OKSİJENLİ MONOTERPENLERİN ANALJEZİK VE ANTİENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

Uzm. Bio. Ayça Çakmak

Doktora Tezi

OKSİJENLİ MONOTERPENLERİN ANALJEZİK VE ANTİENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

Ayça Çakmak

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı
Eskişehir, Temmuz 2013

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman Aydın

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ve Türkiye Bilim Teknik ve Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir (AÜBAP Proje No. 1202s034; TÜBİTAK Proje No. 110T782).

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Ayça Çakmak

Doğum tarihi ve yeri : 1978, Edirne

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresleri

Adres : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tel. : (+90) 532. 4885791

e-posta : aycac@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Bayrak İlkokulu, Ankara, 1988

Ortaokul : Ziya Gökalp Ortaokulu, Iğdır, 1992

Lise : Mustafa Kemal Lisesi, İzmir, 1995

Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, 2003

Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2004

Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2007

Yabancı dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Türk Farmakoloji Derneği, 2009.

Yayınlar

Cakmak, A., Caliskan, F., Aydin, S., Ozturk, Y.: Contractile activity of scorpion Androctonus crassicauda venom on isolated rat vas deferens. Acta Pharmacologica Sinica, 21 (Suppl 1):353, 2006.

Aydin, S.,Caliskan, F., Bektas, N., Cakmak, A.:Investigations on analgesic actions of venoms of Androctonus and Mesobuthus species. Neuroanatomy, 6 (Suppl.1): 16, 2007.

Aydin, S., Cakmak, A., Caliskan, F.: Androctonus crassicauda ve Mesobuthus gibbosus venomlarının izole sıçan vas deferensi üzerine etkileri. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, 24-27 Ekim, Bildiri Özet kitabı, 361, 2007.

Cakmak, A., Caliskan, F., Aydin, S.: Androctonus crassicauda ve Mesobuthus gibbosus venomlarının izole sıçan vas deferens epididimal parcasında KCl ve $CaCl_2$ cevapları üzerine etkileri. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, 24-27 Ekim, Bildiri Özet kitabı, 362, 2007.

Aydin, S., Cakmak, A., Caliskan, F.: Recent findinds on the venoms of Androctonus crassicauda and Mesobuthus gibbosus of South West Asia. IIIth International Congress of Pharmacology and Therapeutics, Havana CUBA, 11-14 Dec. 2007.

Aydin, S., Cakmak, A., Bocuk, H., Ture, C.: Inhibitory effects of Stachys byzantina C. KOCH essential oil on isolated rat duodenum. 9th International Synposium on Pharmaceutical Sciences, 23-26 June 2009 Ankara Turkey, Proceeding and Abstracts, 260, 2009.

Aydin, S., Arslan, R., Cakmak, A.: Role of carvacrol on the analgesic actions of natural products. J. Physiol. Sci., 59 suppl.1: 381, 2009.

Aydin, S., Cakmak, A.: Karvakrolün izole fare vas deferens üzerindeki inhibitör etkisinde izopropil grubunun rolü. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-7 Kasım 2009, Manavgat-Antalya, Kongre Kitabı, 261, 2009.

Aydin, S., Cakmak, A., Ozturk, Y.: A comparative investigation on the anti-inflammatory action of carvacrol. Turk Nörol. Derg., 16(suppl.1):242, 2010.

Cakmak, A., Caliskan, F., Aydin, S.: Inhibitory effects of Origanum onites essential oil against contractions of isolated rat vas deferens induced by Androctonus crassicauda venom. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 107(suppl.s1): 211, 2010.

Cakmak, A., Aydin, S.: Variation of the analgesic effect of carvacrol: Influence of solvents. 6th European Congress of Pharmacology, July 17-20, Granada, Spain, 2012, Proceedings of the British Pharmacological Society at http://www.pA2online.org/abstracts/Vol10Issue3abst496P.pdf.

Cakmak, A., Aydin, S.: Investigations on the analgesic actions of carvacrol: Evidence for the role of isopropyl group. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 26-29, Ankara, Book of Abstracts, 445, 2012.

Aydin, S., Cakmak, A.: Inhibitory effect of Origanum onites L. Aqueous distillate on isolated mice colon contractions. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 26-29, Ankara, Book of Abstracts, 458, 2012.

Bilimsel Etkinlikler

Katılınan kurslar ve eğitim programları :

T.C. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi–Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Deneysel Araştırma Kursu, Deney Hayvanları ile Teorik ve Uygulamalı çalışmalar, Kayseri, 27–28 Mayıs 2006.

TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, İleri Moleküler Hücre Biyolojisi Teknikleri Uygulamalı Eğitimi, Gebze-Kocaeli, 14–18 Mayıs, 2007.

T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi- Deneysel ve Klinik

Araştırma Merkezi (TICAM), "Deney Hayvanları Kullanımı ile ilgili Eğitim Programı", Deney Hayvanları ile Teorik ve Uygulamalı çalışmalar, Eskişehir, 07–18 Eylül 2009.

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim süresince her daim yoluma ışık tutan, bilgi birikimi, çalışma azmi, problemleri çözmedeki ustalığı ve yol göstericiliği ile örnek bir bilim insanı olarak birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum hocam, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman Aydın'a,

Lisansüstü eğitimimde Farmakoloji'yi tercih etmemde önemli bir yeri olan sevgili saygıdeğer hocam Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

110T782 no'lu Tübitak Projesi'nde bursiyer olarak çalışmamda öncülük eden Sevgili Hocalarım Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kemal Sami Korkmaz'a ve İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ali Çağır'a,

Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri olan Doç. Dr. Rana Arslan'a, Doç. Dr. Miriş Dikmen'e, Yrd. Doç. Dr. Özgür Devrim Can'a, Yrd. Doç. Dr. Nurcan Bektaş'a ve Yard. Doç. Dr. Ümide Demir Özkay'a,

Eğitim hayatım boyunca benden hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, ben bir kere sevinince en az iki kere sevinen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle…

OKSİJENLİ MONOTERPENLERİN ANALJEZİK VE ANTİENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Monoterpenler doğal olarak bulunan ve sentezle elde edilebilen moleküllerdir. Bu çalışmada karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol test maddeleri olarak seçilmiştir. Analjezik ve antienflamatuvar etkilerin karşılaştırmalı olarak çalışılması ve etki mekanizmalarında yaklaşım sağlaması açısından o-krezol ve m-krezol de çalışmaya dahil edilmiş ve krezollerin etkisiz olacakları hipotezi kurulmuştur.

Analjezi testleri için kuyruk kıstırma ve kuyruk daldırma (tail-clip ve tail-immersion), antienflamatuvar etki için ise formalinle oluşturulan pençe ödem testi kullanılmıştır. Başlangıçta ayçiçek yağı ile test maddeleri üç farklı dozda olmak üzere (10, 50 ve 100 mg/kg i.p) çözülmüş fakat alınan ilk deneysel sonuçların özellikleri nedeniyle deneyler boyunca sadece DMSO çözücü olarak kullanılmıştır. Sağlıklı ve enflame izole fare distal kolon preparatlarında asetilkolin ile oluşturulan kasılmalara karşı karvakrolün etkisi çalışılmıştır. Nalokson ve rutenyum kırmızısı olası opioid ve TRP mekanizmalarının araştırılması için antagonist olarak kullanılmıştır.

Karvakrol, timol, 1,8-sineol ve (+)-alfa-terpineol farklı derecelerde olmak üzere analjezik etki göstermiş en fazla etki karvakrolde gözlenmiştir. Analjezik etkiler rutenyum kırmızısı varlığında antagonize olmuş, (+)-alfa-terpineol'un etkilerinin naloksona duyarlı olduğu bulunmuştur. Asetilkolin ile oluşturulan kasılmalar sağlıklı kolonda karvakrol ile inhibe olmuş fakat enflame dokularda bu etki gözlenmemiştir.

(+)-Terpinen-4-ol'ün analjezi testlerinde etkisiz, antienflamatuvar testlerde ise etkili olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta kurulan hipotezin aksine o-krezol antienflamatuvar testlerde aktivite göstermiş fakat analjezik etki göstermemiştir. Sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde karvakrol, timol, 1,8-sineol, (+)-alfa-terpineol (+)-terpinen-4-ol ile birlikte o-krezol de TRP kanalları ile etkileşerek antienflamatuvar etki göstermiştir.

Sonuç olarak test maddelerinin kimyasal özellikleri dikkate alınacak olursa gözlenen etkilerden hidroksil grubunun pozisyonunun ve izopropil grubunun varlığı ve yokluğunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Monoterpene, analjezi, enflamasyon, TRP kanalı, karvakrol.

COMPARATIVE ANALGESIC AND ANTIINFLAMMATORY INVESTIGATION OF OXYGENATED MONTERPENES

ABSTRACT

Monoterpenes are member of a large and diverse group of molecules found in nature and also obtained by synthesis. Carvacrol, thymol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alpha-terpineol, 1,8-cineole, 1,4-cineole were subjects of this study as oxygenated monoterpenes to investigate analgesic and antiinflammatory actions. o-Cresol and m-cresol were also added into the test compounds in order to compare the actions of these oxygenated monoterpenes due to the initial hypotheses of their inactivity.

Tail-clip and tail-immersion tests were used for analgesic tests and formalin induced inflammation was used for antiinflammatory activity. Test substances (10, 50 and 100 mg/kg i.p) were solved and diluted in sunflower oil but due to contradictory results, DMSO was used throughout the study. Naloxone and ruthenium red were used to investigate possible opioid and TRP mechanisms of the observed actions. Carvacrol was tested on healthy and inflammed isolated mouse distal colon against acetylcholine induced contractions.

Carvacrol, thymol, (+)-alpha-terpineol and 1,8-cineole exhibited analgesic actions, carvacrol being the most active of the test compounds. Analgesic actions of active compounds were antagonized by ruthenium red and analgesic activity of (+)-alpha-terpineol was also antagonized by naloxone.

Carvacrol, thymol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alpha-terpineol, 1,8-cineole and 1,4-cineole reduced formaline-induced inflammation which were antagonized or attenuated by ruthenium red. (+)-Terpinen-4-ol was active on formaline induced inflammation but inactive on analgesic tests. In contrast to our hypothesis, o-cresol was active and ruthenium red augmented the actions of o- and m-cresols. Carvacrol inbibited acetylcholine induced contractions only on healthy but not on inflammed distal colon segments.

Our results suggests that in addition to carvacrol, thymol, 1,8-cineole, (+)-alpha-terpineol and (+)-terpinen-4-ol, o-cresol also may interact with TRP channels exerting antiinflammatory actions. It was concluded that due to the chemical properties of the test compounds, the position of hydroxyl group and specially the presence of isopropyl group were important for the observed actions of the test compounds.

Keywords: monoterpene, analgesia, inflammation, TRP channel, carvacrol.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
GİRİŞ ve AMAÇ	001
KAYNAK BİLGİSİ	002
Ağrı	002
Ağrının oluşması ve iletimi	003
Opioid peptidler ve reseptörleri	008
Nosiseptif uyarı farklılıkları	010
TRP Kanalları	012
Enflamasyon	016
Karvakrol ile İlgili Genel Bilgiler	019
Timol ile İlgili Genel Bilgiler	021
Terpinen-4-ol ile İlgili Genel Bilgiler	022
Alfa-Terpineol ile İlgili Genel Bilgiler	023
1,8-Sineol ile İlgili Genel Bilgiler	024
1,4-Sineol ile İlgili Genel Bilgiler	025
m-Krezol ve o-Krezol ile İlgili Genel Bilgiler	026
GEREÇLER	028
Deney Hayvanları	028
Kullanılan Maddeler	028
Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	029
YÖNTEMLER	030
Ağrı Deneyleri	030
Kuyruk kıstırma (tail-clip) deneyi	030
Kuyruk daldırma (tail-immersion) deneyi	030

Enflamasyon Deneyleri 030
Akut enflamasyon deneyleri 030
Pençe ödemi deneyleri 030
İzole Organ Banyosu Deneyleri 030
İzole fare kolon deneyleri 030
İzole fare sağlıklı kolon deneyleri 030
İzole fare inflame kolon deneyleri 031
İstatistiksel Hesaplamalar ve Verilerin Analizi 031
BULGULAR ve TARTIŞMA 033
Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular 033
Akut Enflamasyon Deneylerine İlişkin Bulgular 066
SONUÇ ve ÖNERİLER 145
KAYNAKLAR 146
EKLER 175

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI

SAYFA

Çizelge 1. TRP Kanallarının Alt Aileleri, İşlevi ve Regülasyonu 015

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI

SAYFA

Şekil 001. Ağrı Duyusu ve Sinir Liflerinin Farklı Canlılardaki Durumu ve Gelişmesi 004

Şekil 002. Ağrı Duyusu, Sinapslarda Rol Oynayan Bazı Mekanizmalar ve Medulla Spinalis Arka Boynuzunun Rolünün Şematik Gösterimi 005

Şekil 003. İnici ve Çıkıcı Ağrı Yollarının Şematik Gösterimi 006

Şekil 004. Çıkıcı Aljezik Yolakların Şematik Gösterimi 007

Şekil 005. Periferden Medulla Spinalis Arka Boynuzuna Gelen Ağrı Lifleri ve Spinal Gangliyonun Şematik Gösterimi 011

Şekil 006. TRP Kanal Ailesinin Alt Gruplarına Ait Protein Dizilerinin Şematik Gösterimi 012

Şekil 007. TRP Kanallarından TRPV Aktivatörü Kapsaisin'in Molekül Yapısı 015

Şekil 008. Enflamasyon ve Hiperkolesterolemi İlişkisinin Şematik Gösterilmesi 017

Sekil 009. Soğuk Enflamasyon 017

Şekil 010. Karvakrol'ün Kimyasal Yapısı 019

Şekil 011. Timol'ün Kimyasal Yapısı 021

Şekil 012. Terpinen-4-ol'ün Kimyasal Yapısı 023

Şekil 013. Alfa-Terpineol'ün Kimyasal Yapısı 024

Şekil 014. 1,8-Sineol ve 1,4-Sineol'ün Kimyasal Yapısı 025

Şekil 015. para-Krezol, meta-Krezol ve orto-Krezol Moleküllerinin Kimyasal Yapısı 027

Şekil 016. Ayçiçek Yağı ve DMSO Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 034

Şekil 017. Ayçiçek yağı ve Ayçiçek yağı içinde çözünmüş 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 035

Şekil 018. DMSO ve DMSO içinde çözünmüş 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 036

Şekil 019. 10, 50, 100 mg/kg Karvakrol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Naloksan Varlığında 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 037

Şekil 020. 10, 50, 100 mg/kg Karvakrol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 038

Şekil 021. DMSO ve 100 mg/kg Timol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 039

Şekil 022. 10, 50, 100 mg/kg Timol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg Timol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 040

Şekil 023. 10, 50, 100 mg/kg Timol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg Timol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 041

Şekil 024. DMSO ve 100 mg/kg Terpinen-4-ol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 042

Şekil 025. 10, 50, 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 043

Şekil 026. 10, 50, 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 044

Şekil 027. DMSO ve 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 045

Şekil 028. 10, 50, 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 046

Şekil 029. 10, 50, 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 047

Şekil 030. DMSO ve 100 mg/kg 1,8-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 048

Şekil 031. 10, 50, 100 mg/kg 1,8-Sineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,8-

Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 049

Şekil 032. 10, 50, 100 mg/kg 1,8-Sineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 050

Şekil 033. DMSO ve 100 mg/kg 1,4-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 051

Şekil 034. 10, 50, 100 mg/kg 1,4-Sineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 052

Şekil 035. 10, 50, 100 mg/kg 1,4-Sineol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 053

Şekil 036. DMSO ve 100 mg/kg o-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 054

Şekil 037. 10, 50, 100 mg/kg o-Krezol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg o-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 055

Şekil 038. 10, 50, 100 mg/kg o-Krezol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg o-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 056

Şekil 039. DMSO ve 100 mg/kg m-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma ve Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 057

Şekil 040. 10, 50, 100 mg/kg m-Krezol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg m-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 058

Şekil 041. 10, 50, 100 mg/kg m-Krezol, Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol, Nalokson Varlığında 100 mg/kg m-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 059

Şekil 042. DMSO, 10 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 060

Şekil 043. DMSO, 10 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 061

Şekil 044. DMSO, 50 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 062

Şekil 045. DMSO, 50 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 063

Şekil 046. DMSO, 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Nalokson varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Rutenyum Kırmızısı varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin (10 mg/kg) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 064

Şekil 047. DMSO, 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Nalokson varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Rutenyum Kırmızısı varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin (10 mg/kg) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması 065

Şekil 048. Ayçiçek Yağının Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 066

Şekil 049. DMSO'nun Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 067

Şekil 050. 10 mg/kg İndometazin'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 068

Şekil 051. Karvakrol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 069

Şekil 052. Karvakrol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 070

Şekil 053. Ayçiçek Yağında Çözünmüş Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 071

Şekil 054. Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 072

Şekil 055. Rutenyum Kırmızısı Varlığında Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 073

Şekil 056. 10, 50, 100 Mg/Kg Karvakrol, Ayçiçek Yağında Çözünmüş 100 Mg/Kg Karvakrol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 Mg/Kg Karvakrol Uygulanan Farelerin, Formalin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 074

Şekil 057. 10, 50, 100 Mg/Kg Karvakrol, Ayçiçek Yağında Çözünmüş 100 Mg/Kg Karvakrol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 Mg/Kg Karvakrol Uygulanan Farelerin, Formalin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 075

Şekil 058. Timol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 076

Şekil 059. Timol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 077

Şekil 060. Timol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 078

Şekil 061. Rutenyum Kırmızısı Varlığında Timol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 079

Şekil 062. 10, 50, 100 mg/kg Timol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 080

Şekil 063. 10, 50, 100 mg/kg Timol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 081

Şekil 064. (+)-Terpinen-4-ol (10 mg/kg) Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 082

Şekil 065. (+)-Terpinen-4-ol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 083

Şekil 066. (+)-Terpinen-4-ol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 084

Şekil 067. Rutenyum Kırmızısı Varlığında (+)-Terpinen-4-ol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 085

Şekil 068. 10, 50, 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Terpinen-4-ol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 086

Şekil 069. 10, 50, 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Terpinen-4-ol uygulanan farelerin, Formalin ile

Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 087

Şekil 070. (+)-alfa-Terpineol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 088

Şekil 071. (+)-alfa-Terpineol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 089

Şekil 072. (+)-alfa-Terpineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 090

Şekil 073. Rutenyum Kırmızısı Varlığında (+)-alfa-Terpineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 091

Şekil 074. 10, 50, 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 092

Şekil 075. 10, 50, 100 mg/kg (+)-alfa -Terpineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-alfa-Terpineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 093

Şekil 076. 1,4-Sineol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 094

Şekil 077. 1,4 Sineol'ün (50 mg/kg) Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 095

Şekil 078. 1,4-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 096

Şekil 079. Rutenyum Kırmızısı Varlığında 1,4-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 097

Şekil 080. 10, 50, 100 mg/kg 1,4-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 098

Şekil 081. 10, 50, 100 mg/kg 1,4-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 099

Şekil 082. 1,8 Sineol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 100

Şekil 083. 1,8-Sineol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 101

Şekil 084. 1,8-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 102

Şekil 085. Rutenyum Kırmızısı Varlığında 1,8-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 103

Şekil 086. 10, 50, 100 mg/kg 1,8-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 104

Şekil 087. 10, 50, 100 mg/kg 1,8-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 105

Şekil 088. o-Krezol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 106

Şekil 089. o-Krezol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 107

Şekil 090. o-Kıezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 108

Şekil 091. Rutenyum Kırmızısı Varlığında o-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 109

Şekil 092. 10, 50, 100 mg/kg o-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 110

Şekil 093. 10, 50, 100 mg/kg o-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 111

Şekil 094. m-Krezol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 112

Şekil 095. m-Krezol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 113

Şekil 096. m-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 114

Şekil 097. Rutenyum Kırmızısı Varlığında m-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0, 45 ve 90. Dakikalardaki Etkisi 115

Şekil 098. 10, 50, 100 mg/kg m-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 116

Şekil 099. 10, 50, 100 mg/kg m-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 117

Şekil 100. 10, 50, 100 mg/kg 0-Krezol ve m-Krezol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol ve m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 118

Şekil 101. 10, 50, 100 mg/kg 0-Krezol ve m-Krezol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol ve m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 119

Şekil 102. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 120

Şekil 103. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 121

Şekil 104. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 122

Şekil 105. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 123

Şekil 106. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 124

Şekil 107. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 125

Şekil 108. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak

Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 126

Şekil 109. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 127

Şekil 110. DMSO, İndometazin, Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-alfa-Terpinenol, 1,4 Sineol, 1,8 Sineol, o-Krezol, m-Krezol Olmak Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması 128

Şekil 111. Karvakrol'ün 10-6, 10-5 ve 10-4 M Dozlarının İzole Fare Sağlıklı Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi 129

Şekil 112. 10-4 M Karvakrol ile Nalokson, NoARG ve RR varlığında 10-4 M Karvakrol'ün İzole Fare Sağlıklı Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi 130

Şekil 113. Karvakrol'ün 10-6, 10-5 ve 10-4 M Dozlarının İzole Fare Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi 131

Şekil 114. 10-4 M Karvakrol ile Nalokson, NoARG ve RR varlığında 10-4 M Karvakrol'ün İzole Fare Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi 132

Şekil 115. 10-4 M Karvakrol'ün İzole Fare Sağlıklı ve Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi 133

Şekil 116. Propofol, izopentil pirofosfat, dimetilallil pirofosfat ve farnesil pirofosfat moleküllerinin kimyasal yapıları 134

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	: Asetil kolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ATP	: Adenozin trifosfat
$C_6H_{12}O_6H_20$	: Glukoz monohidrat
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	: Kalsiyum klorür dihidrat
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom P450 enzim ailesi
DMSO	: Dimetil sülfoksid
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ER	: Endoplazmik retikulum
GABA	: Gama-aminobütirik asid
GPRC	: G proteini ile kenetli reseptörler
G-protein	: GTP bağlayan düzenleyici protein
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
IL-1	: İnterleukin 1
IUPHAR	: The International Union of Basic and Clinical Pharmacology
i.p.	: İntraperitoneal (periton zarı içine)
KCl	: Potasyum klorür
KH_2PO_4	: Potasyum dihidrojen fosfat
$MgCl_2$	: Magnezyum klorür
m-Krezol	: meta-Krezol
NaCl	: Sodyum klorür
$NaHCO_3$	: Sodyum hidrojen karbonat
NO	: Nitrik oksid
NoARG	: N^w-Nitro-L-Arjinin
NRM	: nukleus raphe magnus
o-Krezol	: orto-Krezol
S. gelatinosa	: Substantia gelatinosa
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNBS	: 2,4,6-Trinitrobenzensulfonik asid
TNF-alfa	: Tumor nekroze edici faktör alfa
TRP	: Geçici reseptör potansiyeli (Transient receptor potential)

GİRİŞve AMAÇ

Ağrı, enflamasyon ve termoregülasyon birbiriyle etkileşen, birbirini etkileyen ve benzer mediyatörlerin işe karıştığı reaksiyonlardır. Ağrı ve enflamasyon birlikte canlının günlük yaşantısını ve postürünü etkilemektedir. İnsanlık tarih boyunca ağrı, enflamasyon ve ateş ile başa çıkmaya çalışmıştır. Bu amaca yönelik olarak, antik çağlardan beri kullanılmakta olan haşhaş bitkisi ve iki yüzyıldır bilinmekte olan morfin ve daha sonra keşfedilen aspirin başta gelmektedir.

Bu konuda birçok gelişmeler olmakla birlikte, tedavide kullanılan çeşitli ilaçlar ve yöntemlerin yanısıra, son yıllarda ağrı ile birlikte enflamasyon üzerindeki çalışmalar devam etmekte ve yeni gelişmeler sözkonusu olmaktadır. Bu alandaki gelişmeler, hem mekanizma açısından (Paunescu ve ark., 2011; Ueda ve ark., 2013) hem de yeni bileşiklerin keşfi açısından olmaktadır (Bonjardim ve ark., 2012).

Oksijenli monoterpenler içeren bitki ve ekstreler antik çağlardan bu yana kullanılmaktadır. Bu maddelerin antidot ve antivenom dahil olmak üzere, antimikrobiyal ve sedatif amaçlar gibi farklı amaçlara yönelik kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle analjezik ve antienflamatuvar olarak kullanımları sözkonusudur. Hem doğada bulunan hem sentez ile elde edilebilen ve üzerinde çalışmaların devam ettiği, öte yandan etnomedikal olarak kullanılmakta olan çeşitli doğal ekstreler içinde bulunan maddelerdir.

Bu maddelerin son yıllarda enflamasyon ve kansere karşı etkileri üzerindeki çalışmalar dikkati çekmektedir (Salminen ve ark., 2008). Son yıllarda oksijenli monoterpenler üzerinde yapılan çalışmalarda, bu gruba ait moleküllerin hepsinin etkili olmadıkları, sadece bazılarında etki görüldüğü, analjezik ve antienflamatuvar etkileri bildirilen kimyasal maddeleri kapsamakta olduğu bildirilmiştir. Bu konuda özellikle dikkati çeken nokta deneysel çalışmalarda çeşitli etkilerinin bildirilmesine rağmen toksik (Azirak ve Rencuzogulları, 2008) allerjik ve aljezik etki bildirilen vakaların rapor edilmiş olmasıdır (Rutherford ve ark., 2007). Bu nedenle bu konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir ve yeni etki mekanizmalarının işe karışması ile moleküllerin basit yapısı ile ters orantılı olarak basit olmayan etki mekanizmaları bildirilmektedir (Azizi ve ark., 2012).

