. Oil Res., 11, 119-129, 1999.
78. WAGNER, H., WIERER, M., BAUER, R., *In vitro-hemmung der prostaglandin-biosynthese durch ethrische ole phenolische verbindungen.* Planta medica., 184-187, 1986.
79. JIMENEZ, J., NAVARRO, M.C., MONTILLA, M.P., MARTIN, A., *Thymus zygis oil, Its effects on CCL4-induced hepatotoxicity and free radical scavenger activity*, J. Essent.Oil Res., 5, 153-158, 1993.
80. ZEYTİNOĞLU, M., AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., *Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rat*, Acta Pharmaceutica Turcica, 40, 93-98, 1998.
81. AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER, K.H.C., Kekik (*Origanum Onites* L.) Yağ altı suyunun kolerektik etkisi. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Ankara 22-24 Mayıs, 1996, Ed. Masut Çoşkun, pp. 345-351 Ankara (1997).
82. ŞEKER, E., Yüksek Lisans Tezi, *Origanum Onites* L. Uçucu yağ- altı

suyunun sıçan mide fundus, duodenum, ileum üzerine etkileri, ESKİŞEHİR, 1999.

83. CABO, J., CRESPO, M.E., JİMENEZ, J., ZARZUELO, A., *The antispasmodic activity of various aromatic plants from the province of Granada I. The activity of the major components of their essential oils.* Plant. Med. Phytother., 20: 213-218, 1986.