Bu çalışmada doğal maddeler olarak bilinen ama sentez ile elde edilen ve kimyasal olarak benzer özelliklere sahip olan oksijenli monoterpenlerden karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol moleküllerinin hidroksil gurubunun konumu ve izopropil grubunun varlığı açısından olmak üzere in vivo olarak analjezik ve antienflamatuvar etkilerinin araştırılması; Nalokson, N_{ω}-Nitro-L-Arjinin ve rutenyum kırmızısı ile opioiderjik, nitrerjik ve TRP kanal antagonistleri kullanılarak sağlıklı ve enflame izole fare distal kolon düz kas kasılmaları üzerindeki etki mekanizmalarının in vitro olarak araştırılması ve test maddelerinin olası etkilerinin, izopropil grubuna sahip olmayan m-krezol ve o-krezol ile karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Ağrı

Ağrı tek bir hastalık olmayıp birden fazla farklı durumlarda çeşitli nedenlerden dolayı ortaya çıkan bir semptom şeklinde kendini gösteren ve genellikle doku zedelenmesine bağlı olarak gelişen nosiseptif nitelikte bir duygudur. Ağrı duyusu hoşa gitmeyen, kişiyi rahatsız eden, yaşam kalitesini düşüren ve ileri derecede sözkonusu olduğunda kişinin günlük yaşamını önemli ölçüde aksatan bir sonuç oluşturur.

Ağrı, doku hasarına karşı vücudun kendini korumak için kullandığı bir mekanizmadır. Vücudun her yerinde çeşitli dokuların bulunması nedeniyle ağrı duyusu hareket sistemini oluşturan kemik, kas ve eklemlerden, iç organlardan ve bu organları oluşturan dokulardan ya da bu organları örten mukoza ve deriden kaynaklanabilir.

Ağrı duyusu özetle doku hasarı ile ilgili bir bilgi verir ve doku hasarının varlığını gösterir. Ağrının algılanması bireylerin günlük aktivitesine, psişik ve sosyal yapılarına hatta toplumlara ve kültürlere göre değişkenlik göstermekle birlikte belirli bir uyarıdan sonra meydana gelir.

Nosiseptör terimi, zarar veren, rahatsızlık oluşturan anlamına gelen Latince NOCERE kelimesinden türemiş ve ilk kez Charles Sherrington tarafından kullanılmıştır (Sherrington, 1903). Nosiseptif uyarılar, kişinin kendisini hasta olarak tanımlamasına neden olan önemli duyulardır. Nosiseptif duyular var olma süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırıldığı gibi, kaynaklandığı yöreye göre visseral ve somatik olarak ikiye ayrılabilir. Somatik ağrılar deri ve hareket sistemi kaynaklı, visseral ağrılar ise iç organ kaynaklıdır.

Anormal ve zararlı uyaranları alan reseptörlere nosiseptif reseptörler denir. Nosiseptif reseptörler ağrı uyarılarını alan ve afferent ağrı yolaklarını aktive eden başlangıç olarak kabul edilmektedir (Simmons, 2012). Ağrı duyusu oluşturan olayları algılayan reseptörler genellikle mukoza ve muskularis mukozada yoğunlaşmıştır.

Ağrı uyaranları mekanik, termal, kimyasal ve radyoaktif etkileşmeler sonucunda oluşmaktadır. Mekanik uyaranlar genellikle organların normalden fazla gerilmesi, tıkanması, basınca maruz kalması ve motilitede artış gibi durumlarda olmaktadır.

Doku hasarı aynı zamanda lokal enflamasyon ile birlikte gelişir ve birden fazla mediyatörün işe karışması söz konusudur. Periferde ve lokal ağrıda çok sayıda mediyatör kısa zamanda salıverilir. Bu durumda enflamasyon ve ağrı oluşumu iç içe geçen bir dönemi oluşturur.

Enflamatuvar mediyatörler aynı zamanda nosiseptörler üzerinde etki ederek ağrı oluşmasına neden olurlar. Bu dönem ile birlikte ağrılı uyaranlara karşı bir duyarlılık artışı, sensitizasyon ve hiperaljezi gelişir. Bu süreçte immün sisteme ait hücreler ve bu hücrelerden salıverilen akut faz proteinleri de rol oynar. Bu durumda ödem ile birlikte enflamasyona bağlı ağrı da oluşur.

Ağrının akut, kronik, psikojenik ağrı gibi çeşitleri söz konusudur. Akut ağrıda nosiseptif uyarı ile ağrının oluşma zamanı, şiddeti ve yeri arasında ilişki vardır.

Kronik ağrı zamana yayılan ve birden fazla etken ile etki yöresinin işe karışabildiği ağrı çeşididir. Nöropatik ve neoplastik ağrıların yanısıra, tumore bağlı olmayan ancak 2-3 aydan daha fazla süren ağrılar bu tanıma girer. Psikojenik ağrı ise ağrı oluşturan enflamatuvar ve organik bir neden görülmemesine rağmen somatik şikayetlerin bulunmasıdır. Bu nedenle de analjezik ilaçlar psikojenik ağrıya karşı etkili değildir.

Santral, periferik ve enflamatuvar ağrı çeşitlerinde, analjezik etkili ve antienflamatuvar etkili ilaçlar ile sonuç alınabilir. Nörojenik ağrıda antidepresanlarla hastalığın tedavisi olabilirken, psikojenik ağrılarda analjezik ya da antidepresan ilaçlar etkisizdir, bu durumda patolojiyi oluşturan nedene yönelik tedavi uygulanması tercih edilmektedir.

Ağrılı uyaranları oluşturan hücresel yapılar arasında nötrofil makrofaj gibi immün sisteme ait hücreler ve mast hücreleri vardır. Bu hücreler ile birlikte doku hasarı olan lokal yöre ve çevresindeki hücreler, bu reaksiyonların olduğu bölgedeki damarlar ve bağ doku hücreleri de katkıda bulunurlar. Bölgede bulunan sinir uçlarının da etkilenmesiyle afferent uyarılar başlamış olur. Sinir uçlarının enflamatuvar ağrı oluşumunda da rolleri vardır (Dray, 1997).

Nosiseptif uyarıların santral ve periferde oluşması, canlının çevresinde bulunan zararlı etkenlere karşı reaksiyon vermesi ve onlardan kaçınmasını sağlar. Böylece çevreye ve yaşam koşullarına uyum sağlama söz konusudur. Başka bir ifade ile ağrı duyusu nedeniyle canlı zararlı etkenleri algılama ve kaçınma becerisini kazanmıştır. Bu anlamda ağrı duyusu canlı bireyin yaşamını devam ettirebilmesinde rol oynayan koruyucu bir mekanizmadır (Smith ve Levin, 2009).

Ağrı ileri derecede subjektif nitelik gösteren, kişiye göre ve içinde meydana geldiği koşullara göre değişiklik gösteren bir duygulanım halidir. Bazı koşullarda pek fark edilmeyen ağrılı uyarılar, başka koşullar altında aynı kişide dayanılmaz derecede ağrı yapabilir. Kişiler arasında aynı koşullarda bile ağrıya duyarlık fark gösterdiği bilinmektedir (Kayaalp 2012; Sibille ve ark, 2011). Benzer şekilde bir ağrı duyusu için farklılık cinsiyet için de söz konusudur (Fillingim ve Gear, 2004).

Ağrının oluşması ve iletimi

Ağrılı durum ya da ağrı sendromu iki komponentten oluşur:

1. Ağrının duyulması (duyusal) ve algılanması (kognitif)

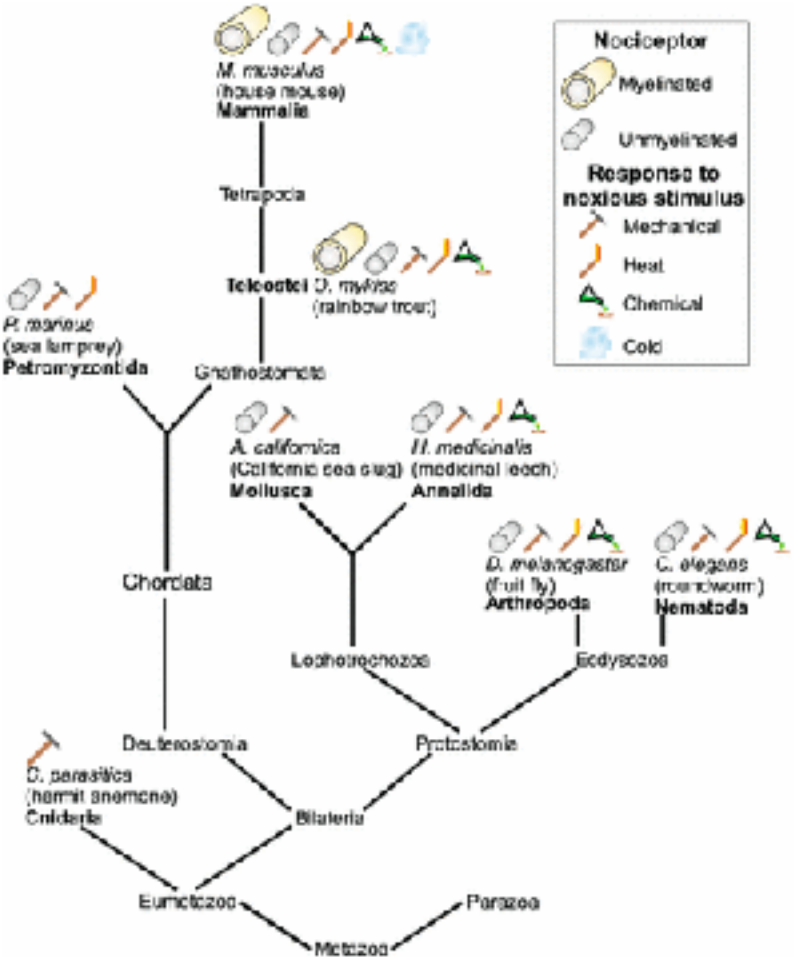
2. Ağrıya karşı reaksiyon (afektif). Bu komponent, endişe, anksiyete, korku, panik ve otonomik sistemle ilgili çeşitli belirtilerden ibarettir.

Ağrı duyusunun oluşmasında çeşitli mediyatörler rol oynar. Bu endojen moleküller arasında, histamin, serotonin gibi amin yapılı mediyatörler, bradikinin ve kallidin gibi polipeptid yapısında büyük moleküller, interleukin 1 (IL-1) ve tumor nekroze edici faktör-alfa (TNF-alfa) gibi büyük moleküller, ATP gibi hücre içinde sentezlenen ve doku hasarında hücre dışına giden purin yapısındaki moleküller, prostanoidler gibi yağda çözünen bileşikler, nitrik oksid (NO) gibi çok küçük moleküller ve proton iyonu rol oynar (Lischetzki ve ark., 2001; Deval ve ark., 2010). Ağrı duyusunun ilk oluştuğu yöredeki sinir uçlarından salıverilen ve ağrı duyusunun oluşmasına katkıda bulunan mediyatörler vardır. Bunlar kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), nörokinin ve P maddesidir.

Nöronlardan salıverilen bu kimyasal maddeler ağrı duyusunun oluştuğu yörede ve medulla spinalis arka boynuzu yöresinde, hiperaljezinin oluşmasında rol oynamaktadır. Nörokininlerin aynı zamanda hücre zarından potasyum geçirgenliğini etkileyerek membran aktivitesini azalttığı ve aljezik uyarı oluşmasını azaltıcı yönde (analjezik etki oluşması yönünde) etki ettiği bildirilmiştir (Marco ve ark., 1998).

Ağrının iletilmesinde mediyatörler tarafından kullanılan iyon kanalları ve reseptörler önemli rol oynarlar. N tipi voltaja bağlı kalsiyum kanalının spinal gangliyonda çok önemli rol oynadığı bilinmekte ve bu yöreye özgü ilaç geliştirilmeye çalışılmaktadır (Ritter ve ark., 2012). Henüz bu yöreye selektif etkili bir ilaç bulunmuş değildir ve bu yönde araştırmalar devam etmektedir.

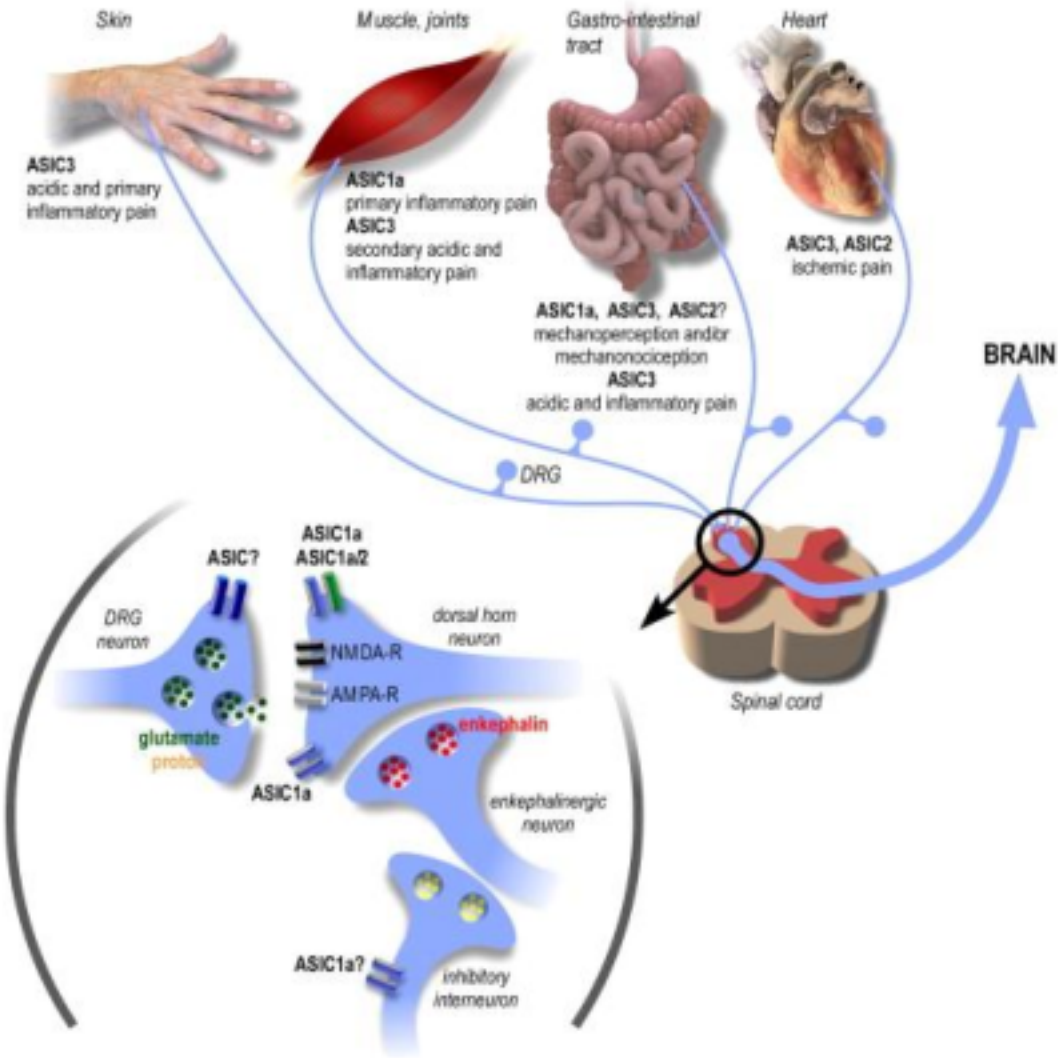
Her canlının çevresi ile ilişkisinde önemli rol oynadığı için ağrı duyusunun organizasyonu evrimsel bir süreçten geçmiştir. Evrimsel olarak daha alt canlılarda daha çok myelinsiz sinirler ağrı duyusunun iletilmesinde rol oynamakta, memelilere yaklaştıkça myelinli ve daha hızlı uyarı iletebilen A grubu sinir liflerinin rolü artmaktadır (Smith ve Levin, 2009).



Şekil 1. Ağrı Duyusu ve Sinir Liflerinin Farklı Canlılardaki Durumu ve Gelişmesi (Smith ve Levin, 2009).

Sinir liflerinden özellikle iki farklı çeşidi aljezik uyarım iletilmesinde rol alır. C lifleri daha çok visseral aljezik uyaranları iletir, A-delta tipindeki sinir lifleri ise çabuk çok hızlı ve lokalizasyonu çok iyi tanımlanabilen uyarıları iletir. Çabuk refleks yanıtlarından genellikle A-delta lifleri sorumludur. C lifleri ile iletilen aljezik uyarılar iyi lokalize edilemeyen yavaş gelişen ancak ileri derecede rahatsız eden ve şiddetine göre yaşam kalitesini çok düşüren yakıcı bir ağrı şeklidir (Brunton ve ark., 2006; Kayaalp, 2012).

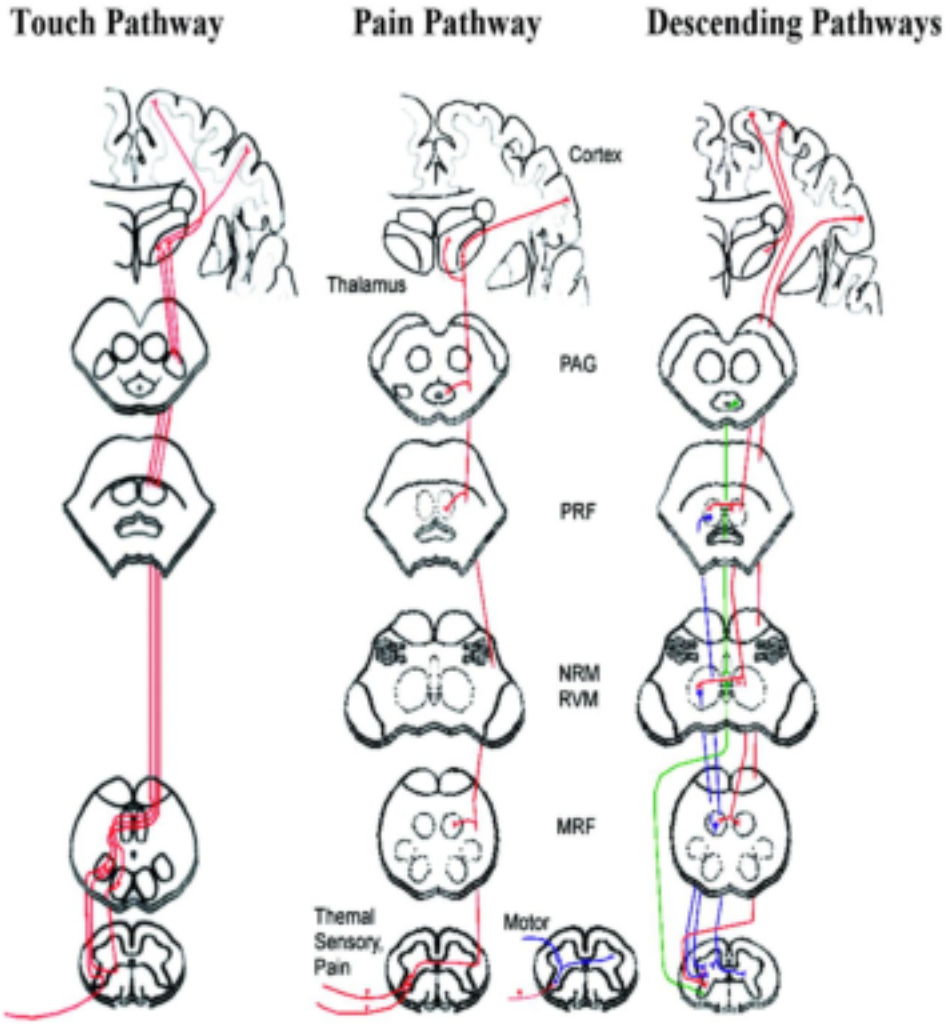
Ağrı impulsları dokulardan A-delta (myelinli) büyük çaplı ve C grubu (myelinsiz) ufak çaplı duyusal sinir lifleri içinde omuriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki ikinci nöronlara taşınır. Bu liflerin birinci ağrı nöronu omurilik arka köklerindeki spinal gangliyonlarda (ganglion spinale) bulunur (Dubin ve Patapoutian, 2010).



Şekil 2. Ağrı Duyusu, Sinapslarda Rol Oynayan Bazı Mekanizmalar ve Medulla Spinalis Arka Boynuzunun Roliinin Şematik Gösterimi (Deval ve ark., 2010)

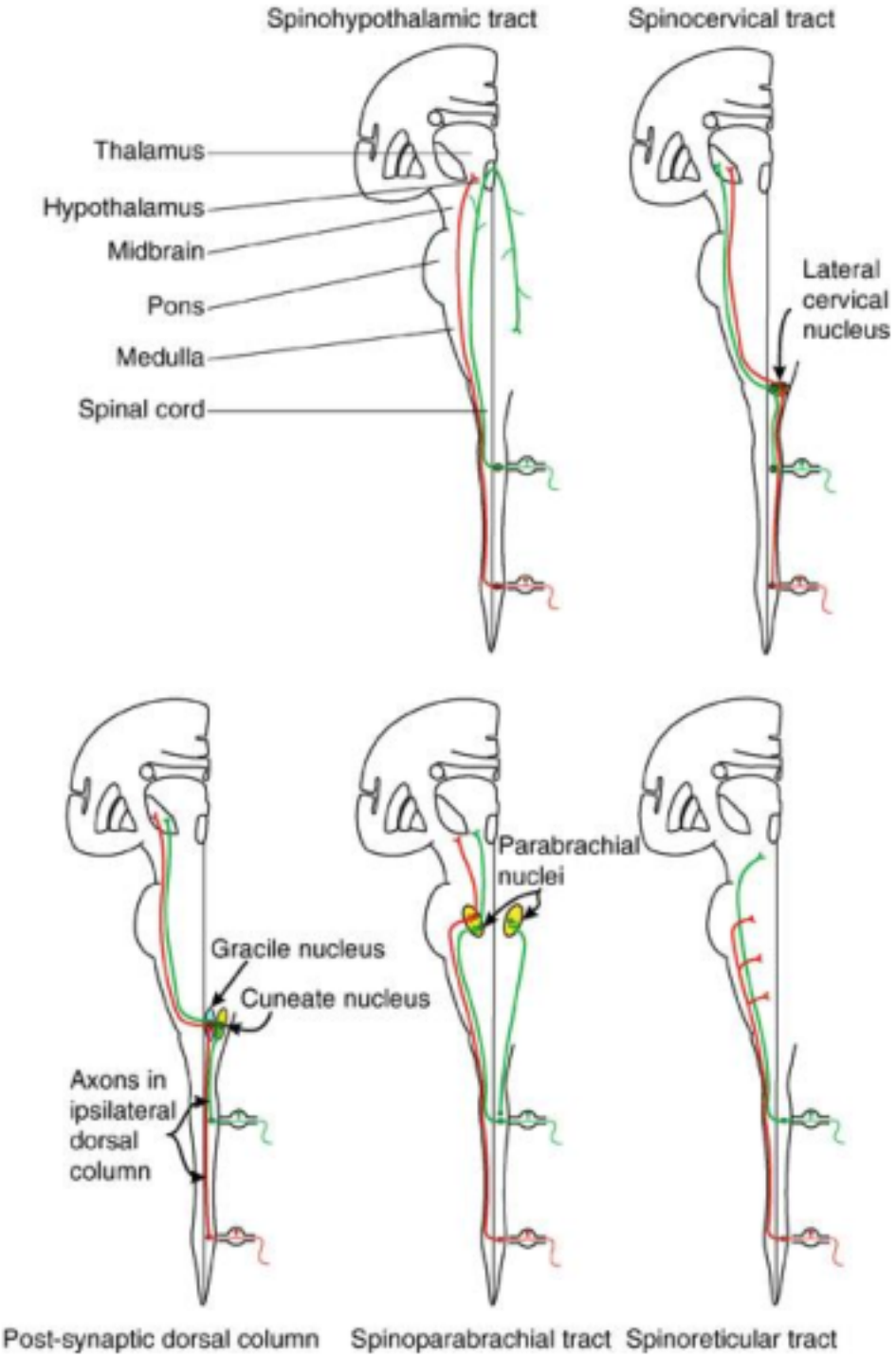
Periferden merkeze iletilen ağrı ile ilgili duyular, sinir lifleri ile omuriliğe gelir ve omuriliğin arka boynuzunda bulunan s. gelatinosa'da sonlanır. Ağrı ile ilgili sinir liflerinin uçlarından bu bölgedeki ikinci ağrı nöronlarına aşırımında bu uçlardan salıverilen nörotransmitter olan P maddesi ve benzeri nörokininler ve glutamat önemli rol oynar. Son yıllarda spinal gangliyon, omurilik ve santral sinir sisteminde bulunan TRP kanallarının ağrı iletiminde rollerinin önemli olduğu açıklanmıştır (Ho ve ark., 2012).

S. gelatinosa'da birinci nöron ve ikinci nöronlara ek olarak ağrı ile ilgili olan üçüncü bir nöral yapı olarak enkefalinerjik ara nöronları vardır. Bu ara nöronların birinci nöronun presinaptik ucuyla aksoaksonik sinapslarında salıverilen enkefalin pentapeptidler, mu ve delta opioid reseptörler aracılığı ile inhibisyon yaparlar. Burada hem presinaptik inhibisyon ve hem de postsinaptik inhibisyon ile birinci ağrı nöronundan ikinciye impuls aşırımı kontrol altında tutulur. Enkefalinerjik nöronlar supraspinal inici-yolak tarafından aktive edilirler (Brunton ve ark., 2006; Kayaalp, 2012).



Şekil 3. İnici ve Çıkıcı Ağrı Yollarının Şematik Gösterimi (Ghaznia ve ark., 2010).

S. gelatinosa'daki ikinci ağrı nöronu aksonları omurilikte kontralateral tarafa geçerek anterolateral funikulusta seyreden iki çıkıcı yolak oluşturur. Bunlar spinotalamik yolak (tractus spinothalamicus) ve spinoretikulodiensefalik yolaktır (Kayaalp, 2012).



Şekil 4. Çıkıcı Aljezik Yolakların Şematik Gösterimi (Davidson ve Giessler, 2008).

Spinotalamik yolak beyinde diencephalon'a doğru lemniscus medialis içinden geçerek ventral posterolateral talamus çekirdeklerinde sonlanır ve ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırtettirici boyutları ile algılanmasını sağlar. (Kayaalp, 2012; Al-Chaer ve ark., 1998).

Medulla spinaliste ağrıyı ileten çıkıcı ikinci yolak spinoretikülodiensefalik yolaktır. Bu yolağı oluşturan aksonların önemli bir kısmı pons, bulbus ve mesencephalon alt kısmında bulunan medyal retiküler formasyondaki nöronlarda sonlanırlar. Bu liflerin bir kısmı talamusun medial posterior ve intralaminer çekirdeklerinde sonlanır. Retiküler formasyonda bulunan hücrelerin aksonları uyarıları polisinaptik yolaklar üzerinden aynı talamik çekirdeklere iletir ve sonuçta hipotalamus ve limbik sistemi uyarırlar (Kayaalp, 2012; Brunton ve ark., 2006).

Spinoretikülodiensefalik yolak ve uyarılan bölgeler ağrı reaksiyonunun afektif ve otonomik komponentlerinin oluşmasında rol oynar, böylece ağrı duyusunun kişideki duygu durumunda yaptığı değişikliğin anatomik temelini oluşturur. Opioid reseptörler bu bölgedeki etkileriyle ağrı duyusunun azalmasında önemli rol oynarlar (Kayaalp, 2012; Fichna ve ark., 2007).

İnici analjezik yolaklar birden fazla alanda bulunurlar. Bunlardan birisi, periakvaduktal gri madde'deki nöronlardan başlayan ve medulla oblongata retiküler formasyonundaki nukleus raphe magnus (NRM)'de sinaps yapan yolaktır. Bu yolağın stres analjezisinde rolü olduğu, hipotalamusun nervus arcuatus'undan periakvaduktal gri madde'ye gelen β endorfinerjik lifler ile aktive olduğu bilinmektedir. Diğer bir yolak, pons ve medulla oblongata'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki nukleus retikularis gigantocellularis ve nukleus retikularis paragigantocellularis'tan başlayan ikinci yolak ile inen noradrenerjik lifler omurilik arka boynuzunda sonlanırlar. Bu noradrenerjik mekanizmanın lokal uygulanan klonidin tarafından aktivasyonu analjezi yapar. Benzer şekilde selektif noradrenalin geri alım inhibitörü antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeli vardır. İntratekal uygulanan alfa adrenerjik blokörler ise opioid analjezisini azaltırlar. Beyin sapındaki locus coeruleus da, inici bir noradrenerjik yolak aracılığı ile omurilik arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını modüle eder (Kayaalp, 2012).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda TRP kanallarının da inici analjezik mekanizmalarda rol oynadığı ve opioid reseptörler ile etkileşmenin sözkonusu olduğu bildirilmiştir (Maione ve ark., 2009).

Opioid peptidler ve reseptörleri

Yüzyıllar boyunca haşhaş bitkisi ve içinde bulunan morfin ağrı tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. 'Opos' eski Yunan dilinde 'sıvı' anlamı için, 'opium' ise bu terimden türetilen ve genellikle haşhaş (Papaver somniferum)'tan elde edilen madde için kullanılmıştır. Opiatlar, opium kaynaklı doğal türevler olan morfin, kodein ve tebain'in yanısıra benzer etkili semisentetik türevler için de kullanılır. Morfin benzeri etki eden endojen peptidlere endojen opioid peptidler denilmektedir. Narkotik terimi önce uyku ve hareketlerde yavaşlama, durgunluk nedeni olan maddeler için kullanılmış ise de günümüzde morfin benzeri olan ve bağımlılık yapan maddeler için kullanılmaktadır. (Brunton ve ark., 2006).

Endojen opioid peptidler, SSS ve periferde sentezlenir ve kendilerine özgü reseptörlere sahiptirler. Bugün bilinen dört endojen opioid peptid grubu vardır, bunlar: beta-endorfin, dinorfin, enkefalin ve nosiseptin'dir. Opioid peptidlerin sınıflandırılması, içinden çıktıkları öncül peptidin türüne göre olmaktadır. Öncül (precursor) peptid molekülünün proteolitik enzimler tarafından kırılması sonucu aktif peptidler oluşur (Kayaalp, 2012; Brunton ve ark., 2006; Schwarzer, 2009).

Endojen opioid peptidlerin çok sayıda olmasına rağmen reseptör çeşitlerinin çok az sayıda olması şaşırtıcı olmuştur. Öte yandan opioid peptid molekülleri üzerinde bulunan Fenol halkası ve üzerindeki hidroksil grubunun ortadan kalkması etkinin çok azalması ya da genellikle analjezik etkinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır (Brunton ve ark., 2006).

Endojen opioid peptidlerin ve dışarıdan vücuda verilen diğer opiatların bağlanarak etki gösterdikleri reseptörler birden fazladır. Vücutta 4 tip opioid reseptör tipinin varlığı gösterilmiştir: delta (OP1), kappa (OP2), mü (OP3) ve Nosiseptin/OrfaninFQ (OP4;N/OFQ) reseptörleri. N/OFQ için nosiseptin adı da kullanılmaktadır. Opioid reseptörlerin adlandırılmasında IUPHAR tarafından OP kullanılması önerilmiştir. Günümüzde her ikisinin birlikte kullanıldığı görülmektedir. Opioid peptidlerin ve ilaçların nöronlarda görece yüksek afinite ile bağlandığı özel proteinlerin varlığı nedeniyle opioid bağlanma yeri olarak kabul edilmiş olan reseptörler söz konusu olmuştur. Bunlar, sigma (σ), epsilon (ε), zeta, lambda ve iota bağlanma yerleri tanımlanmış ancak IUPHAR tarafından son yapılan sınıflandırmalarda yer almamıştır (Alexander ve ark. 2011; Armstead, 2011; Lambert, 2008).

Opioid analjezikler mu, delta ve kappa opioid reseptörleri aktive ederek kendilerine özgü etkileri meydana getirirler. Bugün bilinen opioid reseptörlerin hepsi G-proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli reseptörler sınıfına aittirler (Kayaalp 2012; Brunton ve ark., 2006). Opioid reseptörler, G proteinleri aracılığı ile hücre içine sinyal iletimini sağlarlar. G proteinleri üzerinden potasyum kanallarının (Kir) aktivasyonu, voltaja bağlı kalsiyum kanal inhibisyonu ve adenil siklaz inhibisyonu yaparlar (Williams ve ark., 2013; Kieffer ve Evans, 2009; Terenius ve Johansson, 2010).

Opioid reseptörlerin çok çeşitli santral ve periferik etkileri vardır. Santral etkiler ile antitusif etki, analjezi, sedasyonda artış, miyozis, hipotermi, hipotansiyon, solunum depresyonu, bulantı, emezis, dopamin ve asetilkolin salıverilmesinin inhibisyonu, prolaktin ve büyüme hormon salıverilmesinde artış görülmektedir. Özellikle santral etki üzerinden solunum inhibisyonu yaşamsal önemi nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Periferik etkileri ile gastrointestinal sistemde yavaşlama, düz kaslarda inhibisyon, safra koliği, idrar retansiyonu, konstipasyon, histamin liberasyonu ve buna bağlı bronkokonstriksiyon yapar. Tolerans, fiziksel bağımlılık ve bu nedenle yoksunluk sendromlarına neden olur (Kayaalp, 2012; Brunton ve ark., 2006; Koch ve Höltt, 2008; Morgan ve ark., 2011; Pineyro ve Archer-Lahlou, 2007; Pradhan ve ark., 2010). Opioid reseptör alt tiplerinin membranda hareketleri ile biraraya geldikleri ve etkili oldukları bildirilmiştir (van Rijn ve ark., 2010; Stein ve Zöllner, 2007).

OP3 (mu)-Opioid reseptörü yokluğunda ilaçların analjezik etkisi kaybolur. Opioid reseptörlerin antagonisti nalokson'dur. Deneysel çalışmalarda opioid etki için,

spesifik bir opioid reseptör alt tipi sözkonusu değilse genellikle nalokson kullanılır. Opioid reseptör dağılımı canlı türüne ve organlara göre farlılık gösterir, örneğin fare vas deferens organında mu-opioid reseptörler yok denilecek kadar az, delta-opioid reseptörler ise fazladır (Maldonado ve ark., 2001).

Yapılan son araştırmalarda morfinin yüksek dozda TRP kanalları ile etkileştiği bildirilmiştir (Forster ve ark., 2009). TRP kanallarının kolon dokusunda bulunduğu bilinmektedir (Yua ve ark., 2007), bu nedenle çalışmamızda TRP kanalları ile etkileşme olasılığı olan test maddelerinin izole fare kolon düz kasları üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Nosiseptif uyarı farklılıkları

Nosiseptif uyarı oluşturan mediyatörlerin çeşitliliği ve fazlalığı ağrı duyusu algılayan sinir uçlarının birden fazla modaliteye duyarlı olması ile paralel gitmektedir. Böylece birçok duyudan farklı olarak ağrı duyusunu algılayan nosiseptif reseptörlerin polimodal özellikte olduğu görülür. Polimodal özellik nedeniyle nosiseptif reseptörler hem mekanik, hem kimyasal hem de termal aljezik uyaranlara cevap verirler ve sinirsel uyarı oluşturabilme yeteneklerine sahiptirler.

Nosiseptif uyarılar arasındaki ilk farklılık reseptör düzeyinde olurken, uyarıyı ileten farklı lifler ile ikinci bir farklılık oluşur. İç organlardaki enflamasyondan kaynaklanan nosiseptif uyarı ile iğne batması sonucunda oluşan somatik ağrı duyusu arasında daha başlangıçta farklılık söz konusudur. (Dubin ve Patapoutian, 2010).

Nosiseptif özellikteki duyuların algılandığı beyindeki merkezlere iletiyi götüren lifler, nosiseptif duyunun ilk oluştuğu yerden başlar. Bu şekilde nosiseptif uyarıları başlatan yörelerde duyuları algılayan reseptörler, çok farklı özellikteki nosiseptif uyarıları oluşturan mediyatörleri algılamak için özelleşmişlerdir (Dubin ve Patapoutian, 2010).

Nosiseptif uyaran ile duyu sinirinde oluşan aksiyon potansiyeli birbirinden farklı sinir lifleri ile önce spinal gangliyon ve omurilik içine (s. gelatinosa'daki hücrelere) aktarılır. İkinci nöronlar ile farklı yörelerden gelen nosiseptif sinyalleri taşıyan sinir lifleri biraraya gelerek üst merkezlere iletilir ve böylece üst merkezlerde ağrı algısı oluşur. Ağrı üst merkezlere C ya da A delta lifleri ile iletilir.

Periferden merkeze nosiseptif uyarıları ileten C ve A delta lifleri ikinci farklılık nedenidir. A delta lifleri, myelinli oldukları için uyarıları, myelinsiz olan ve yavaş ileten C lifine (< 1 m/s) göre çok daha hızlı (5-30 m/s) iletir (Dubin ve Patapoutian, 2010).

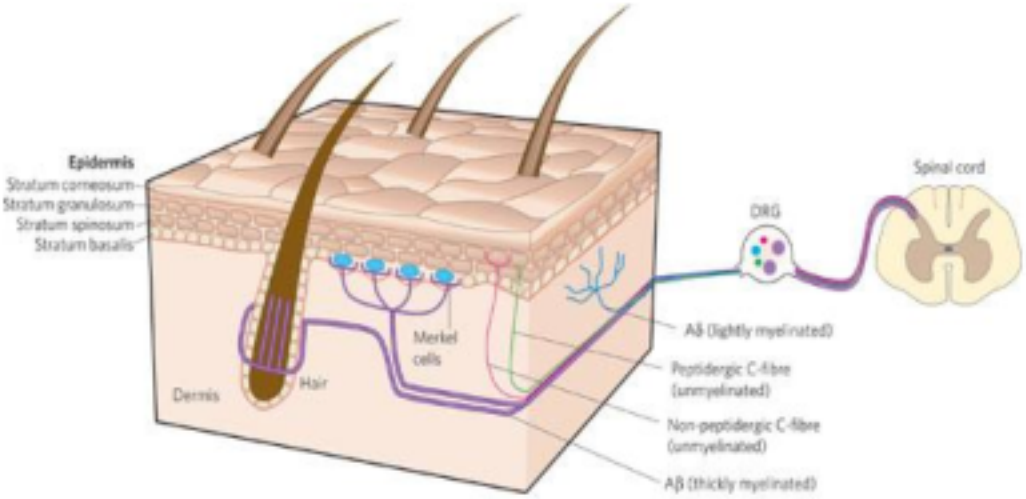
Uyarılar arasındaki farklılıklar, nosiseptif uyarıyı oluşturan etkenlere göre, yukarıda bahsedilen ağrı yolakları, reseptör ve sinaptik bağlantı düzeylerinde de devam eder ve bu farklılıklar üst merkezlerde algılanır. A delta sinir lifleri, canlı için çok daha tehlikeli ve olabildiğince çabuk kaçınmak gereken tehlikeli uyaranları periferden üst merkezlere iletir (Dubin ve Patapoutian, 2010). Bu uyarılar arasında hayvan ısırması, diken batması, doku sıkışması ve ezilmesi gibi mekanik uyaranlar bulunur.

A delta lifleri hiperaljeziden de sorumludurlar. C lifleri ise nosiseptif uyarıyı ileten sinir liflerinin çoğunluğunu oluştururlar ve kuvvetli mekanik termal ve kimyasal nosiseptif uyarıları iletirler.

Periferde bulunan A delta ve C liflerinin yanısıra A beta sinir lifleri de bulunur, ancak bu lifler nosiseptif özellikteki uyarılar yerine normal ve hafif dokunma uyarılarını iletir. Yüksek düzeyde uyaran varlığında bile tepkisiz kalan "sessiz" afferent lifler, sıradan bir enflamasyonda aktive olur ve enflamasyona bağlı nosiseptif uyarıların üst merkezlere iletilmesini sağlarlar.

Nörojenik ağrıda endojen analjezik mekanizmaların yetmezliği ya da bozukluğu söz konusudur. Psikojenik ağrıda ise, yukarıda söz edildiği gibi, nosiseptif uyarı oluşturan organik bir rahatsızlık olmadan bireyde "ağrı duyumsama"ya ilişkin davranışlar görülür (Dubin ve Patapoutian, 2010).

Karvakrol ve benzeri oksijenli monoterpenlerin analjezik etkileri başta olmak üzere antienflamatuvar etkileri nedeniyle etnomedikal kullanımları ve son yıllarda çeşitli araştırma raporları bulunmaktadır. Karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol ve m-krezol ile o-krezol öncelikle analjezik etkileri açısından ele alınmıştır.

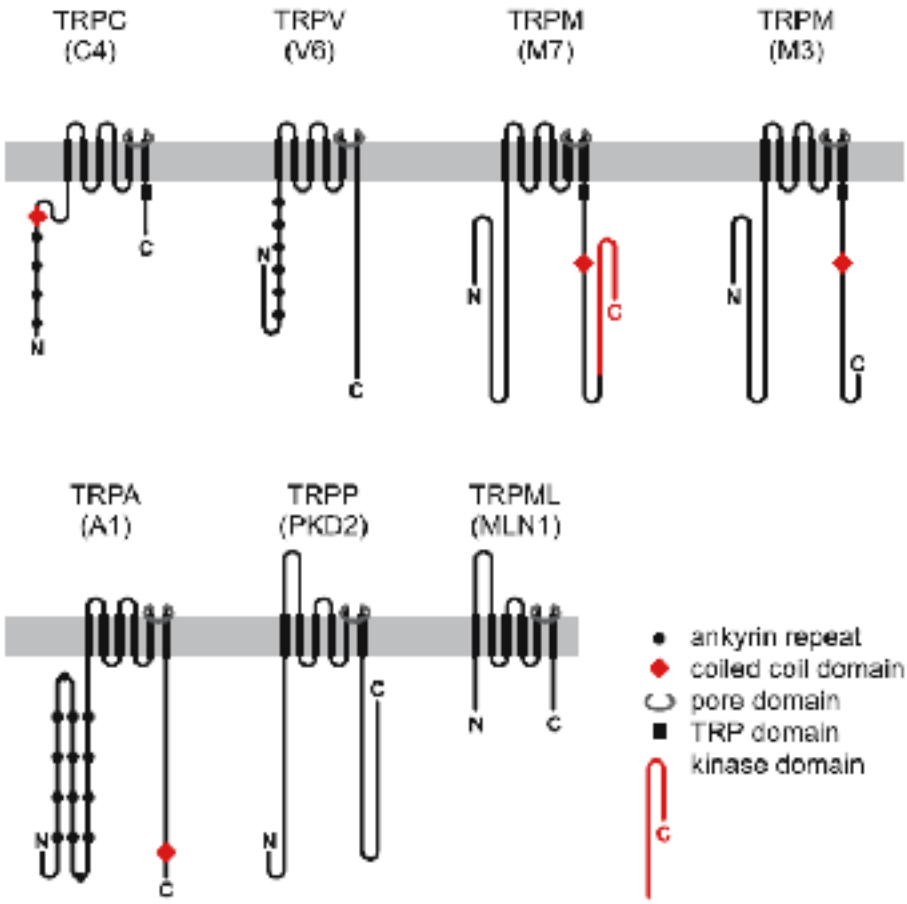


Şekil 5. Periferden Medulla Spinalis Arka Boynuzuna Gelen Ağrı Lifleri ve Spinal Gangliyonun Şematik Gösterimi (Lumpkin ve Caterina, 2007)

TRP Kanalları

Geçici reseptör potansiyel (Transient Receptor Potential, TRP) kanalları çok sayıda üyesi ve alt tipi bulunan iyon kanallarıdır. Drosophila (sirke sineği) ile yapılan çalışmalarda varlığı ilk kez gösterilmiş (Cosens ve Manning, 1969) genetik analizi yapıldığında iyon kanalı yapısında yeni bir yapı olduğu ileri sürülmüş (Montell ve ark., 1985) ve intraselüler kalsiyum düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (Montell ve Rubin, 1989).

TRP kanallarının memelilerde ve insanlarda da varlığı gösterilmiş ve birden fazla mekanizma ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (Beech ve ark., 2004). Bu mekanizmaların başında hücre içine kalsiyum geçirgenliği ve kalsiyum ile ilgili mekanizmalar gelmekte, aynı zamanda fosfolipaz C, diasilgliserol ve inositol trifosfat yolağı ve kalmodulin ile etkileşme de bulunmaktadır (Putney, 2007; Narayanan ve ark., 2012; Tang ve ark., 2001; Albert ve ark., 2011).



Şekil 6. TRP Kanal Ailesinin Alt Gruplarına Ait Protein Dizilerinin Şematik Gösterimi (Flockerzi, 2007).

Günümüzde insanda 100'den fazla TRP kanalı ile ilgili gen ve en az bu kadar TRP kanal çeşidi bulunduğu bilinmektedir. Amino asid dizi karşılaştırmalarına dayanarak yapılan sınıfladırma ile TRP kanallarının TRPA (ankyrin), TRPC (canonical), TRPM (melastatin), TRPML (mucolipin), TRPP (polycystin) ve TRPV (vanilloid) olmak üzere 6 alt grubu bulunduğu bilinmektedir (Wu ve ark., 2010). Her alt grubun birden fazla üyesi bulunmaktadır. TRP kanal alt gruplarının her bir üyesine farklı bir ardışık sayı verilerek isimlendirilmiştir. Örneğin TRPC alt grubuna ait her bir TRPC üyesi için TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6 ve TRPC7 şeklinde isim verilmiştir. TRP kanallarının ortak özellikleri olarak, en az 6 adet transmembranal alfa heliks zincirine sahip olmaları, bu zincirlerin tetramer şeklinde hücre zarında organize olarak iyon kanalını oluşturmaları ve farklı derecelerde olmak üzere hücre içine kalsiyum geçirgenliği sayılabilir. Kalsiyumun yanısıra bazı üyelerin sodyum geçirgenliğine sahip olduğu bildirilmiştir (Minke, 2006; Minke ve Cook, 2002).

TRPA (ankyrin) grubunun bir üyesi vardır: TRPA1. TRPC (canonical) grubuna ait 7 üye (TRP1-7), TRPM (melastatin) grubuna ait 8 üye (TRPM1-8), TRPML (mukolipin) grubuna ait 3 üye (TRPML1-3), TRPP (polycystin) grubuna ait 3 üye (TRPP2, TRPP3, TRPP5) ve TRPV (vanilloid) grubuna ait 5 üye (TRPV1-5) bulunmaktadır (Wu ve ark., 2010).

TRP kanalları, birden fazla farklı uyarıya cevap verirler; bunlar arasında membran voltajı, sıcak, soğuk ve çeşitli ligandların bağlanması bulunur. TRP kanalları için bugün çok çeşitli ligandlar söz konusudur ve bu sayı çokluğu, spesifik ve yeterli bilgi veren agonist ve antagonist arayışı nedeni ile oluşmuştur. TRP kanallarının özelliklerini ayırdedici yeterlikte özelliklere sahip spesifik agonist ve antagonistler henüz bulunmuş değildir. Örneğin TRP kanalları için bir antagonist madde olarak kullanılan rutenyum kırmızısı TRP alt tipleri için yeterince spesifik değildir ama daha iyi bir seçenek olmaması nedeniyle kullanılmaya devam edilmektedir (Wu ve ark., 2010).

TRP kanallarına bağlanan endojen maddeler bugün için az sayıdadır. Bu endojen maddeler arasında, lipoksijenaz ürünleri, lökotrien B4 (Kym ve ark., 2009), anandamid (N-arakidonoyletanolamin), N-arakidonoyldopamin, N-oleoyldopamin, 12-hidroksieikozatetraenoik asid, 15-hidroksieikozatetraenoik asid, pregnenolon (Wu ve ark., 2010) ve enflamasyon varlığında salıverildiğinde TRPA1 aktivasyonu yapan 4-hidroksinonenal bulunmaktadır (Wagner ve ark., 2008).

TRP kanallarının fizyolojik işlevleri arasında düz kas kasılmasının regülasyonu (Tsvilovsky ve ark., 2009), termoregülasyon, sekresyon, proliferasyon, apoptoz, enflamasyon, ağrı, doku yenilenmesi, feromonların algılanması, sıcak, soğuk ve nosiseptif duyuların algılanması ve iletim yolaklarında modülasyonu, embriyonik ve organ gelişimi, intestinal bölgede madde emilimi bulunmaktadır (Wu ve ark., 2010; Inoue ve ark., 2009; Watanabe ve ark., 2008; Nishida ve ark., 2006; Patapoutian ve ark., 2003; Nilius, 2007; Kiselyov ve ark., 2010).

TRP kanalları, çok sayıda baharatta bulunan 'yakıcı' bileşiklere karşı duyarlıdır ve renal işlevler, düz kas kasılması ve kan basıncının düzenlenmesi ile ilişkilidir (Freichel ve Flockerzi, 2007; Clapham, 2003; Minke ve Cook, 2002; Minke ve ark., 1975).

TRP kanallarının lökosit ve immun sistemin çalışmasında rol oynadıkları, özellikle TRPV2 aktivasyonunun makrofaj, nötrofil granulosit ve T hücre aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Link ve ark., 2010; Heiner ve ark., 2003).

TRP kanalları arasında enflamasyon ve ağrı ile ilişkili olanlar özelllikle TRPV ve TRPA grubuna ait kanallardır. Aljezi, hiperaljezi ve enflamasyonda rol oynayanlar TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM4, (Wu ve ark., 2010) ve TRPM8 alttipleridir (Nilius, 2007). Bir TRP kanalının birden fazla işleve sahip olduğu görülmektedir, örneğin TRPM8 aynı zamanda kanser gelişiminde rol oynamaktadır (Zhang ve Barritt, 2004).

İşlevlerinden dolayı TRPV1-4, TRPM8 ve TRPA1 kanallarına TermoTRP kanalları ismi verilmiştir (Bandell ve ark., 2007). TRP kanallarının bu alt grubu, aktive olduklarında yakıcı ya da soğuk duyusu oluşturur ve bu nedenle termoTRP kanalları adını alır. Birçok doğal bileşik TermoTRP kanalları ile etkileşmektedir (Bandell ve ark., 2007; Macpherson ve ark., 2006; Xu ve ark., 2006; Parnas ve ark., 2009).

TRP kanallarının farklı yörelerde bulunduğu ve farklı işlevler üstlendiği bildirilmiştir, örneğin TRPV1 aferent nöronlarda ve santral sinir sisteminde bulunmakta, ağrı ve enflamasyonda rol oynamakta (Gunthorpe ve Chizh, 2012) aynı zamanda spinal gangliyonlarda, gastrik vagal afferent nöronlarda (Blackshaw ve ark., 2013) ve distal kolonda bulunmaktadır (Matsumoto ve ark., 2009). Vücutta TRP kanalına sahip olmayan hücre yoktur, sadece TRP kanallarının organ ve dokulara göre dağılımları ve yoğunlukları farklıdır. Örneğin TRPV1 kanal dağılımına bakıldığında, spinal ganglion, trigeminal ganglion, nodose ganglion, hipotalamus, serebral korteks, serebellum, hippokampus, bulbus olfactorius, striatum, bulbus pons mezensefalon, substantia nigra, glia hücreleri, epidermis keratinositleri, mesane ve düz kaslar, karaciğer, mast hücreleri, makrofaj ve granulositlerlerde bulunmaktadır (Tominaga ve Tominaga, 2005). TRP kanallarının birçoğu için farklı özelliklere sahip 'splice varyant'lar oluşmakta ve dolayısıyla yapısal ve işlevsel çeşitlilik çok daha fazla artmaktadır. Örneğin TRPV1 splice varyantları vardır ve işlevleri, benzerlikleri ya da farklılıkları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

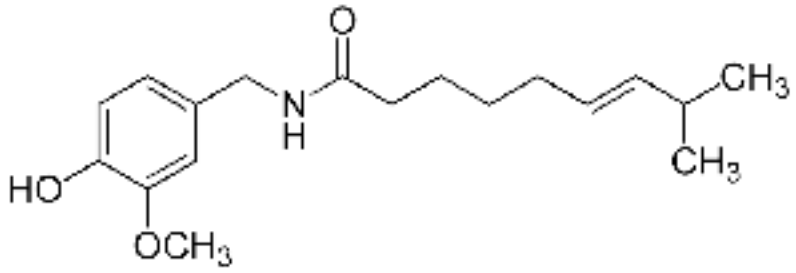
TRP kanallarının splice varyantlarına ek olarak G proteini ile kenetli reseptörler (GPRC) ile TRP kanalları arasında etkileşimin varlığı da gösterilmiştir (Vay ve ark., 2010).

Spesifik bir TRP kanalının birbirinden farklı birden fazla madde ile etkilendiği bildirilmiştir. Örneğin TRPA1 kanallarını aktive eden maddeler arasında formalin, timol, mentol, nikotin, allisin, tetrahidrokannabinol gibi lipofilik küçük mokeküller bulunmaktadır (Alexander ve ark., 2011). TRPV1 kanalını aktive edenler arasında kamfor, kapsaisin, resiniferatoksin görülmekte, allisin, anandamid, kapsazepin ve rutenyum kırmızısı kanal blokörü olarak etki etmektedir. Yaklaşık kırk yıl önce santral sinir sisteminde etkili olması amacıyla sentezlenmiş olan icilin TRP kanalları için kullanılan sentetik bir TRP agonistidir ve TRPA1 ile TRPM8'i aktive eder. Aktive olan TRP kanalları genellikle kalsiyuma karşı daha fazla geçirgendirler ancak birçoğu kalsiyum yanında sodyumu da geçirir. TRPV5 ve V6 sadece kalsiyum için spesfiktir. Öte yandan

TRPM4 ve -M5 TRP kanalları ise sadece sodyum iyonunu geçirir (Wissenbach ve Niemeyer, 2007).

Timol, karvakrol, öjenol, mentol, kamfor TRPV3 agonisti olarak ve rutenyum kırmızısı kanal blokörü olarak bildirilmiştir (Alexander ve ark., 2011;Xu ve ark., 2006).

Başka bir kaynakta karvakrol TRPV2 ligandı olarak gösterilmiş ancak TRPV3 için standard bir agonist olarak kullanılarak deneysel sonuçların bildirildiği görülmüştür (Earley ve ark., 2010).



Şekil 7. TRP Kanallarından TRPV Aktivatörü Kapsaisin'in Molekül Yapısı

Çizelge 1. TRP Kanallarının Alt Aileleri, İşlevi ve Regülasyonu (Ambudkar, 2007)

TRP	Kanal alt ailesi	Regulasyon proteini	Plazma membranda ekspresyon
TRPA		Ligandlar, Soğuk, mekanik	Bilinmiyor
TRPC	C1–C7	PIP2 hidrolizi, Depo deplesyonu	Multimerizasyon ve scaffolding protein, konstitutif ve hareketli regulasyonu
TRPV	V1–V3	Orta – yüksek sıcaklık, ligand, PIP_2, pH	Protein kinaz, regule vesikuler hareketli
	V4	Ozmolarite, forbol ester	Multimerizasyon
	V5, V6	Spontan aktif, $[Ca^{2+}]$ (?)	Konstitutif, ek scaffold protein
	TRPM M1	?	Multimerizasyon regule hareketli
	M2	ADP ribose, NAD, H_2O_2	Bilinmiyor
	M4, M5	Ca^{2+}, voltaj	Bilinmiyor
	M6, M7	Mg, Mg-ATP	Multimerizasyon
	M8	Soğuk, ligandlar	Bilinmiyor
TRPN		Mekanik	Bilinmiyor
TRP	P1, P2	Ca^{2+}, pH	Multimerizasyon
	P3	Ca^{2+}	Bilinmiyor

Enflamasyon

Ağrı, enflamasyon ile birarada olabilmekle birlikte doğrudan aljezik yolakların ve reseptörlerin uyarılması ile enflamasyondan bağımsız şekilde de şiddetli olarak ortaya çıkabilir.

Enflamasyonda ise zarar gören doku söz konusu olduğu için genellikle ağrı duyusu az ya da çok birlikte bulunur. Bu nedenle enflamasyon konusunda ağrı ile ilgili mekanizmalar da işe karışmaktadır. Enflamasyonda ağrı duyusundan çok farklı olarak metabolik işlevler ve çeşitli parankimatik ve bağ dokulara ait hücresel olaylar önemli rol oynar. Dokuya zarar veren herhangi bir uyaran enflamasyona neden olabilmektedir. Bu uyaranlar arasında toksin ve venomlar gibi doğal etkenler, sürtünme berelenme travma gibi mekanik etkenler, sıcak soğuk ve radyoaktivite gibi fiziksel etkenler ve birçok kimyasal maddeler bulunmaktadır (Brunton ve ark., 2006; Kayaalp, 2012).

Enflamasyonda tipik olarak sıcaklık, ağrı ve şişme (kolor, dolor ve tumor) görülür.

Enflamasyonda bir akut faz ve daha sonra görülen kronik faz vardır. Bu fazların her birinde farklı mekanizmalar rol alabilmektedir.

Enflamasyonun akut fazında lokal vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı belirgindir. Bu dönemin hemen arkasından gelen subakut fazda lökosit migrasyonu belirgindir. Kronik faz proliferatif özelliktedir ve doku dejenerasyonu, yenilenme olayları ve fibrozis görülür (Brunton ve ark., 2006; Kayaalp, 2012).

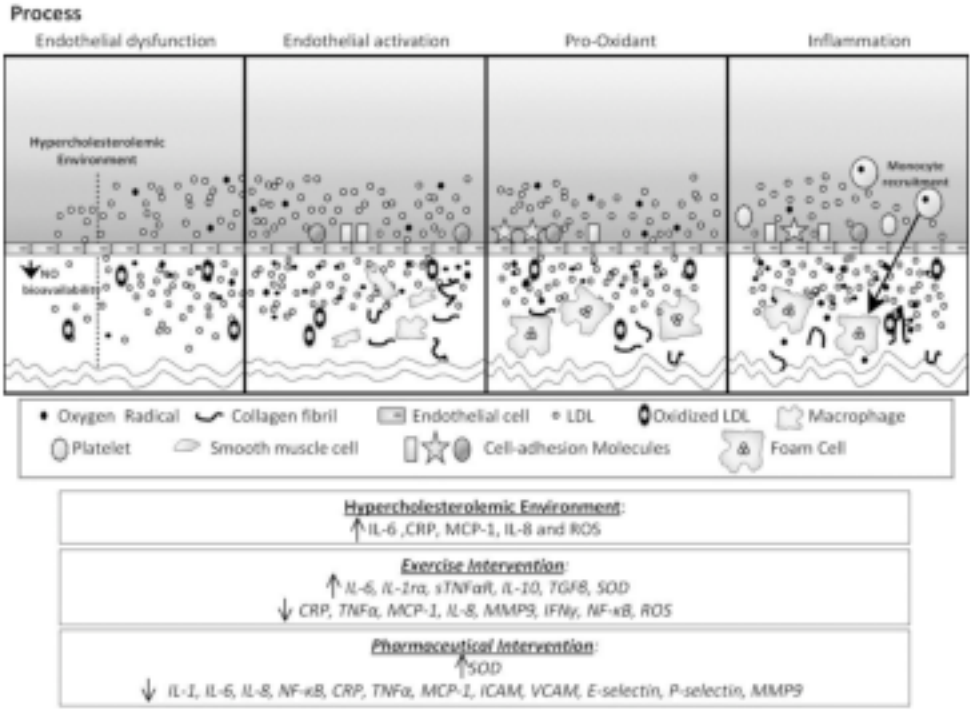
Enflamasyonun başlangıcında ve çözülmesinde birden fazla çeşitli mekanizmalar ve mediyatörler rol oynamaktadır. Lökosit migrasyonu ve bu hücrelerden salıverilen mediyatörler enflamasyon gelişmesinde ve seyrinde önemli rol oynamaktadır (Brunton ve ark., 2006; Kayaalp, 2012). Enflamatuvar reaksiyonların olduğu yörede bulunan sinir uçları da işe karışmaktadır.

Esas olarak santral endojen analjezik mekanizmalardan sorumlu olan opioid mediyatörlerin bile enflamasyon mekanizmalarında rol oynadığı bildirilmiştir (Cahill ve ark., 2003).

Son yıllarda en az lökositler kadar önemli rol oynayan vasküler hücrelerdeki selektinler integrinler ve trombositler ile endotel hücre etkileşmesinin enflamatuvar yanıtlarda önemli rol oynadığı bilinmektedir (Brunton ve ark., 2006).

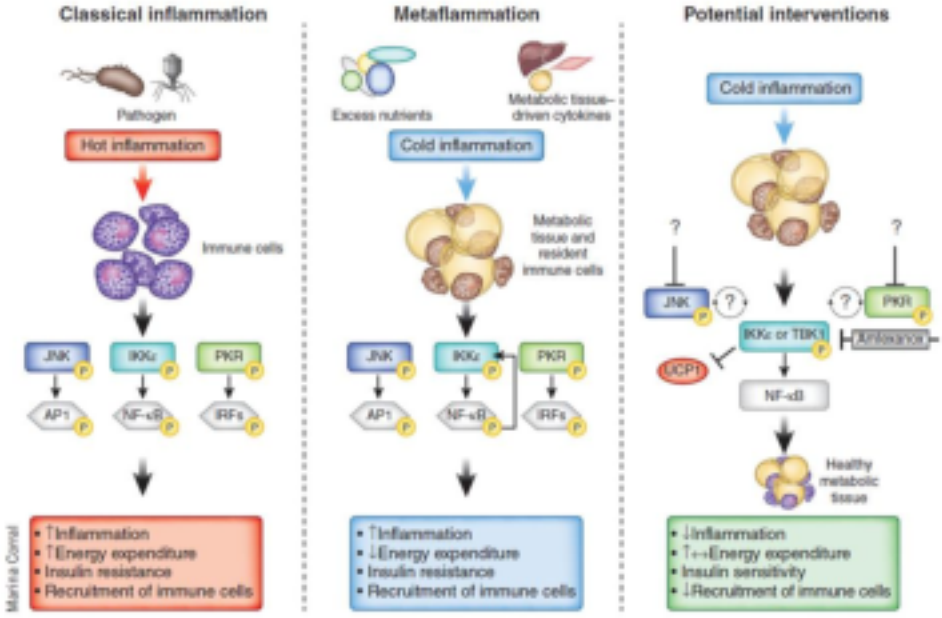
Enflamasyonda rol oynayan mediyatörler çok çeşitlidir. Bunlar arasında histamin, prostanoidler, NO, TNF, interleukinler (yeni ismi ile sitokinler), büyüme faktörleri ve adhezyon molekülleri vardır (Brunton ve ark., 2006).

Enflamasyon ile birçok hastalık içiçe bulunmaktadır. İnme, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kanser bunlara örnek olarak verilebilir (Stapleton ve ark., 2010; Zenga ve ark., 2013).



Şekil 8. Enflamasyon ve Hiperkolesterolemi İlişkisinin Şematik Gösterilmesi (Ritter ve ark, 2012)

Enflamasyon ile tumoral gelişme arasında bağlantı vardır bu nedenle ayrıca önem taşımaktadır (Rakoff-Nahoum, 2006). Buradan hareketle günümüzde kullanılan steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların, örneğin aspirin ve benzeri siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin antikanser etkileri önemli bir tartışma konusu haline gelmiştir (Rothwell, 2013). Enflamasyon konusunda çok yeni bir görüş 'soğuk enflamasyon' tanımıdır (Calay ve Hotamisligil, 2013)



Şekil 9. Soğuk Enflamasyon (Calay ve Hotamisligil, 2013)

COX inhibitörlerinin antienflamatuvar amaçla kullanımları sırasında gastrointestinal kanamalar başta olmak üzere yan tesirler sözkonusudur. Eğer ileride COX inhibitörlerinin antikanser etkiye yönelik kullanımları gündeme gelirse o zaman bu ilaçların yan tesirleri çok önemsiz kalmaya adaydır.

Antienflamatuvar etkili ilaçların antikanser etkileri tartışılmakta olsa da henüz herhangi bir COX enzim inhibitörü ilaç antikanser amaçla klinik kullanıma girebilmiş değildir. Bu nedenle analjezik ve anti-enflamatuvar etkili yeni ilaçların araştırılması ayrıca önem taşımaktadır.

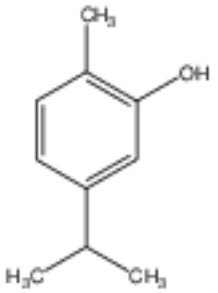
Bu çalışmanın başlangıcında **6-Bisikloaril substitentli (R)-5,6-dihidro-2H-pyran-2-on** türevlerinin antienflamatuvar ve antitümör özelliklerinin çalışılması amaçlanmış olmakla birlikte, deney prosedürü ve deneklere ait veri ve değerlendirmelerin tez süresi içerisinde gerçekleştirilemeyecek olması nedeniyle oksijenli monoterpenler ile çalışılmasına karar verilmiştir.

Çalışmamızda karvakrolün yanısıra timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol ve 1,4-sineol, o-krezol ve m-krezol maddeleri analjezik ve antienflamatuvar etkileri açısından çalışılacaktır. Olası etkilerin mekanizmalarına yönelik olarak, opioid reseptör antagonisti olan nalokson, nitrik oksid sentaz inhibitörü olan N^{w}-Nitro-L-arjinin ve nonspesifik TRP kanal blokörü olan rutenyum kırmızısı kullanılacaktır.

Karvakrol ile İlgili Genel Bilgiler

Karvakrol ($C_{10}H_{14}O$, izopropil-o-krezol, 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol, 2-p-simenol, 2-hidroksi-p-simen, izopropil-o-krezol, iso-timol, CAS no. 499-75-2), doğada bulunan ve aynı zamanda sentezle elde edilebilen monoterpenler grubuna ait bir moleküldür (Yadav ve Kamble, 2009). Karvakrol aromatik bitkilerde ve bu bitkilerden elde edilen uçucu yağların birçoğunda ana bileşen olarak bulunmaktadır (De Vincenzi ve ark., 2004; Kirimer ve ark., 1995). Karvakrol bulunan bitkiler arasında, Arnica, Lavandula , Lippia, Origanum, Plectranthus, Satureja, Thymbra ve Thymus bulunmaktadır (Bounatirou ve ark., 2007; Eminagaoglu ve ark., 2007; Faleiro ve ark., 2005; Karioti ve ark., 2005; Kokkini ve Vokou, 2006; Marwah ve ark., 2007; Palá-Paúl ve ark., 2004; Santos ve ark., 2005; Silva ve ark., 2007; Tabanca ve ark., 2007).

Origanum gibi karvakrol içeren bitki ekstreleri Akdeniz havzasında yaşayan insanlar tarafından antik çağlardan bu yana çeşitli etnomedikal amaçlarla kullanılmaktadır (Aydin ve ark., 1993; Lev, 2002).



Karvakrol
$C_{10}H_{14}O$

Şekil 10. Karvakrol'ün Kimyasal Yapısı

Karvakrolün görece basit kimyasal yapısı olmasına rağmen birden fazla etkisi bildirilmiştir. Antimikrobiyal (Burt ve ark., 2007; Botelho ve ark, 2007; Perez-Alfonso ve ark., 2012; Rua ve ark., 2011; Santoyo ve ark., 2006), antifungal (Chami ve ark., 2005; Ahmad ve ark., 2013), viruslara karşı etkisiz olduğu (Sökmen ve ark., 2004) ancak herpesviruslara karşı antiviral etkisi görüldüğü (Lai ve ark., 2012), insektisidal ve larvisidal (Panella ve ark., 2005; Cetin ve Yanikoglu, 2006; Cetin ve ark., 2007; Knio ve ark., 2008) mutajenik (De Vincenzi ve ark., 2004), antimutajenik etkisi bildirilmiştir (Ipek ve ark., 2005; Mezzoug ve ark., 2007). Yüksek dozda genotoksik (Aydin ve ark., 2005; Azirak ve Rencuzogulları, 2008; Vicuna ve ark., 2009) etkileri bildirilmiştir.

Karvakrolün sivrisineklere karşı etkili bir araç olduğu bildirilmiştir (Mansour ve ark., 2000). Dezenfektan (Bagamboula ve ark., 2001), antiprotozoal (Grabensteiner ve ark., 2007), akarisidal (Jeong ve ark., 2008), antikanser (Liang ve ark., 2013; Karkabounas ve ark., 2006; Zeytinoglu ve ark., 1998; Zeytinoglu ve ark., 2003), antioksidan (Aydin ve ark., 2005; Faleiro ve ark., 2005; Ozkan ve Erdogan, 2012), hepatotoksik (Monzote ve ark., 2009), hepatoprotektif (Uyanoglu ve ark., 2007; Canbek ve ark., 2008; Aristatile ve ark., 2009a; Aristatile ve ark., 2009b; Aristatile ve ark., 2011; Nafees ve ark., 2013) ve gastroprotektif (Oliveira ve ark., 2012) etkileri bildirilmiştir.

Lenfosit sayısında (Manzanilla ve ark., 2006) ve monosit sayısında artışa neden olduğu (Nofrarías ve ark., 2006), dolayısıyla immun sistem üzerinde olumlu yönde etkisi olduğu (Chan ve ark., 2005; Wieten ve ark., 2010) ancak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Enomoto ve ark., 2001).

Karvakrolün antibakteriyel etkilerinin oluşmasında molekülün hidrofobik özelliği ve taşıdığı serbest hidroksil gurubunun rol oynadığı gösterilmiştir (Ben Arfa ve ark., 2006; Gill ve Holley, 2006a; Cox ve Markham, 2007). Antibakteriyel etkisinin gücü nedeniyle nozokomiyal infeksiyonlara karşı kullanılabileceği bildirilmiştir (Bendahou ve ark., 2008).

Karvakrolün hepatik dokuda sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edildiği, ayrıca glukuronid ve sulfat konjugasyonuna uğradığı, (Jiang ve ark., 2006; Abass ve ark., 2011) sitokrom enzimlerinden CYP2A6 enziminin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Dong ve ark., 2012).

Karvakrolün asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibisyonu yaptığı, inhibitör etkisinin timolden en az 10 kat daha güçlü olduğu ve santral etkili kolinesteraz olarak kullanılabileceği bildirilmiş (Jukic ve ark., 2007; Orhan ve ark., 2008; Azizi ve ark, 2012) ve santral etkisiyle anksiyolitik ve antidepresan etkili olduğu gösterilmiştir (Melo ve ark., 2010; Melo ve ark., 2011). Karvakrolün beyin dokusunu reperfuzyon hasarına karşı koruduğu (Yu ve ark., 2012), dopamin ve serotonin düzeylerinde artışa neden olduğu (Zotti ve ark., 2013) ve miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Yu ve ark., 2013).

Karvakrolün antienflamatuvar etkisinin bulunmadığı (Demirci ve ark., 2004), bildirilmiş ise de son yıllarda bu konu üzerinde çalışmaların artmakta olduğu görülmektedir. Karvakrol içeren uçucu yağların antienflamatuvar ve antispazmodik etkilerinin karvakrolden ileri gelebildiği (Bukovska ve ark, 2007), antienflamatuvar etkili olduğu (Fachini-Queiroz ve ark., 2012; Silva ve ark., 2012; Guimares ve ark., 2012a) ayrıca COX-2 enziminin inhibisyonu üzerinden prostaglandin sentezini inhibe ettiği (Wagner ve ark., 1986; Landa ve ark., 2009; Hotta ve ark., 2010) ve interleukin-10 aracılığı ile antienflamatuvar etkisi olduğu ve galaktozaminle oluşturulan hepatotoksisite enflamatuvar genleri baskıladığı bildirilmiştir (Lima ve ark., 2013a; Aristatile ve ark., 2013). Karvakrolün anti ülser ve gastroprotektif etkili olduğu (Silva ve ark., 2012; Oliveira ve ark., 2012), otoimmun artrite karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Spiering ve ark., 2012).

Karvakrolün kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olduğu antihipertansif (Aydin ve ark., 2007) ve vazodilatör etkili olduğu bildirilmiştir (Earley ve ark., 2010). Muskarinik (Boskabady ve ark., 2011) histaminerjik reseptörleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Boskabady ve ark., 2012).

Karvakrolden zengin uçucu yağların analjezik etkisi bildirilmiş (Aydin ve ark., 1996b), saf karvakrol ile yapılan çalışmalarda Karvakrolün analjezik etkili olduğu gösterilmiştir (Aydin ve ark., 1996c; Guimaraes ve ark., 2010 ; Guimaraes ve ark., 2012b; Guimaraes ve ark., 2013; Cavalcante ve ark., 2012).

Karvakrol içeren Origanum onites bitki ekstresinin izole sıçan duodenum ve ileumda asetilkolin (ACh) kasılmalarını doza bağlı olarak inhibe ettiği ACh'e bağlı izole fundus kasılmalarını inhibe etmediği bildirilmiştir (Aydin ve Seker,

2005). Karvakrolün bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (Begrow ve ark., 2009; Boskabady ve Jandaghi, 2003).

Karvakrolün izole sıçan mide fundus ve ileum düz kaslarının $CaCl_2$, ACh ve KCl ile oluşturulan kasılmaları üzerinde inhibitör etkili olduğu ancak izole aorta kasılmalarına etkili olmadığı bildirilmiştir (Arı, 2005; Duman, 2005).

Karvakrolün insan dermal fibroblastlarında kollajen üretimini artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Karvakrolün kollajen ekspresyonunu artırarak cilt yaşlanmasını düzelttiği ve bunu da AP-1 aktivasyon yolağı ile tip 1 kollajen gen ekspresyonunu indükleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Lee ve ark., 2008a).

Karvakrolün kalsiyum ile oluşturulan izole sıçan düz kas kasılmalarını inhibe ettiği (Arı, 2005), izole insan kardiyomiyositlerinde de kalsiyum akımını inaktive ettiği, L-tipi kalsiyum kanal inhibisyonu yaptığı gösterilmiş, karvakrolün bu etkisinin moleküldeki benzen halkasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Magyar ve ark., 2004).

Karvakrol, timol ve mentolün kalsiyum ile ilişkili büyük bir iyon kanal ailesi olan TRP kanalları üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark. 2008b; Earley ve ark. 2010; Parnas ve ark. 2009; Xu ve ark., 2006; Vogt-Eisele ve ark., 2007). Karvakrolun TRP kanallarından TRPA1 (Lee ve ark. 2008b; Shintaku ve ark., 2012), TRPV1, TRPV2 ve TRPV3 ile etkileştiği ileri sürülmüştür ve günümüzde TRPA1 ve TRPV3 için spesifik bir agonist olarak kullanılmaktadır (Vogt-Eisele ve ark., 2007; Shintaku ve ark., 2012; Xu ve ark., 2006). Karvakrolün Drosophila TRPL ve memeli TRPM7 (Parnas ve ark., 2009) ile TRPC1 agonisti olduğu bildirilmiştir (Peters ve ark., 2012). TRP kanallarına ek olarak karvakrolün kolinerjik nikotinik reseptöre bağlanarak insektisit etki gösterdiği bildirilmiştir. Karvakrolün nikotinik reseptörüne bağlanma yöresinin asetilkolin ve nikotinden farklı olduğu, bu nedenle memeli hürelerinden farklı olarak böcek ve diğer omurgasız hayvanlara daha toksik olduğu bildirilmiştir (Tong ve ark., 2013). Karvakrolün timol ile birlikte Ryanodin reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir (Sarkozi ve ark., 2007).

Timol ile İlgili Genel Bilgiler

Timol ($C_{10}H_{14}O$, 5-metil-2-(1-metiletil)fenol, 5-metil-2-izopropil-1-fenol, 1-metil-3-hidroksi-4-izopropilbenzen, 3-p-cymenol, 3-hidroksi-p-cymen, izopropil-m-krezol, CAS no. 89-83-8), karvakrol izomeridir ve karvakrole benzer şekilde, aromatik bitkilerde bulunan ve kendine özgü kokusu olan tek halkalı bir moleküldür (O'Neil, 2006). İzolasyonu 1719 yılında yapılmış ve bugün sentezle elde edilebilmektedir (O'Neil, 2006). Kimyasal yapı olarak karvakrolden tek farkı molekül üzerindeki hidroksil grubunun 3. Karbon üzerinde bulunmasıdır. Bu kimyasal yapı farklılığı nedeniyle karvakrol için izopropil-o-krezol, timol için izopropil-m-krezol adı da verilmiştir.

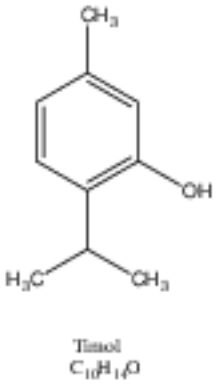
Timol, karvakrole benzer şekilde antibakteriyel (Didry ve ark., 1994; Xu ve ark., 2008), antifungal (Tamura ve ark., 2004; Morcia ve ark., 2012), antiprotozoal ve antiparazitik (Guo ve ark., 2009; Elissondo ve ark., 2008), akarisidal ve insektisidal (Pandey ve ark., 2009), antioksidan (Aeschbach ve ark., 1994; Mastelic ve ark., 2008; Meeran ve Prince, 2012), antitumoral ve antikanser (Deb ve ark., 2011; Satooka ve Kubo, 2012), antispazmodik (Beer ve ark., 2007; Van

den Broucke ve Lemli, 1982) antitusif (Gavliakova ve ark., 2013) ve hepatoprotektif etkileri bildirilmiştir (Alam ve ark., 1999).

Timolün hücre içi kalsiyum düzeylerini etkilediği (Szentadrassy ve ark., 2003) apoptozu indükleyerek antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir (Daemon ve ark., 2012). Myozin üzerinde dual etkisi ile inhibisyon ve aktivasyon yapabildiği (Tamura ve Iwamoto, 2004), hücre içi kalsiyum düzeylerinde artış yaparak apoptoza yol açtığı bildirilmiştir (Hsu ve ark., 2011). Kardiyovasküler sistemde L-tipi kalsiyum kanal blokajı yaptığı ve kardiyomiyositlerde hücre içi kalsiyum düzeylerini kalsiyum pompasını inhibe ederek azalttığı bildirilmiştir (Szentandrássy ve ark., 2004). Timolün vazodilatör etkili olduğu bildirilmiştir (Peixoto-Neves ve ark., 2010). Timolün antienflamatuvar etkili olduğu (Riella ve ark., 2012), nötrofil elastaz salıverilmesini inhibe ederek antienflamatuvar etkili gösterdiği (Braga ve ark., 2006), ibuprofenden daha güçlü antienflamatuvar etkisi olduğu bildirilmiştir (Redasani ve Bari, 2012).

Timolün karvakrol ile birlikte GABA(A) reseptörlerini aktive ettiği (Priestley ve ark., 2003; Reiner ve ark., 2013; Sanchez ve ark., 2004), hücre içine kalsiyum geçişi ile ilgili önemli bir iyon kanal ailesi olan TRP kanalları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark., 2006; Vogt-Eisele ve ark., 2007; Ortar ve ark., 2012). TRPA1 kanalını aktive ettiği ancak TRPV1 ve TRPM4 ile etkileşmediği, o-krezol etkisinin timol etkisine göre çok düşük olduğu, TRPA1 etkisinin limonen ve kamfor ile bloke edildiği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2008b). İnsan ve sıçan kolon epitelinde TRPA1 ile etkileşerek epitel permeabilitesini azalttığı gösterilmiştir (Kaji ve ark., 2011).

Timolün Ryanodin reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir (Szentezi ve ark., 2004; Sarkozi ve ark., 2007).



Şekil 11. Timol'ün Kimyasal Yapısı

Terpinen-4-ol ile İlgili Genel Bilgiler

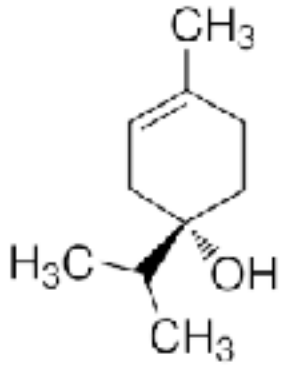
Terpinen-4-ol ($C_{10}H_{18}O$, CAS no: 2438-10-0, p-Menth-1-en-4-ol, 1-Methyl-4-isopropyl-1-cyclohexen-4-ol, Origanol, 1-Isopropyl-4-methyl-3-cyclohexen-3-en-1-ol) doğal olarak bulunan oksijenli monoterpendir. Doğada, Liquidambar orientalis, Melaleuca alternifolia, Juniperus ve Citrus gibi bitkilerin yanısıra Origanum ve Salvia gibi Labiatae familyasına ait türlerin uçucu yağlarında bulunduğu bildirilmiştir (Sezik ve ark., 1993). (+) ve (-) olmak üzere iki izomeri bulunur.

Terpinen-4-ol'ün antibakteriyel (Carson ve Riley, 1995), antifungal (Saito ve ark., 1996; Morcia ve ark., 2012; Ninomiya ve ark., 2012; Ninomiya ve ark., 2013) ve hipotansif etkili olduğu (Saito ve ark., 1996; Lahlou ve ark., 2002a; Lahlou ve ark., 2003), apoptozu indükleyerek antikanser etki gösterdiği (Wu ve ark., 2012; Khaw-on ve Banjerdpongchai, 2012) bildirilmiştir.

Terpinen-4-ol'ün CYP2A1, CYP2A6 ve CYP3A4 ile metabolize olduğu bildirilmiştir (Haigou ve Miyazawa, 2012).

Terpinen-4-ol'ün antienflamatuvar etkisi bulunmadığı (Ocete ve ark., 1989) ya da antienflamatuvar etkili olduğu (Hart ve ark., 2000; Zuniga ve ark., 2005) şeklinde çelişkili araştırma sonuçları rapor edilmiştir. Terpinen-4-ol'ün intestinal düz kaslarda inhibitör (Magalhaes ve ark., 1998) ve duodenum düz kasları üzerinde karbakol ile oluşturulan kasılmaları bloke ederek inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (Nascimento ve ark., 2005).

Terpinen-4-ol'ün analjezik etkili olduğu bildirilmiştir (Aydin, 2004a).



Şekil 12. Terpinen-4-ol'ün Kimyasal Yapısı

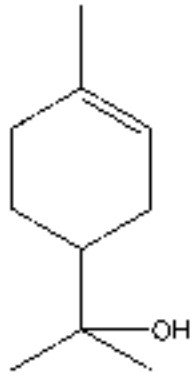
Alfa-Terpineol ile İlgili Genel Bilgiler

Alfa-terpineol ($C_{10}H_{18}O$, 3-siklohekzen-1-metanol, alfa,alfa-4-trimetil, 1-p-menten-8-ol, p-menth-1-en-8-ol, 1-metil-4-izopropil-1-siklohekzen-8-ol, CAS no: 98-55-5), doğada bulunan oksijenli monoterpen moleküllerinden birisidir (Tanker ve ark., 1985; Kampranis ve ark., 2007). Alfa-, beta- ve gama-terpineol olmak üzere 3 farklı izomeri vardır. İlk kez izolasyonu 1888 yılında ve 1959 yılında sentezi yapılmıştır (O'Neil, 2006). Timol ve karvakrolden farklı olarak, benzen halkası yerine siklohekzen yapısında ve hidroksil molekülü izopropil grubunda (8. karbonda) bulunur. Doğada birçok bitkide bulunmaktadır, bunlar arasında Salvia, Origanum, Hypericum ve Pinus gibi Türkiye'de yaygın bulunan ve etnomedikal kullanımı olan bitkiler bulunmaktadır (Tanker ve ark., 1985; Erken ve ark., 2001; Alessandra ve ark., 1999; Mericli ve Tanker 1986; Aydin ve ark., 1996a). Hayvanlarda feromon olarak görev yapan kimyasal maddeler arasında olduğu bildirilmiştir (Burger ve ark., 1977). Günlük yaşamda kullanılan çeşitli sabun, şampuan gibi kozmetik ürünlerde (Bhatia ve ark., 2008), şarap ve çeşitli meyve sularında bulunmaktadır (Emila Garica, 2000; Haleva-Toledo ve ark., 1999; Will ve ark., 2000; Held ve ark., 2007).

Alfa-terpineol'un antiviral (Astani ve ark., 2010; antibakteriyel (Park ve ark., 2012), antifungal (Ramage ve ark., 2012), sivirisinekler dahil olmak üzere insektisidal (Andreev ve ark., 1960; Coats ve ark., 1991; Traboulsi ve ark., 2002), antienflamatuvar (Held ve ark., 2007), antikanser (Hassan ve ark., 2010), lokal anestezik (Ghelardini ve ark., 2001; Moreira ve ark., 2001), mutajenik (Gomes-Carneriro ve ark., 1998) ve karaciğer yağlanmasına yol açacak düzeyde toksik (Choi ve ark., 2013) etkisi bildirilmiştir. Sitokrom P450 enzimlerinden CYP2B1'i inhibe ettiği bildirilmiştir (de Oliveira ve ark., 1999).

Alfa-terpineolün antikonvulzan (de Sousa, 2009) gastroprotektif (Souza ve ark., 2011), hipotansif etkili olduğu (Saito ve ark., 1996), vazodilatasyon ve hipotansif etkisinde endotele bağlı mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2010).

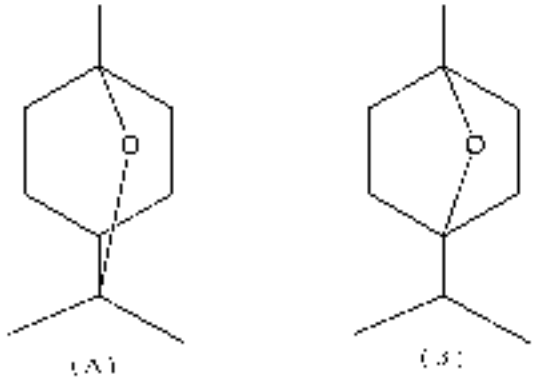
Alfa-terpineolün analjezik (Quintans-Junior ve ark., 2011), antienflamatuvar (de Oliveira ve ark., 2012) etkileri bulunduğu, TRPV3 kanalları ile etkileşmediği gösterilmiştir (Vogt-Eisele ve ark., 2007).



Şekil 13. Alfa-Terpineol'ün Kimyasal Yapısı

1,8-Sineol ile İlgili Genel Bilgiler

1,8-Sineol ($C_{10}H_{18}O$, Ökaliptol, Kajeputol, 1,3,3-trimetil-2-okzabisiklo[2.2.2]oktan, 1,8-epoksi-p-mentan, CAS no: 470-82-6), Eucalyptus türleri başta olmak üzere doğada bol miktarda bulunur. Eucalyptus türlerinin uçucu yağının ana bileşenidir ve yüksek miktarlarda bulunabilir (de Vincenzi ve ark., 2002). Salvia, Thymus ve Nepeta gibi Labiatae familyasına ait bitkilerde bulunduğu (Ehrnhöfer-Ressler ve ark., 2013; Kosar ve ark., 2005) Nepeta türlerinde %90'lara varan yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (Kaya ve ark., 2007).



Şekil 14. 1,8-Sineol (A) ve 1,4-Sineol'ün (B) Kimyasal Yapısı

1,8-Sineolün, antiviral (Bourne ve ark., 1999; Farag ve ark., 2004; Yang ve ark., 2010) antimikrobiyal ve antibakteriyel (Hendry ve ark., 2009; de Souza ve ark., 2012; Santoyo ve ark., 2005; Joy ve ark., 2007) antifungal etkisinin olduğu (Morcia ve ark., 2012; Pattnaik ve ark., 1997; Pitarokili ve ark., 2003) insektisidal, akarisidal (Toloza ve ark., 2006), sivrisineklere karşı etkili olduğu (Traboulsi ve ark., 2005) bildirilmiştir.

1,8-Sineolün antioksidan etkili (Wang ve ark., 2008), Lenfoma hücrelerine karşı etkili (Ribeiro ve ark., 2006), sitotoksik (Zaccaro ve ark., 2006) ancak mide kanser hücrelerine karşı etkisiz (Moteki ve ark., 2002) olduğu ve antimutajenik etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür (Gomes-Carneiro ve ark., 1998).

Astım, bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıklarında güvenle kullanılabilmesine izin verilmiştir. Solunum sisteminde etkili olduğu, bronkodilator ve antitusif etkilerin yanısıra bronkosilyer etkide artışa neden olduğu bildirilmiştir (Coelho-de-Souza ve ark., 2005; Bastos ve ark., 2011; Inoue ve Takano, 2011).

Trakeobronşiyal (Nascimento ve ark., 2009) ve intestinal düz kaslarda gevşetici olduğu rapor edilmiştir (Magalhaes ve ark., 1998). Bununla birlikte, 1,8-Sineol, 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M dozlarında izole sıçan mide fundus ACh ile KCl kasılmalarına karşı ve izole ileum ACh kasılmalarına karşı etkisiz bulunmuştur. Vas deferens üzerinde ise sadece KCl ile oluşturulan kasılmalar üzerinde inhibitör etkisi bildirilmiştir (Tütüncü, 2003).

1,8-Sineol kaynaklı allerjik reaksiyon vakaları (Subiza ve ark., 1992) kontakt dermatit (de Groot ve Weyland, 1992), mast hücre aktivasyonu üzerinden enflamasyon ve ödeme neden olduğu bildirilmişir (Santos ve Rao, 1997; Santos

ve Rao, 1998). Son yıllarda solunum sisteminde antienflamatuvar etkili olduğu (Bastos ve ark., 2009; Worth ve Dethlefsen, 2012; Bastos ve ark.,2011; Juergens ve ark., 2003; Yuan ve ark., 2006) monosit ve lenfositlerden sitokin salıverilmesini inhibe ettiği (Juergens ve ark., 2004; Zhou ve ark., 2007), interleukin-10 düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Lima ve ark., 2013a; Lima ve ark., 2013b). 1990'lı yıllarda allerji ve enflamasyon yapıcı etkisinin, son yıllarda ise antienflamatuvar etkilerinin bildirilmiş olması dikkati çekmektedir.

1,8-Sineolün kolinesteraz inhibisyonu yaptığı (Mills ve ark., 2004) bu nedenle insanlarda yaşayan bitlere ve yumurtalarına karşı insektisidal etki gösterdiği (Prates ve ark., 1998; Yang ve ark., 2004) kuvvetli akarisidal etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Macchioni ve ark., 2002). İnsan eritrositlerinde bulunan AChE enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (Perryve ark., 2000).

İzole kalp papillar kasında kasılmaları inhibe ettiği, bu inhibisyonun voltaja bağlı kalsiyum kanal blokajından ileri geldiği ileri sürülmüştür (Soares ve ark., 2005). Labiatae familyasından Nepeta türlerine ait uçucu yağlarının izole sıçan ileum üzerindeki inhibitör etkisinin yağdaki ana bileşik olan 1,8-sineol nedeniyle olduğu (Aydin ve ark., 1999), izole ileumda gözlenen inhibitör etkinin kolinerjik muskarinik ve adrenerjik sistem ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Tütüncü, 2003).

1,8-Sineolün kardiyovasküler sistemde hipotansif etkili olduğu (Lahlou ve ark., 2002b), etkinin endotel ve nitrik oksid salıverilmesine bağlı olduğu (Pinto ve ark., 2009) kardiyomiyosit kasılmalarını azalttığı (Soares, 2005), termoregulasyonda etkili olduğu (Masamoto ve ark., 2009) ve septik şoka karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Santos ve ark., 2001).

Sıçanlarda oluşturulan akut kolit ve kolon doku enflamasyonunu azaltıcı etkisi bildirilmiştir (Santos ve ark., 2004).

1,8-Sineol, sitokrom P450 enzimlerinden CYP3A grubu enzimler ile, özellikle CYP3A4 ve CYP3A5 ile dönüşüme uğrayarak insanda 2-alfa-1,8-sineol'e ve 3-alfa-1,8-sineol'e dönüştüğü gösterilmiştir (Duisken ve ark., 2005).

1,8-Sineol'un, antienflamatuvar etkisinin yanısıra analjezik etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir (Aydin ve ark., 1998; Santos ve Rao, 2000; Liapi ve ark., 2007). Antienflamatuvar etki için kullanılan 1,8-sineol dozlarının 100, 200 ve 400 mg/kg p.o olduğu görülmektedir (Santos ve Rao, 2000; Liapi ve ark., 2007).

1,8-Sineol'un, otonom gangliyonlarda depolarizasyonu ve (Ferreria-da-Silva ve ark., 2009), ryanodin reseptörlerini inhibe ettiği (Sarkozi ve ark., 2007), TRP kanallarından TRPM8 agonisti, TRPA1 antagonisti (Takaishi ve ark., 2012), TRPV3 agonisti olduğu bildirilmiştir (Sherkheli ve ark., 2009).

1,4-Sineol ile İlgili Genel Bilgiler

1,4-Sineol ($C_{10}H_{18}O$, CAS no: 470-67-7, izosineol, 1,4-epoxy-p-menthane, 1-methyl-4-propan-2-yl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanep-Menthane, 1,4-epoxy, 1,4-epoxy- p-Menthane, 1-methyl-4-propan-2-yl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane), doğada bulunan bir oksijenli monoterpendir. Bulunduğu bildirilen bitkiler arasında, Juniperus, Citrus (Chamblee et al., 1985), Vitis rotundifolia (Welch et al., 1982), Cannabis sativa (Turner et al., 1980), Achillea millefolium (Orav ve

ark., 2006) vardır. 1,4-Sineol aynı zamanda sentezle de elde edilmektedir (Lana ve ark., 2006).

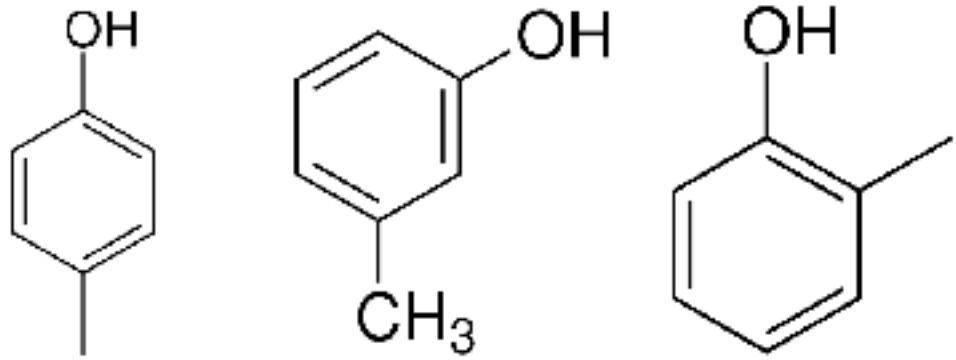
1,8-Sineol ve 1,4-sineol molekülleri kimyasal yapı olarak benzer moleküllerdir, ancak 1,4-sineol molekülünde izopropil grubunun pozisyonu açısından farklılık vardır (Şekil 14).

1,8-Sineol ile oldukça bol miktarda çalışma olmasına rağmen 1,4-sineol hakkında son derece az çalışma olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar arasında, 1,4-sineol'ün SSS üzerinde analjezik (Aydın ve Beis, 2002) ve anksiyolitik (Gomes ve ark., 2010) etkili olduğu gösterilmiş, gastrointestinal düz kaslarda etkisiz olduğu, izole sıçan vas deferens üzerinde KCl ile oluşturulan kasılmaları inhibe ettiği gösterilmiştir (Tütüncü ve Aydin, 2003).

1,4-Sineol molekülü ile hücrelerdeki kalsiyum mekanizması, TRP kanalları ya da Ryanodin reseptörleri mekanizmalarına yönelik yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda sadece KCl ile oluşturulan düz kas kasılmalarının 1,4-sineol ile inhibe edilmiş olmasına dayanarak, kalsiyum mekanizmasını inhibe ederek etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Tütüncü, 2003).

m-Krezol ve o-Krezol ile İlgili Genel Bilgiler

Krezol (CAS no: 1319-77-3; cresylol, cresylic acid, tricresol), benzen halkasına bağlı bir adet metil ve bir adet hidroksilden oluşur ve para- meta- ve orto-krezol olmak üzere üç farklı izomeri vardır (Şekil 15). Krezoller volkanik duman içinde, odun, kömür, sigara dumanı içinde ve çevresel kirleticilerin arasında bulunur, ticari olarak kullanılan krezoller genellikle kömürden elde edilmektedir (O'Neill, 2006; Kahru ve ark., 2002).



(A) (B) (C)

Şekil 15. para-Krezol (A), meta-Krezol (B) ve orto-Krezol (C) Moleküllerinin Yapısı

Endüstride çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır, başlangıç maddesi ya da ara madde olarak ve endüstriyel solvan olarak kullanılır. İlaç ve kimya sanayisinde bol miktarda çeşitli amaçlarla kullanılır. Günlük yaşamda dezenfektanlar ve temizleyici karışımlar ve bazı kremlerin içinde bulunur (O'Neill, 2006). Sanayi ürünleri, temizleyiciler, karayollarında seyreden motorlu araçlar nedeniyle canlılar krezol türevlerine hava, su ve besinler aracılığı ile sürekli maruz kalmaktadırlar (Editorial, 2011). Krezollerin şehir ve endüstriyel atık sulardan temizlenmesi için yöntemler geliştirilmektedir (Veeresh ve ark., 2005).

Toluene maruz kalan insanların idrarlarında o-krezol bulunur (Andersen ve ark., 1983; Pfaffli ve ark., 1979; Angerer ve Kramer, 1997; Schaltenbrand ve Coburn, 1985; Truchon ve ark., 1999).

Krezoller genellikle toksik özellikleri ile bilinir (Calderon-Guzman ve ark., 2005), allerjik etkili olduğu (Bruze ve ark., 2002) ve krezol içeren temizlik maddelerinin içilmesi ile gelişen ciddi zehirlenmeler olduğu bilinmektedir (Seak ve ark., 2010).

Fenol ve p-krezol'un hücre membranındaki sodyum ve potasyum kanalları ile etkileşerek epileptik nöbetlere yol açtığı, düşük dozda (< 1 mmol / L) sinir ve kas eksitasyonlarını arttırdığı, yüksek dozda (> 1 mmol / L) ise azalttığı bildirilmiştir (Elliott ve Elliott, 1997). Krezoller, 25-125 mikrogram/mL dozunda ATPaz inhibisyonu yapar (Wardle, 1979), asetilkolin salıverilmesindeki artışa yol açmaları nedeniyle kürar ile oluşan nöromuskular blokaj geri döner (Otsuka ve Nonamura, 1963). Krezole maruz kalan bireylerde hemoliz, methemoglobinemi ve anemi gelişir (Larcan ve ark., 1974). İntihar amacıyla içinde krezol bulunan temizlik maddelerinin içilmesi sonucunda (1 – 60 mL) görülen semptomlar, deney hayvanlarında görülen semptomlara benzer özelliktedir; önce istemsiz kas hareketleri, sindirim sistemi bozuklukları, renal toksisite ve SSS stimulasyonu görülür, daha sonra santral depresyon dönemi görülür. Önce kan basıncında bir artış ve takiben dolaşım yetmezliği, dispne ve solunum durması, akut pankreatit, hepatik yetmezlik görülür. Deriden çok iyi absorbe olmaları nedeniyle ciddi toksik belirtiler görülebilir. Krezollerin lokal etkisi sistemik etkileri gibi değildir, maruz kalınmış olan bölgenin korozyona uğraması, iritasyonu ve depigmentasyonu görülür. İnhalasyon sistemik etki için önemi bir yoldur ancak krezollerin solunan havada bulunabilen krezol parsiyel basıncı düşük olması nedeniyle ciddi zehirlenme vakaları oluşmaz (Deichmann ve Keplinger, 1981).

p-Krezol'ün, metabolizma ve özellikle normal flora aktivitesi nedeniyle insan idrarında normal koşullarda bulunduğu gösterilmiştir. m-Krezol, at ve geyiklerde üreme dönemlerinde etkili olan feromonlardan birisidir (Burger ve ark., 1977; Mozuraitis ve ark., 2012). p-Krezol böceklerde feromon görevi yapan moleküllerden birisidir (Qian ve ark., 2013).

m-Krezol'ün klorlu türevlerinden 4-kloro-m-krezol (CmC), fungisidal etkili ve toksik bir kimyasal maddedir. ER üzerinde bulunan Ryanodin reseptörlerinin spesifik agonisti olduğu gösterilmiş (Herrman-Frank ve ark., 1996), bugün ise ryanodin reseptör alt tiplerinin mekanizmalarını çalışmak için standard olarak kullanılan bir kimyasal madde haline gelmiştir (Mackrill, 2010).

4-kloro-m-Krezol'un ryanodin reseptör agonisti olmasının yanısıra aynı zamanda sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompa inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Al-Mousa ve Michelangeli, 2009).

Polibromlu difenil eter yapısındaki bazı toksik maddelerin ryanodin reseptörleri üzerinden toksik etki gösterdikleri, Ryanodin reseptörleri üzerinde etkili olan bu toksik maddelerin üzerindeki fonksiyonel grupların orto- ya da para-konumlarında olmalarının çok önemli olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2011). 4-kloro-m-krezol'un aynı zamanda TRPV3 agonisti olduğu gösterilmiştir (Vriens ve ark., 2009).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Deneylerde, 25-35 g ağırlığında Balb/c fareler ile 250-350 g ağırlığında Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüsünde, 24±1 °C sıcaklığındaki iyi havalandırılan odalarda bulundurulmuştur. Deneyler süresince deney hayvanları standart fare ve sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir ve hayvanlara yem ya da su kısıtlaması uygulanmamıştır.

Deney Hayvanları, Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden etik kurul onayı alınarak temin edilmiştir.

Kullanılan Maddeler

Distile su	(A.Ü. BİBAM, Eskişehir)
Serum Fizyolojik	(Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul)
Etil alkol	(Alkomed, İstanbul)
Penisilin – Streptomisin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Dimetil Sülfoksit	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Propofol	(Aldrich, Stenheim, Almanya)
Morfin	(TMO, Türkiye)
İndometazin	(Alfa Aesar, Karlsruhe, Almanya)
Asetil Salisilik Asit	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorur Dihidrat	(Fluka, Stenheim, Almanya)
Nω-Nitro L-Arginin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Rutenyum Kırmızısı	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
% 37'lik Formaldehid	(Mirkim, Bolu)
Lipopolisakkarit	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS)	(ThermoScientific, Rockford, IL, ABD)
Asetilkolin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Karvakrol	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Timol	(Fluka, Stenheim, Almanya)
(+)Terpinen-4-ol	(Fluka, Stenheim, Almanya)
(+)-α-Terpineol	(Fluka, Stenheim, Almanya)
1,8-Sineol	(Aldrich, Stenheim, Almanya)
1,4-Sineol	(Aldrich, Stenheim, Almanya)
meta-Krezol	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)

orto-Krezol	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
NaCl	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
KCl	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
$CaCl_2.2H_2O$	(Carl Roth, Karlsruhe, Almanya)
$MgSO_4.7H_2O$	(Panreac, Barselona, İspanya)
NaH_2PO_4	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
$NaHCO_3$	(Analar Normapur, Leuven, Belçika)
$C_6H_{12}O_6H_20$	(Carlo Erba, Rodano, Fransa)
Na_2CO_3	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)

Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Alkolmetre	(Stützerbach-Thüringen, Almanya)
Hassas terazi	(Ohaus DV215CD, New Jersey, ABD)
Su banyosu	(Heto, Almanya)
Etüv	(Eco Cell 55, Münih, Almanya
Pletismometre	(Ugo Basile, cat. 7150, İtalya)
Termal ısı ölçüm cihazı	(Harvard Apparatus, BS4 72-4951, Massachusetts, ABD)
İzotonik transdusır	(Ugo Basile, cat.7006, İtalya)
Kaydedici (Recorder gemini)	(Ugo Basile, cat.7070, İtalya)
Organ Banyosu	(Ugo Basile, cat.4050, İtalya)
Manyetik Karıştırıcı	(Isotex SH-4, Hindistan)
Hayvan Tartısı	(Sartorius, Goettingen, Almanya)
Cerrahi dikiş ipliği	(İpek Plastik, İstanbul)
Damar klempi	(Aesculap FB420R, Tuttlingen, Almanya)
Hidrofil pamuk	
Kronometre	
Çeşitli cam malzemeler	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Enjektörler	

YÖNTEMLER

Ağrı Deneyleri

Kuyruk kıstırma (tail-clip) deneyi

Kuyruk kıstırma deneylerinde, analjezik ilaçların test edilmesinde kullanılan 'Haffner'in tail-clip yöntemi' kullanılmıştır (Bianchi ve Franceschini, 1954). Deneylerde her iki cinsten Balb/c fareler kullanılmıştır. Damar klempi ile kuyruk kökünün yaklaşık 1 cm uzağından kıstırılmış ve farenin, klempi çıkarmayı denediği ana kadar geçen süre kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. İlk 15 saniyede ağrı refleksi göstermeyen denekler doku hasarının önlenmesi amacıyla deneyden çıkarılmıştır.

Kuyruk daldırma (tail-immersion) deneyi

Kuyruk daldırma deneylerinde, her iki cinsten Balb/c fareler kullanılmıştır. Farelerin kuyrukları 52.5±0.5 °C sıcak su içerisine daldırılmış ve kuyruklarını geri çekme refleksi gösterene kadar geçen süre kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. İlk 15 saniyede ağrı refleksi göstermeyen denekler doku hasarının önlenmesi amacıyla deneyden çıkarılmıştır.

Kuyruk kıstırma ve kuyruk daldırma deneylerinde elde edilen veriler aşağıdaki formüle göre hesaplanarak yüzde analjezi değerleri bulunmuştur.

% Analjezi = [(test ölçümü – kontrol ölçümü) / (15 - kontrol ölçümü)] x 100

Enflamasyon Deneyleri

Akut enflamasyon deneyleri

Pençe ödemi deneyleri

Pençe ödemi deneylerinde, her iki cinsten Balb/c fareler kullanılmıştır. Deneylerde farelerin sağ pençesine 20 µl %1'lik formalin ve sol pençesine ise 20 µl serum fizyolojik enjekte edilerek ödem oluşturulmuştur. 45 ve 90. dakikalarda sağ pençe (deney grubu pençesi) ve sol pençe (kontrol grubu pençesi) hacimleri pletismometri ile ölçülmüş ve volum değişimi kıyaslanarak pençe hacmindeki yüzde artış olarak ifade edilmiştir (Tulunayve Turker, 1972).

% Pençe hacmi = [(sağ pençe hacmi – sol pençe hacmi) / sol pençe hacmi)] x 100

İzole Organ Banyosu Deneyleri

İzole organ banyosu deneylerinde her iki cinsten Balb/c fareler kullanılmıştır.

İzole fare kolon deneyleri

İzole fare sağlıklı kolon deneyleri

Dişi ve erkek albino fareler servikal dislokasyon uygulandıktan sonra longitudinal abdominal insizyonla karın boşluğu açılmış ve distal kolon izole edilerek Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisi içine alınmıştır.

Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisinin bileşimi litrede 119 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl2, 1 mM MgCl2, 25 mM NaHCO3, 1.2 mM KH2PO4 ve 11.1 mMGlukoz olacak şekilde hazırlanmıştır.

Deney hayvanlarından alınan organlar, çevresindeki yağ ve diğer dokulardan arındırıldıktan sonra 37 °C'de %95 O2 ve %5 CO2 karışımı ile gazlandırılan izole organ banyosuna aktarılmıştır. Ardından doku örneğinin bir ucu izole organ banyosuna diğer ucu ise izotonik transdusıra bağlanmıştır.

Deneylere başlamadan önce organların banyo ortamına adapte olmalarını sağlamak için organlar 15 dakika aralıklar ile Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisinden geçirilerek en az bir saat süre ile dinlendirilmiştir. Deneylerde kolonlara 1 g gerim uygulanmıştır.

Test maddelerinin lipofilik özelliğe sahip olmaları nedeniyle, çözücü olarak 1:1 oranında dimetil sülfoksit (DMSO) ve distile su karışımı kullanılmıştır.

Deneylerde test maddeleri olarak karvakrol (10^{-4}, 10^{-5} ve 10^{-6} M) ve antagonist olarak Nalokson (10^{-6} M), Nω-Nitro L-Arginin (10^{-5} M), rutenyum kırmızısı (10^{-5} M) kullanılmıştır. Standart kastırıcı olarak Asetilkolin (10^{-9},10^{-8}, 10^{-7}, 5.10^{-7}, 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5},5.10^{-6}, 10^{-4} M) kullanılmıştır.

İzole fare inflame kolon deneyleri

İzole fare inflame kolon deneylerinde TNBS ile kolit oluşturulmuş farelerin kolonları alınarak izole organ banyosunda çalışılmıştır. Deneysel kolit oluşturmak için 24 saat boyunca aç bırakılmış farelere 100 µl TNBS çözeltisi (%50 etil alkolde % 2.5) rektal olarak verilmiştir. TNBS'in kolonda dağılması için fareler enjeksiyondan sonra 1 dakika boyunca baş aşağı ve dikey olacak şekilde tutulmuşlardır. Enflamasyon indüksiyonundan 3 gün sonra hayvanlar ötenazi edilmiştir (Alkahtani ve ark., 2013).

Ötenazi amacıyla farelere servikal dislokasyon uygulandıktan sonra longitudinal abdominal insizyonla karın boşluğu açılmış ve distal kolon izole edilerek Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisi içine alınmıştır.

Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisinin bileşimi litrede 119 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 25 mM $NaHCO_3$, 1.2 mM KH_2PO_4 ve 11.1 mM Glukoz olacak şekilde hazırlanmıştır.

Deney hayvanlarından alınan organlar, çevresindeki yağ ve diğer dokulardan arındırıldıktan sonra 37 °C'de %95 O_2 ve %5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan izole organ banyosuna aktarılmıştır. Ardından doku örneğinin bir ucu izole organ banyosuna diğer ucu ise izotonik transdusıra bağlanmıştır.

Deneylere başlamadan önce organların banyo ortamına adapte olmalarını sağlamak için organlar 15 dakika aralıklar ile Krebs-Henseleit fizyolojik çözeltisinden geçirilerek en az bir saat süre ile dinlendirilmiştir. Deneylerde kolonlara 1 g gerim uygulanmıştır.

Test maddelerinin lipofilik özelliğe sahip olmaları nedeniyle, çözücü olarak 1:1 oranında dimetil sülfoksit (DMSO) ve distile su karışımı kullanılmıştır.

Deneylerde test maddeleri olarak karvakrol (10^{-4}, 10^{-5} ve 10^{-6} M) ve antagonist olarak Nalokson (10^{-6} M), Nω-Nitro L-Arginin (10^{-5} M), rutenyum kırmızısı (10^{-5} M) kullanılmıştır. Standart kastırıcı olarak Asetilkolin (10^{-9},10^{-8}, 10^{-7}, 5.10^{-7}, 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5},5.10^{-6}, 10^{-4} M) kullanılmıştır.

İstatistiksel Hesaplamalar ve Verilerin Analizi

Deneylerde gruplara göre değişmekle birlikte, denek sayısı en az 6 olacak şekilde gruplar oluşturulmuş ve en az 6 denekten gelen veriler istatistiksel hesaplarda kullanılmıştır.

Deneyler sonucunda yapılan ölçümler R (http://cran.r-package.org) istatistik paket programı kullanılarak istatistiksel olarak hesaplanmış, ve grafikler R istatistik paket programı ile çizilmiştir. Hesaplamalarda ikili karşılaştırmalar Student t testi, ikiden fazla karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma için Tukey HSD kullanılmıştır.

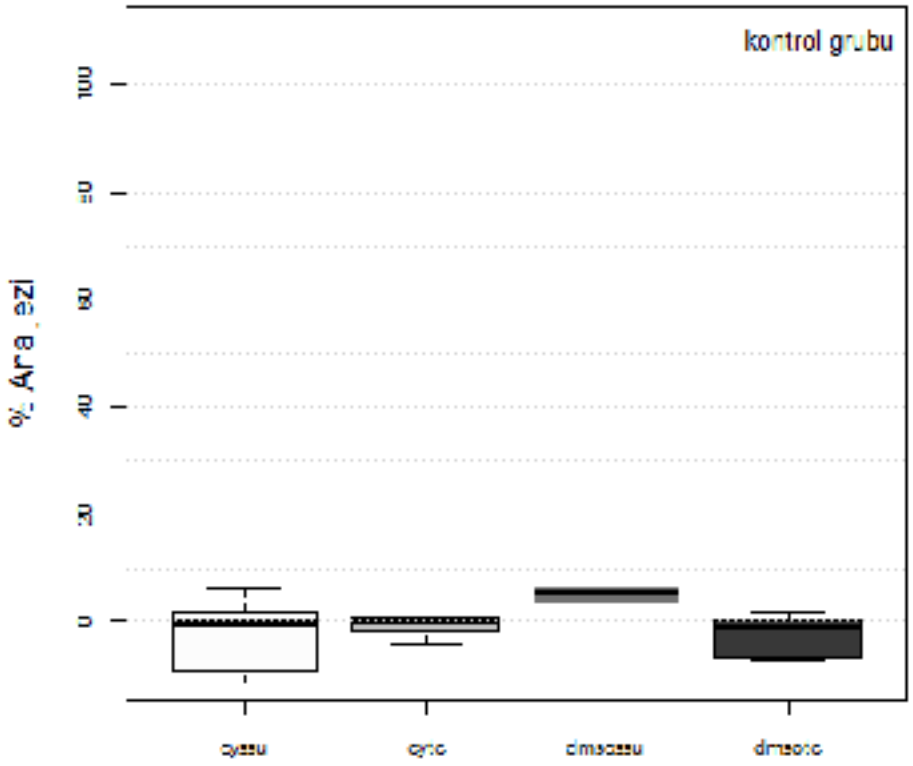
Ağrı ve enflamasyon deneylerine ait şekillerde ortanca (medyan) ± % 95 güven aralığı ve izole organ banyosu deneylerinde ortalama ± ortalamanın standard hatası (Standart Error of Mean, SEM) olarak verilmiştir. Ağrı ve enflamasyon deneylerine ait şekillerde, daha detaylı bilgi vermesi açısından boxplot kullanılmıştır (Drummond ve Tom, 2012; du Prel ve ark.,2009; Curran-Everett, 2009; Lew, 2012).

BULGULAR ve TARTIŞMA

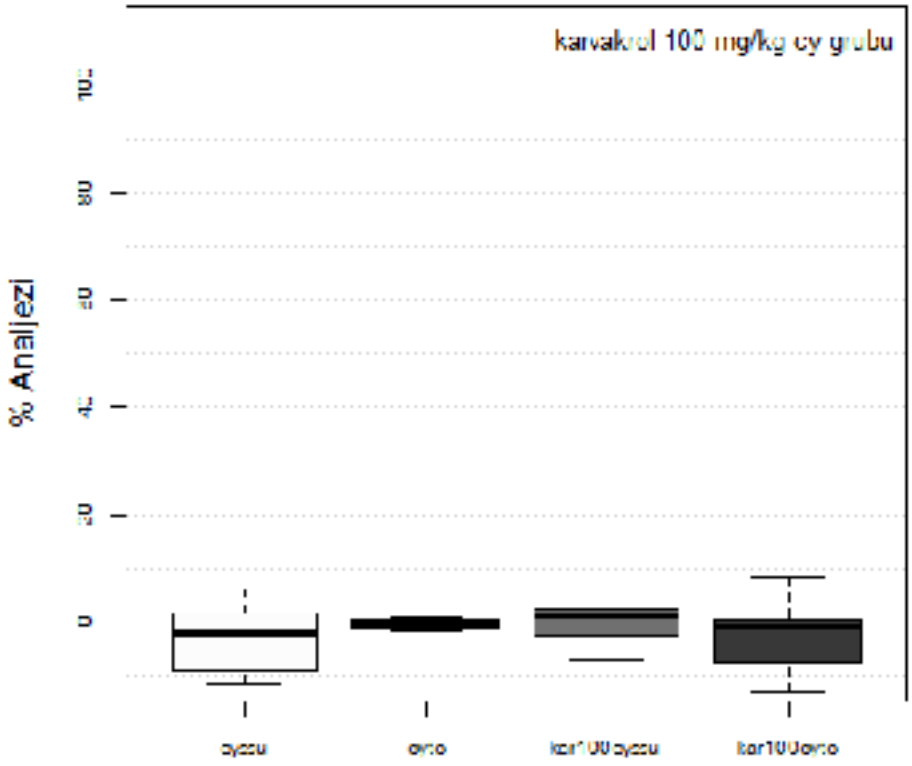
Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular

Yapılan deneysel ağrı çalışmalarında kuyruk kıstırma ve kuyruk çekme yöntemleri kullanılmış ve sonuçlar hesaplanarak grafiklere aktarılmıştır.

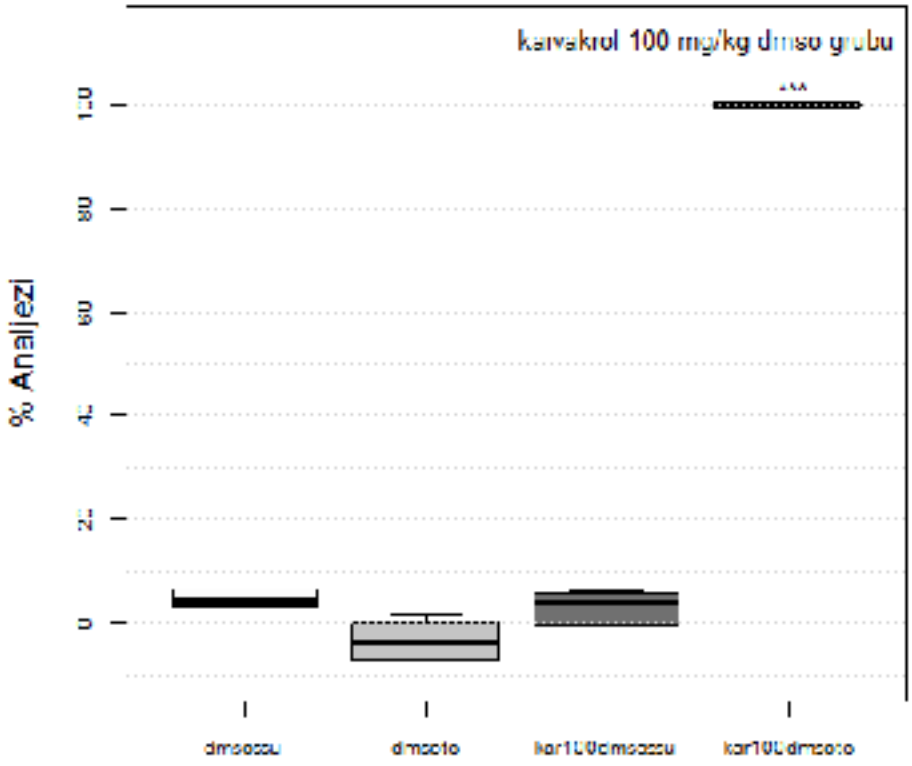
Mekanik (kuyruk kıstırma) ve termal (kuyruk çekme) deney sonuçları birlikte değerlendirilmiştir.



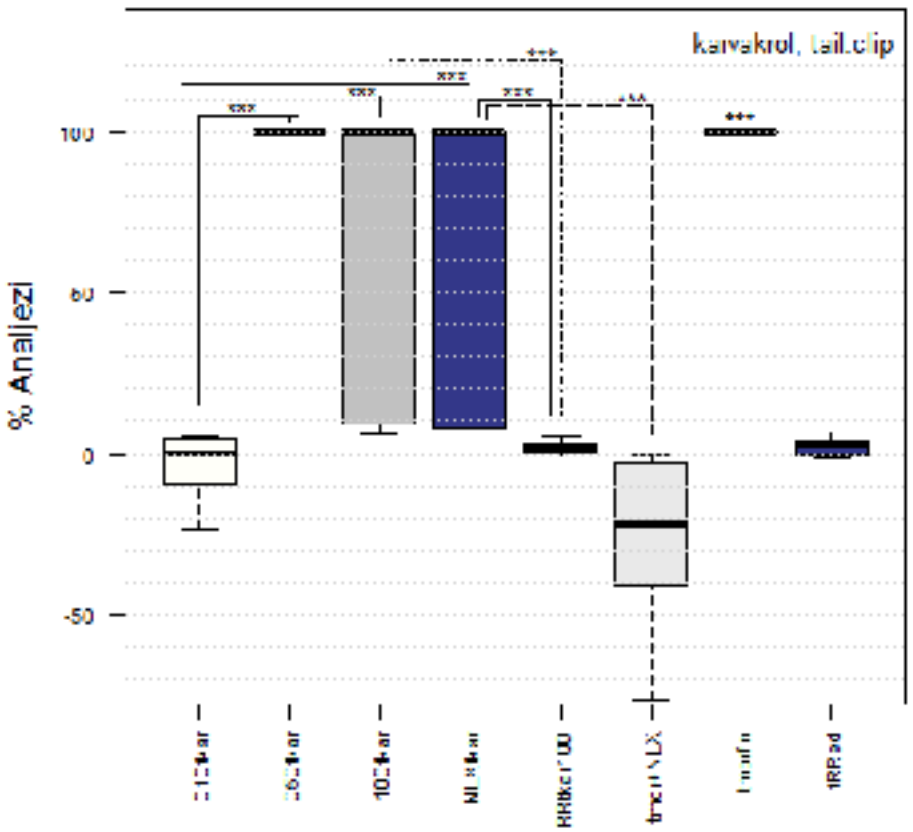
Şekil 16. Ayçiçek Yağı ve DMSO Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (cytc ve dmsotc) ve Kuyruk Çekme (cyssu ve dmsossu) Deneylerindeki % Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



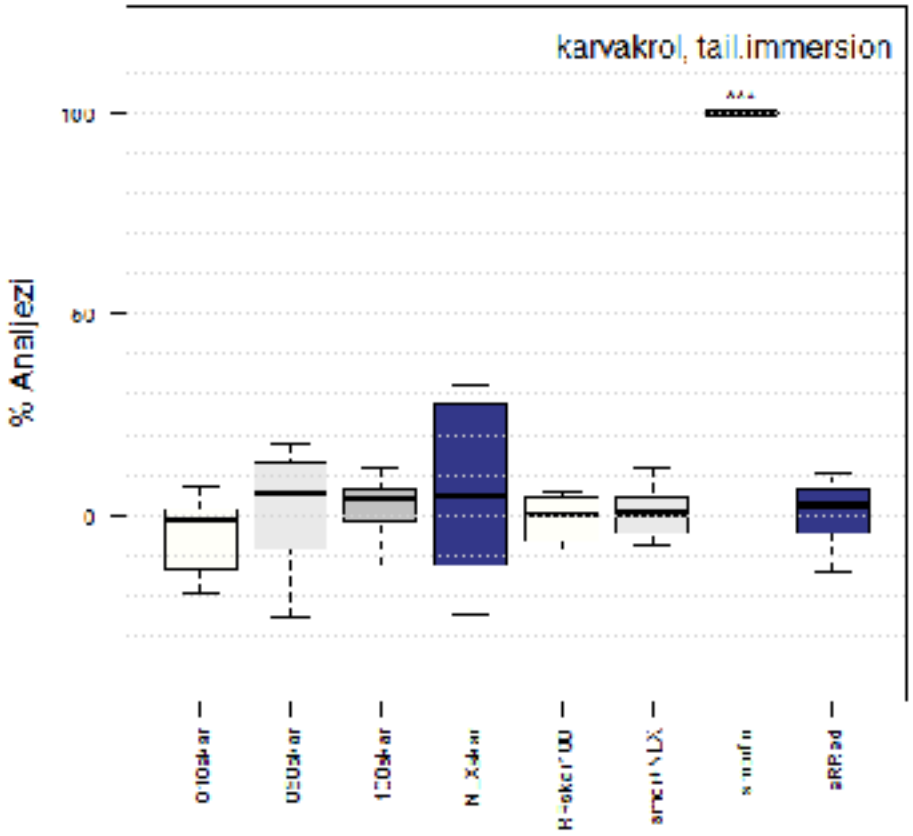
Şekil 17. Ayçiçek yağı ve Ayçiçek yağı içinde çözünmüş 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (cytc ve kar100cytc) ve Kuyruk Çekme (cyssu ve kar100cyssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



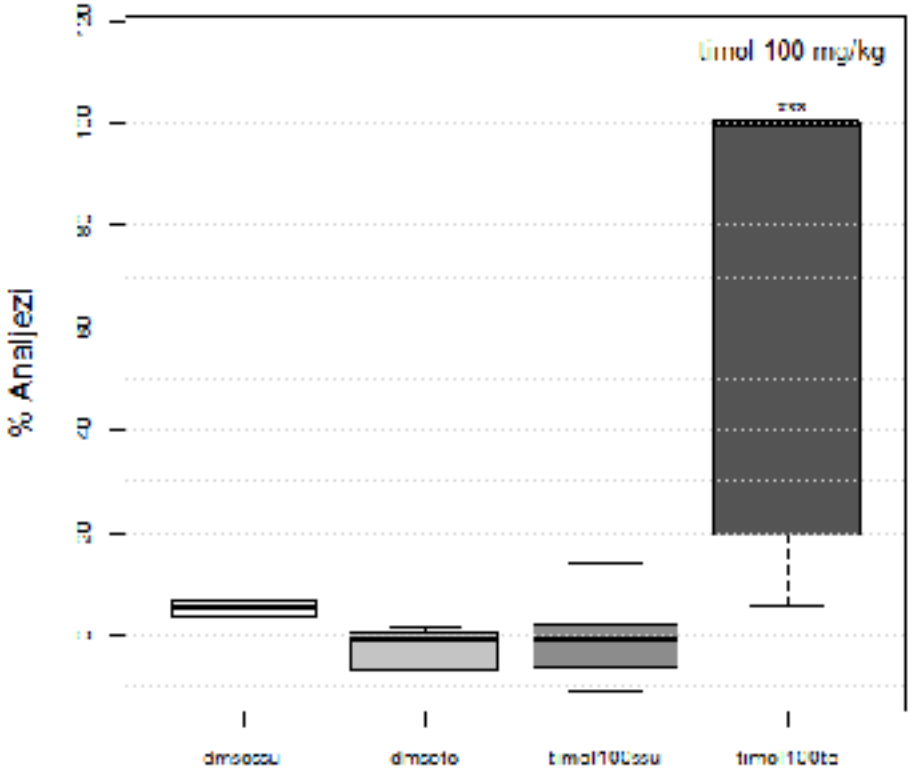
Şekil 18. DMSO ve **DMSO içinde çözünmüş 100 mg/kg Karvakrol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve kar100dmsotc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve kar100dmsossu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7**



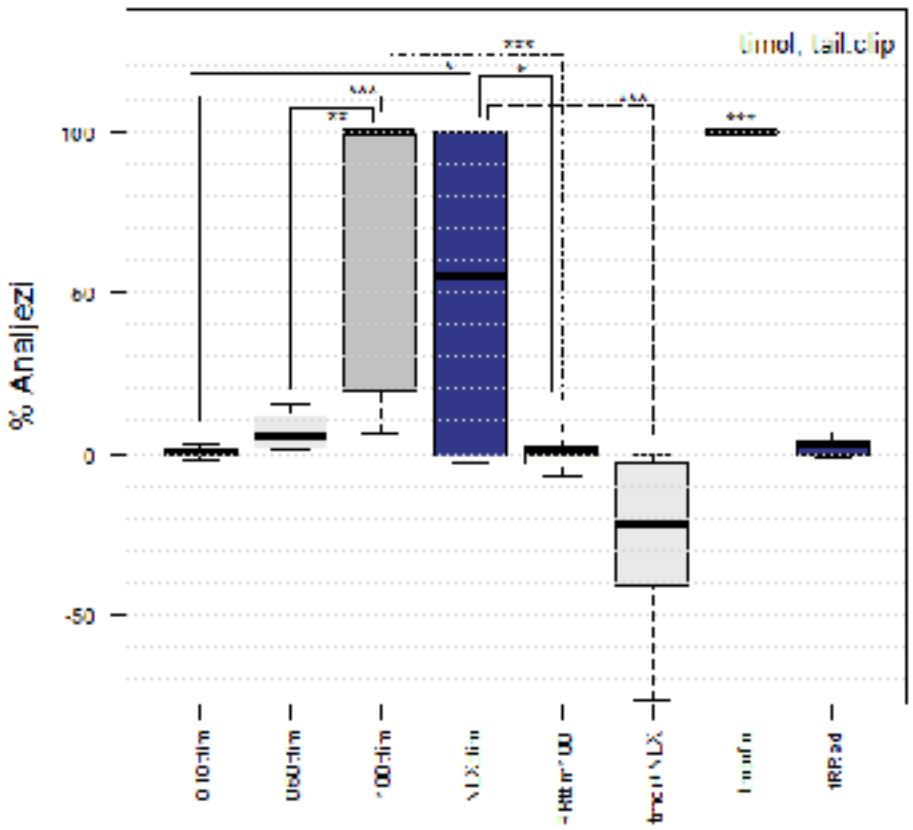
Şekil 19. 10 (010tkar), 50 (050tkar), 100 mg/kg Karvakrol (100tkar), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Karvakrol (RRtkar100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg Karvakrol (NLXtkar) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



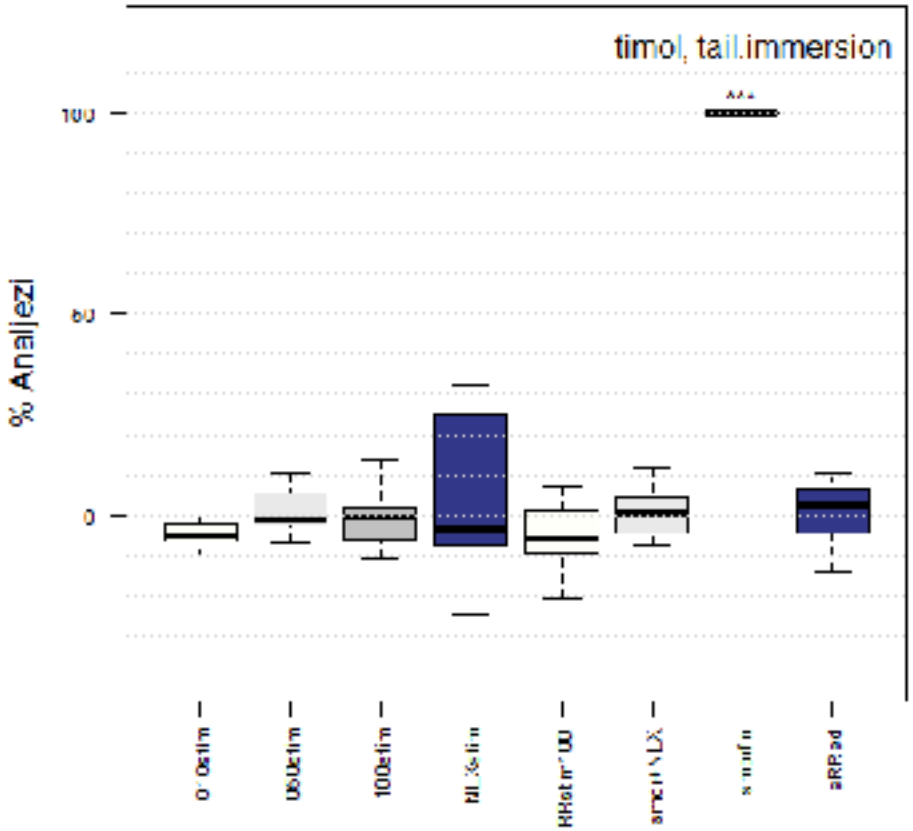
Şekil 20. 10 (010skar), 50 (050skar), 100 mg/kg Karvakrol (100skar), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Karvakrol (RRskar100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg Karvakrol (NLXskar) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki % Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



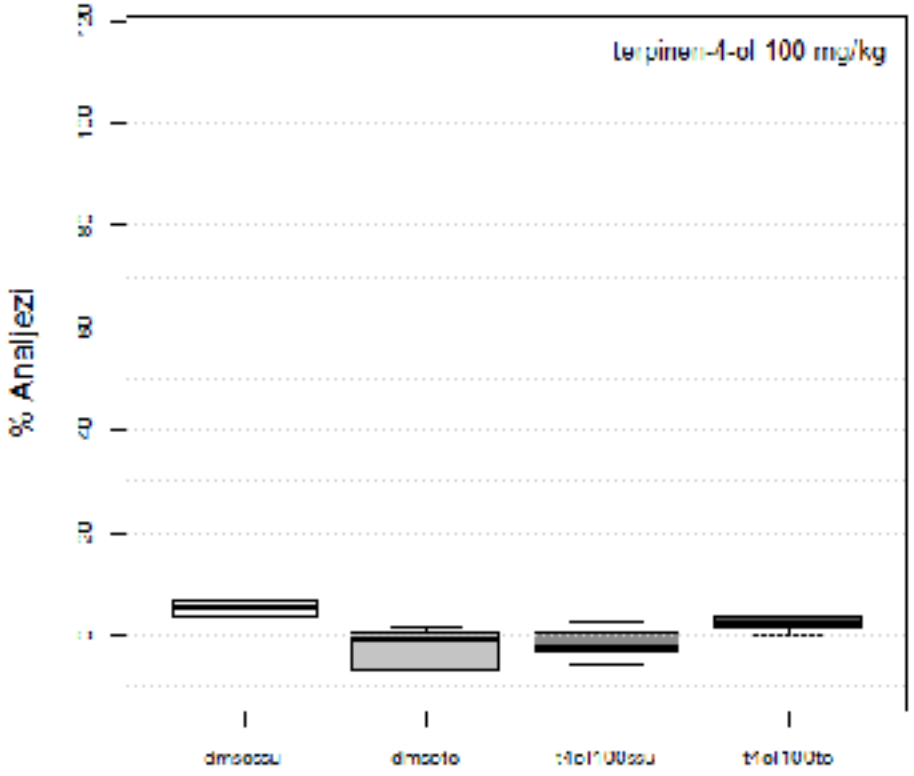
Şekil 21. DMSO ve 100 mg/kg Timol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve timol100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve timol100ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



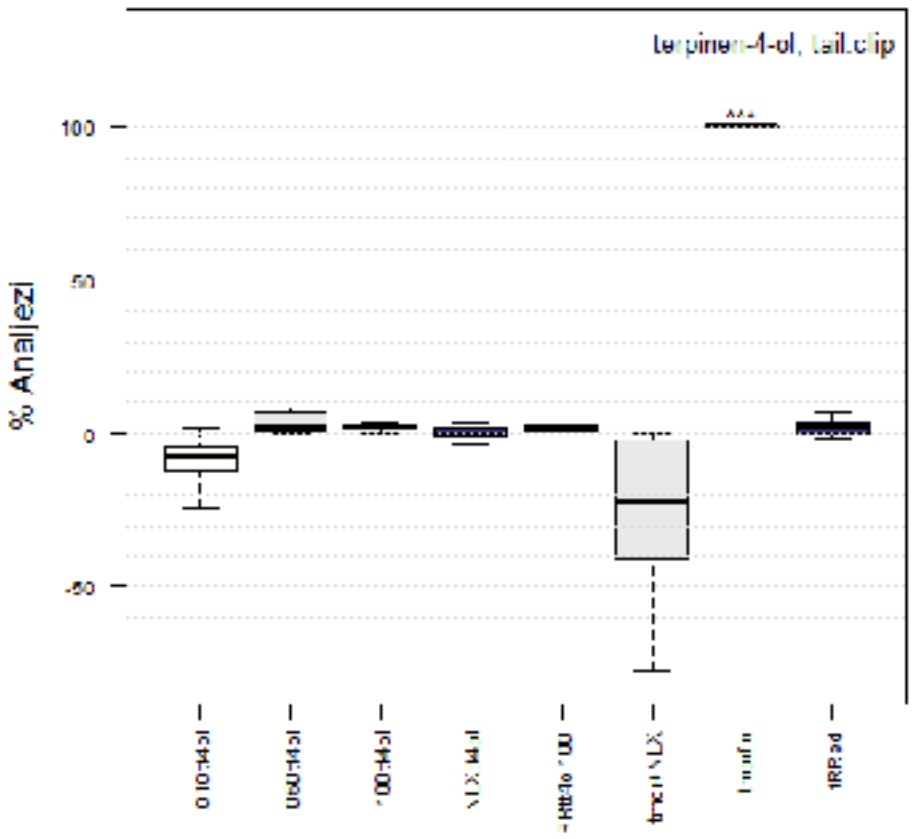
Şekil 22. 10 (010ttim), 50 (050ttim), 100 mg/kg Timol (100ttim), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol (RRttim100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg Timol (NLXttim) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



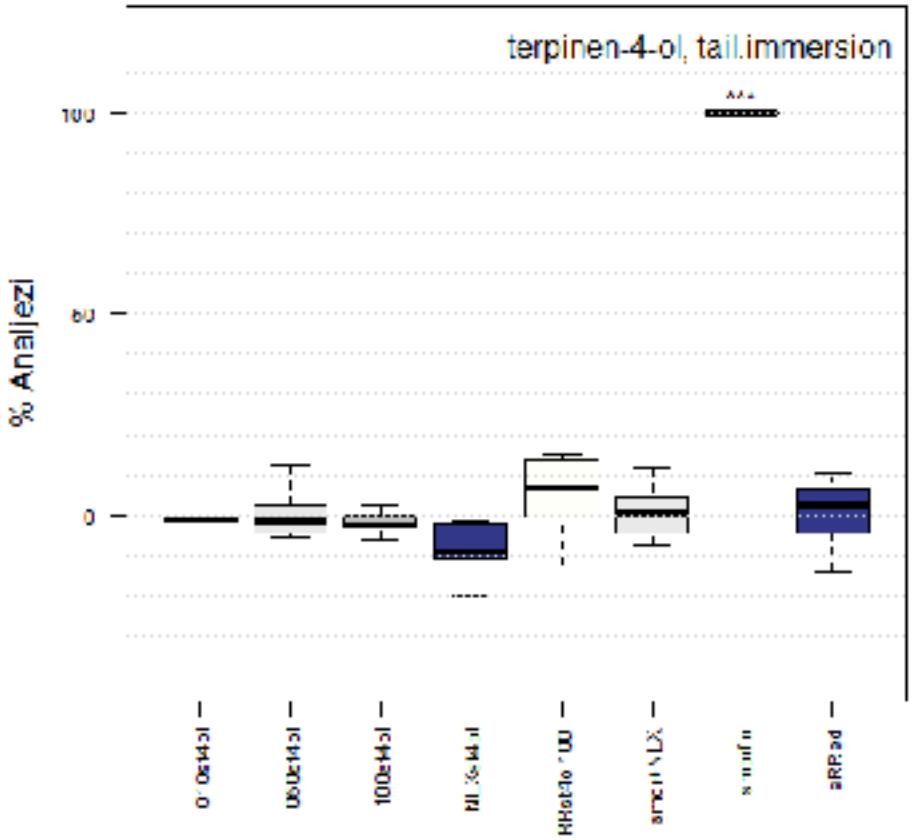
Şekil 23. 10 (010stim), 50 (050stim), 100 mg/kg Timol (100stim), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg Timol (RRstim100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg Timol (NLXstim) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



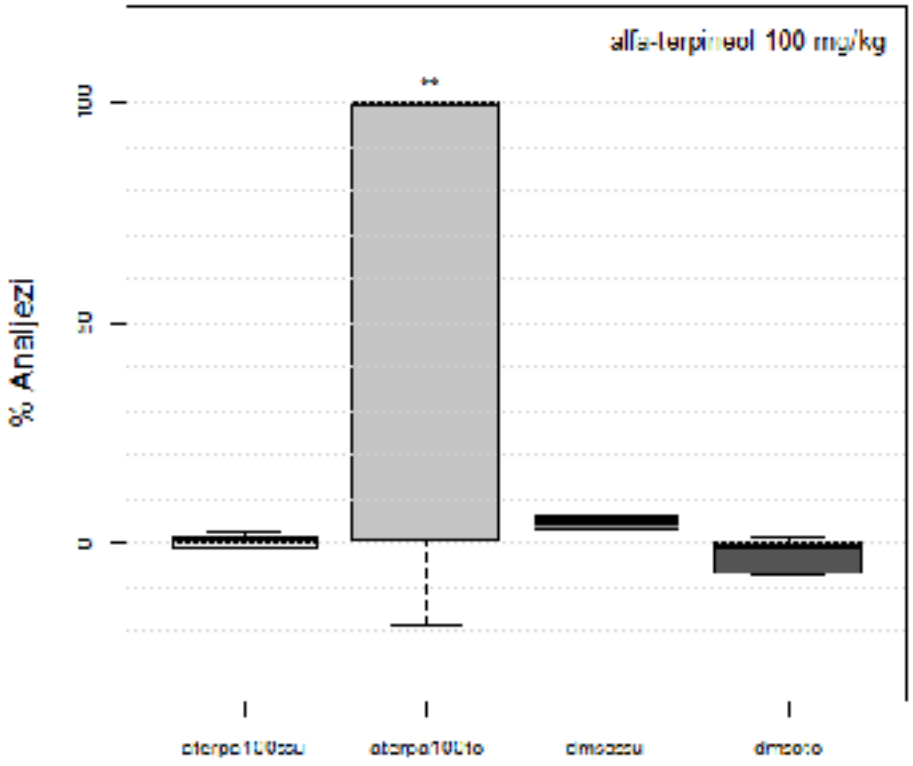
Şekil 24. DMSO ve 100 mg/kg Terpinen-4-ol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve t4oll00tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve t4oll00ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



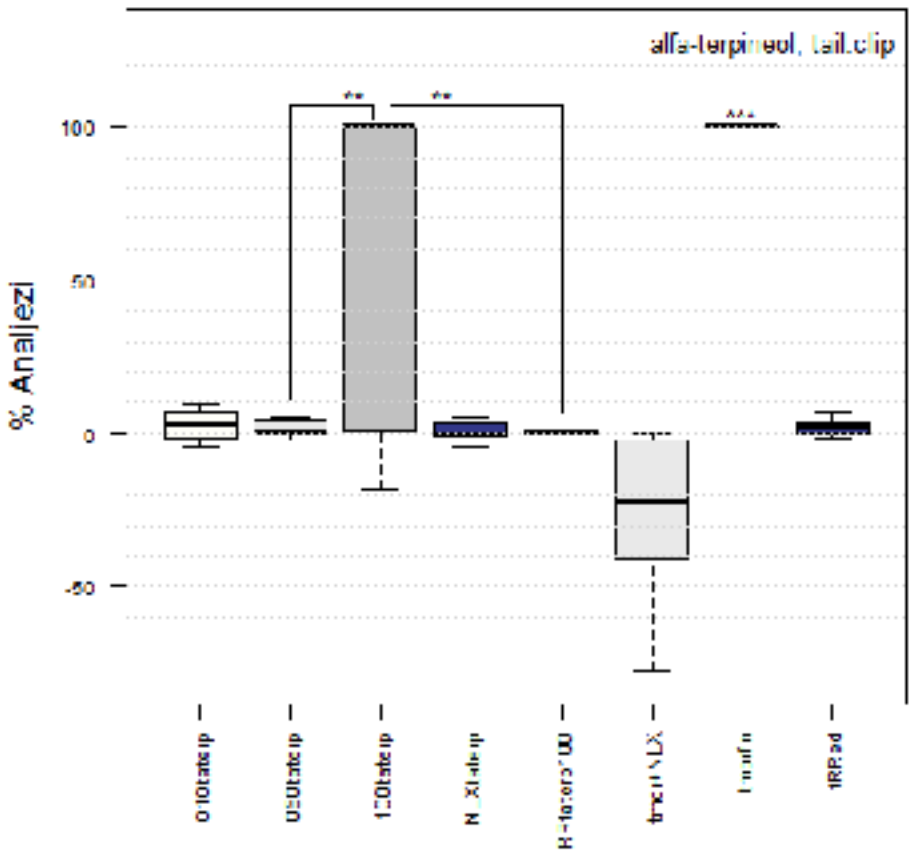
Şekil 25. 10 (010tt4ol), 50 (050tt4ol), 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (100tt4ol), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (RRtt4ol100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (NLXtt4ol) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



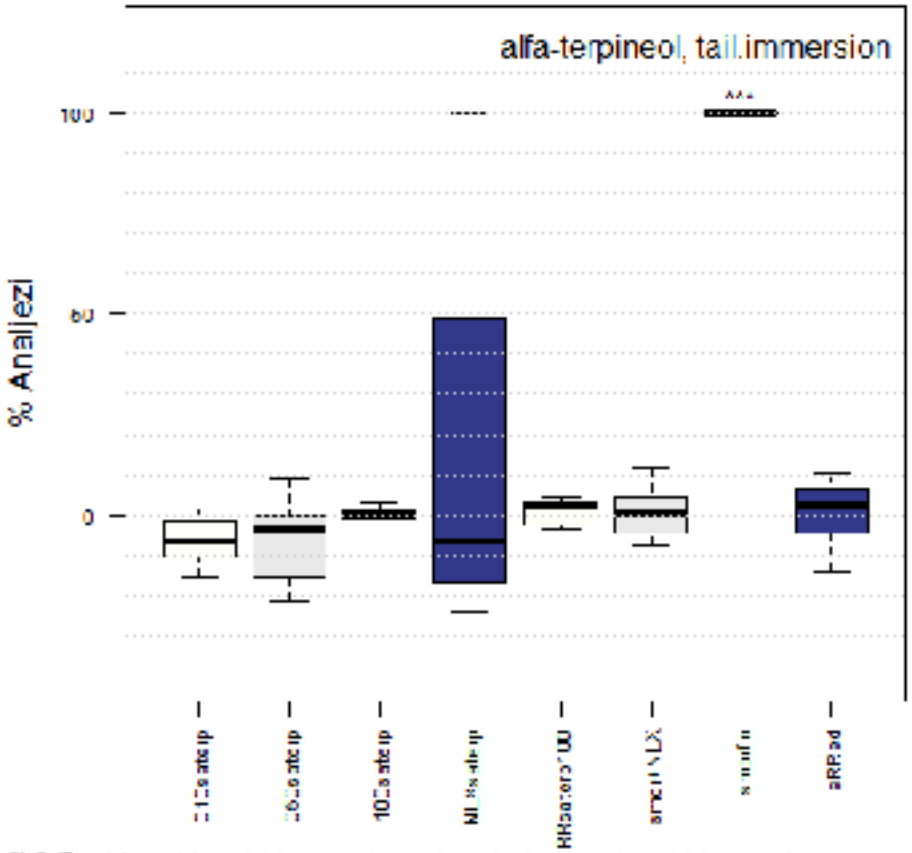
Şekil 26. 10 (010st4ol), 50 (050st4ol), 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (100st4ol), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (RRst4ol100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-Terpinen-4-ol (NLXst4ol) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



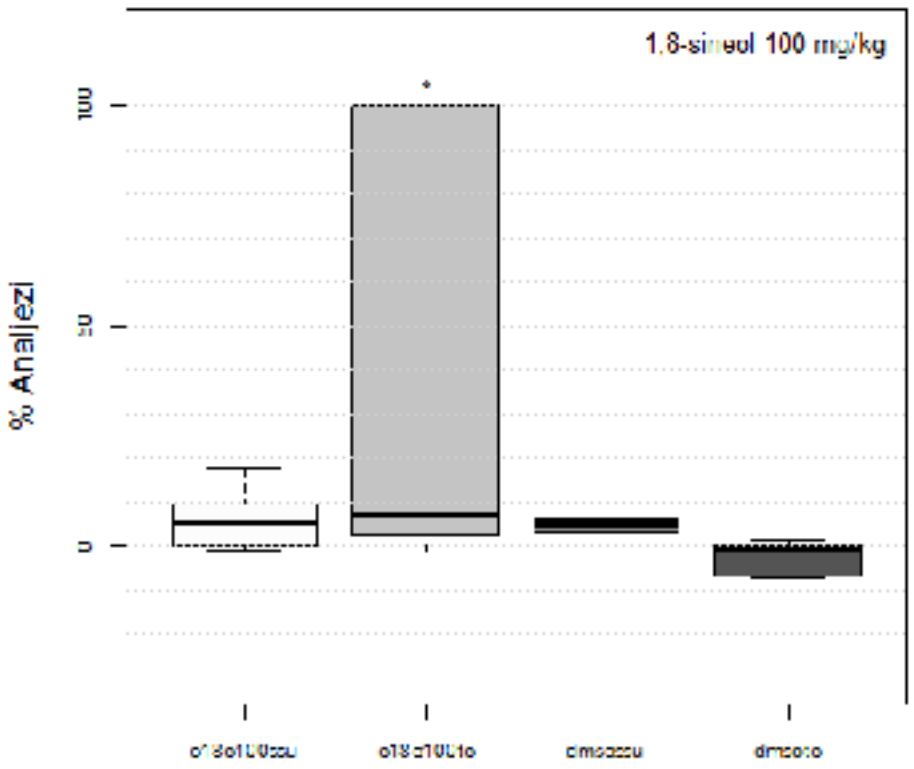
Şekil 27. DMSO ve 100 mg/kg (+)-α-Terpineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve aterp100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve aterp100ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



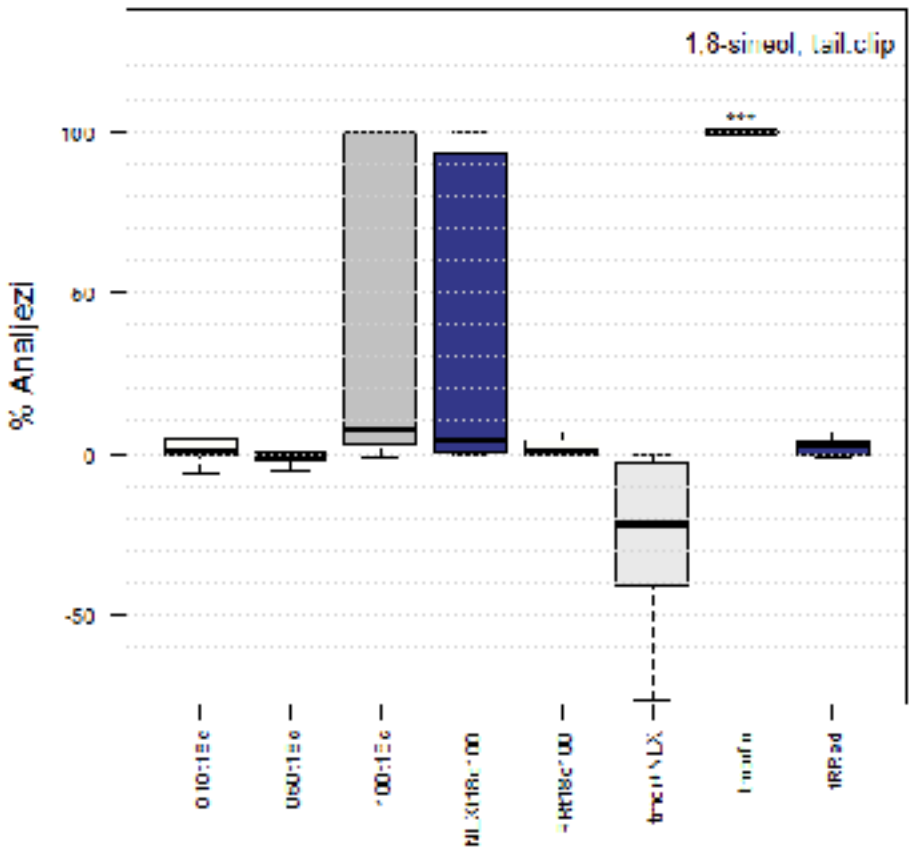
Şekil 28. 10 (010taterp), 50 (050taterp), 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (100taterp), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (RRtaterp100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (NLXtaterp) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



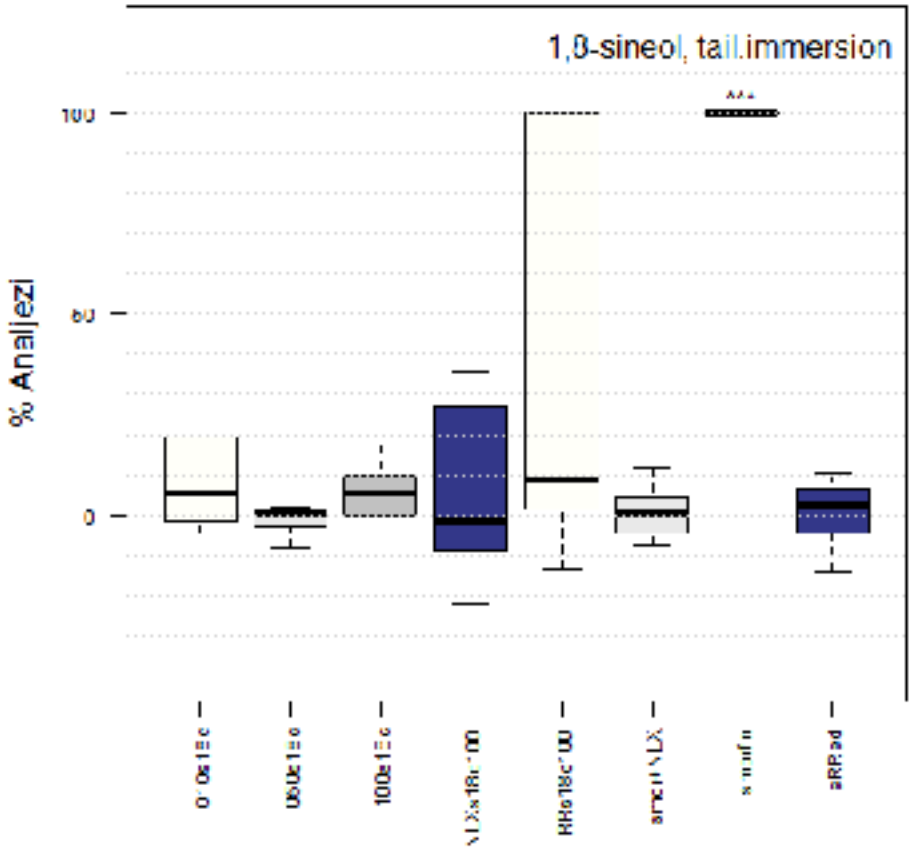
Şekil 29. 10 (010taterp), 50 (050taterp), 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (100taterp), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (RRtaterp100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg (+)-α-Terpineol (NLXtaterp) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



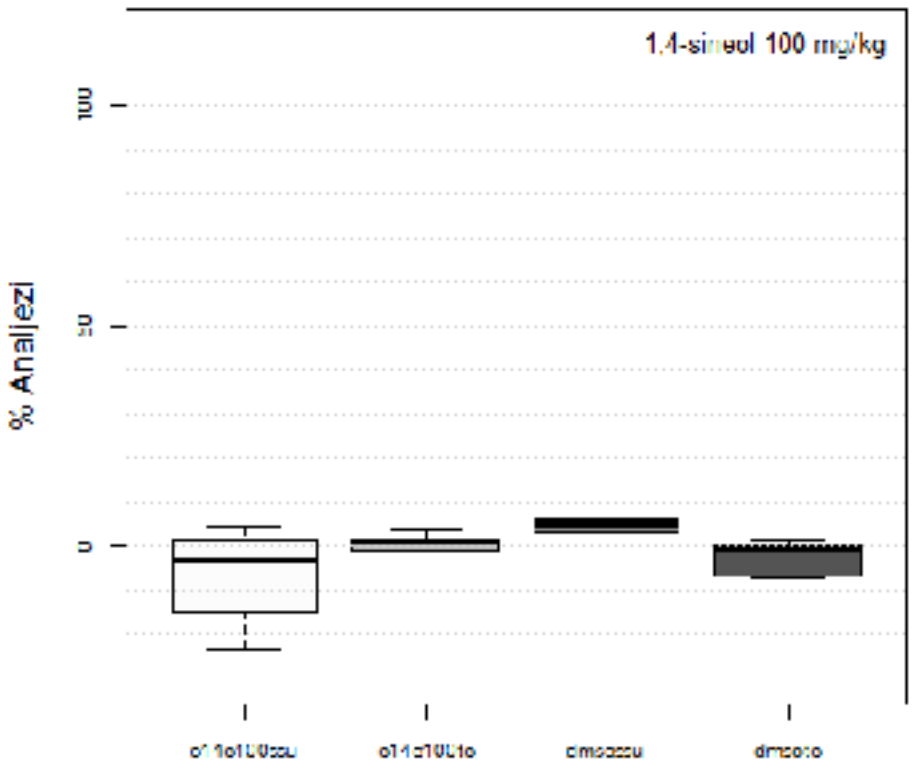
Şekil 30. DMSO ve 100 mg/kg 1,8-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve c18c100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve c18c100ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



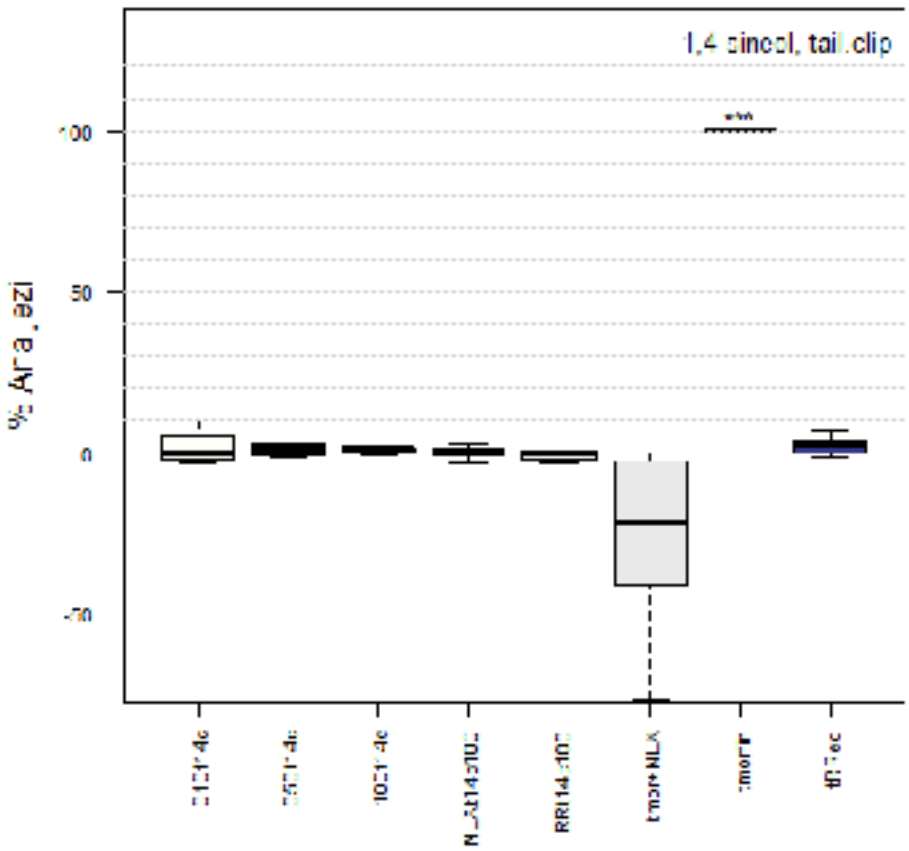
Şekil 31. 10 (010t18c), 50 (050t18c), 100 mg/kg 1,8-Sineol(100t18c), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol(RRt18c100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol(NLXt18c) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



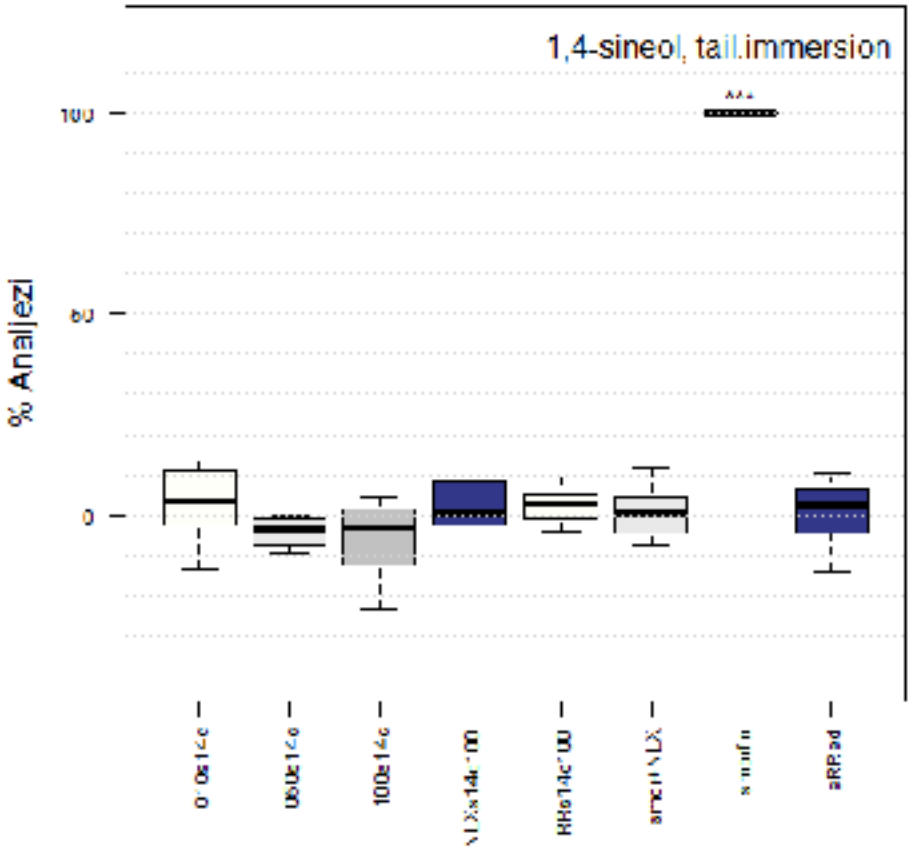
Şekil 32. 10 (010s18c), 50 (050s18c), 100 mg/kg 1,8-Sineol(100s18c), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol(RRs18c100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,8-Sineol(NLXs18c) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Arahğı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



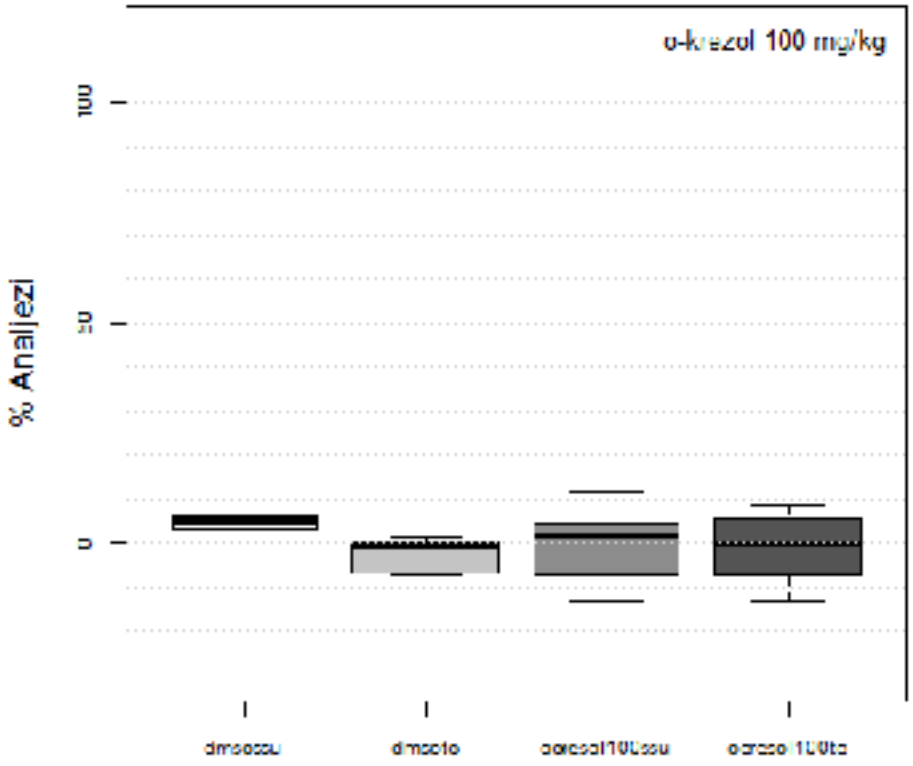
Şekil 33. DMSO ve 100 mg/kg 1,4-Sineol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve c14c100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve c14c100ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



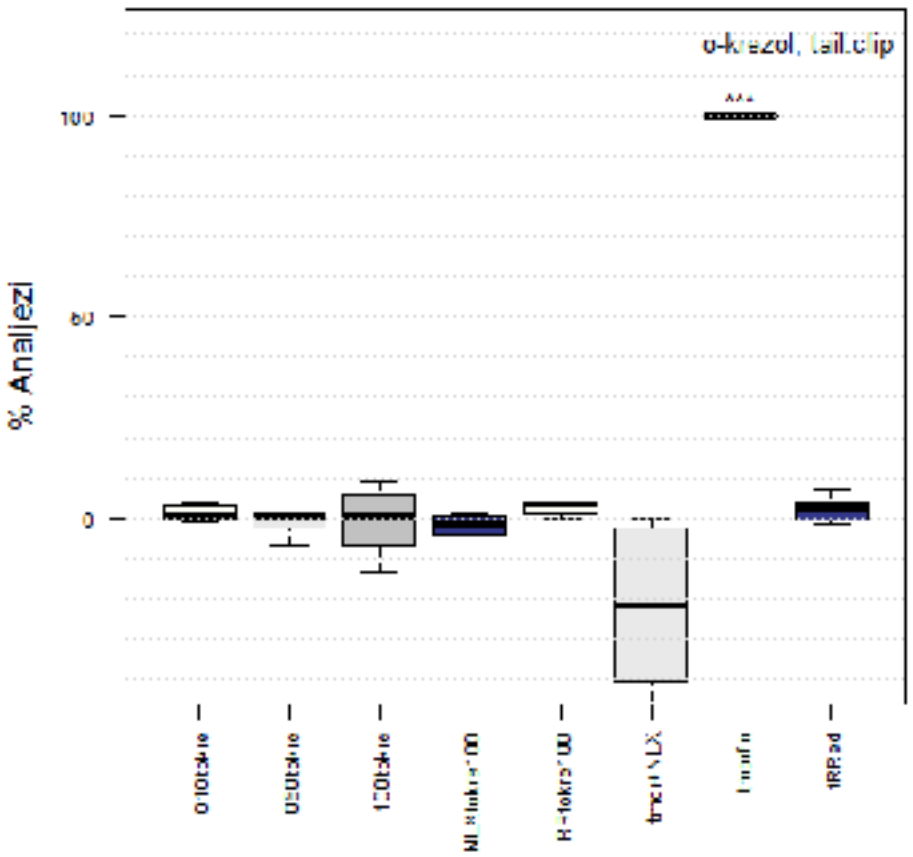
Şekil 34 10 (010t14c), 50 (050t14c), 100 mg/kg 1,4-Sineol(100t14c), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol(RRt14c100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg 1,4-Sineol(NLXt14c) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



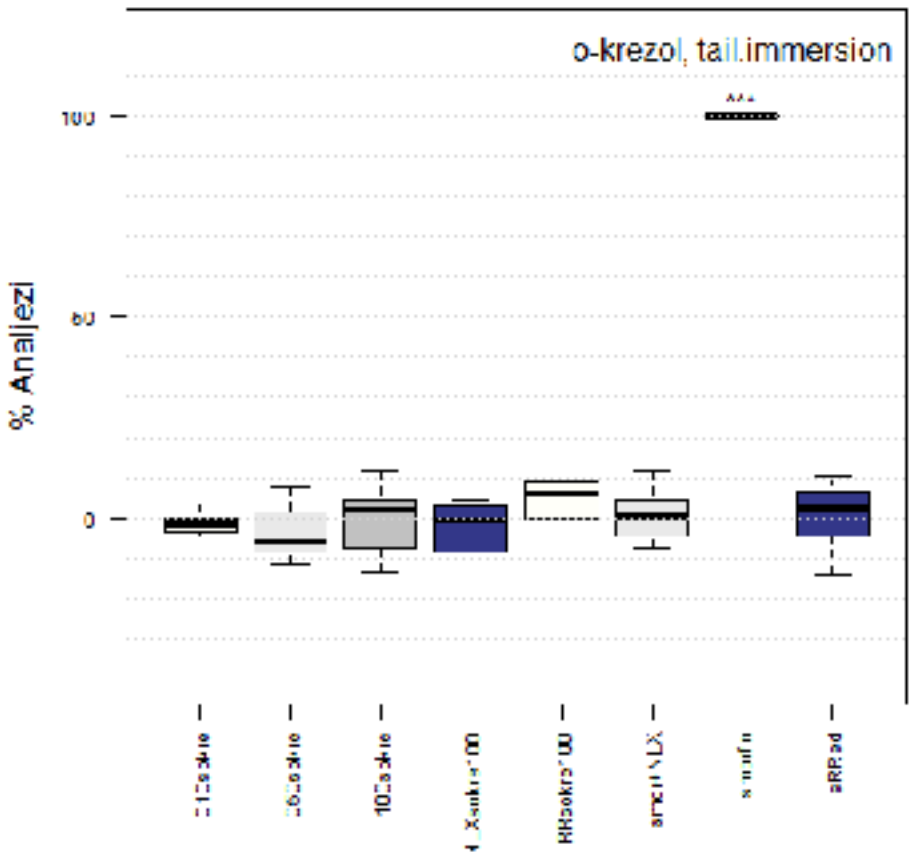
Şekil 35 10 (010s14c), 50 (050s14c), 100 mg/kg 1,4-Sineol(100s14c), Rutenyum Kırmızısı Varhğında 100 mg/kg 1,4-Sineol(RRs14c100), Nalokson Varhğında 100 mg/kg 1,4-Sineol(NLXs14c) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



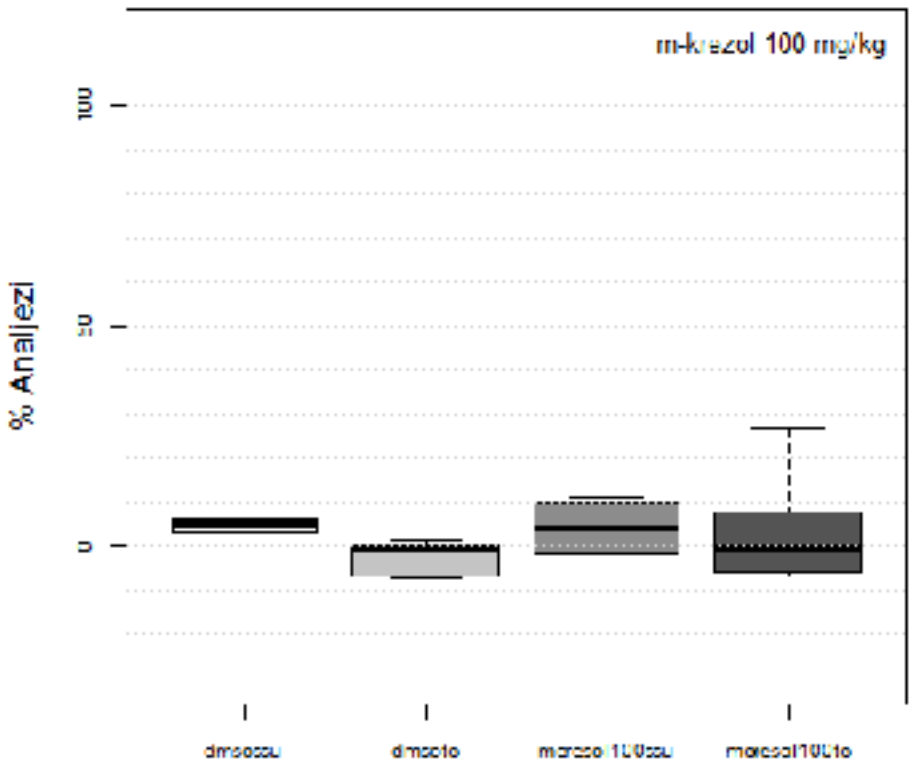
Şekil 36. DMSO ve 100 mg/kg o-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve ocresol100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve ocresol100ssu) Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



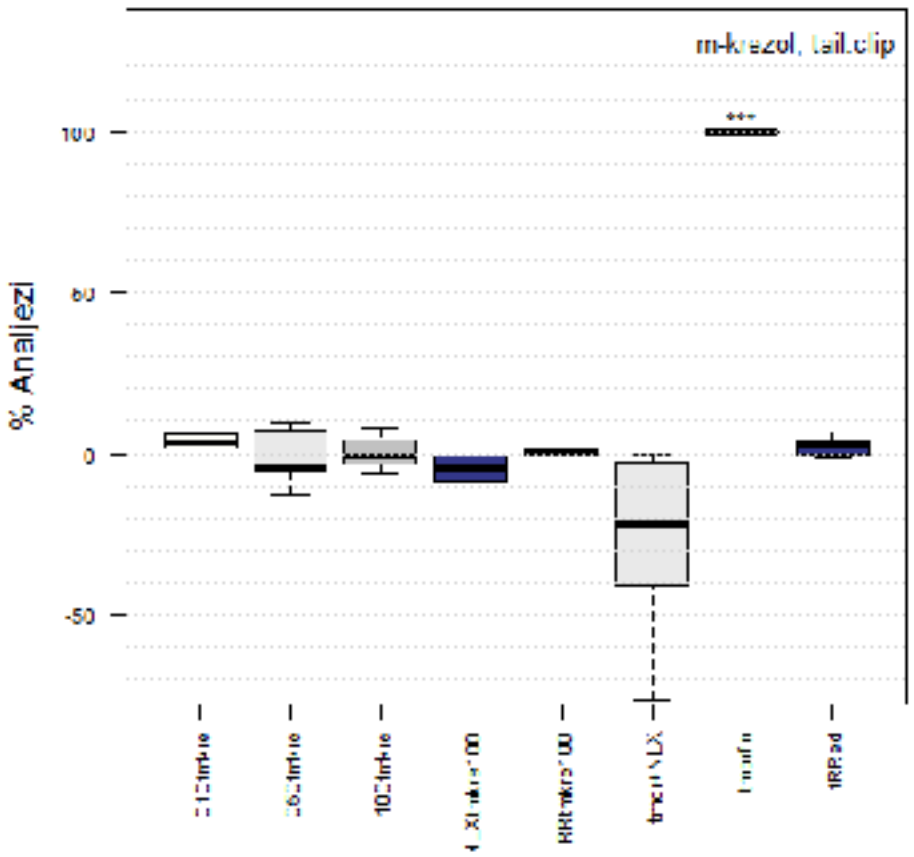
Şekil 37. 10 (010tokre), 50 (050tokre), 100 mg/kg o-Krezol (100tokre), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol (RRtokre100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg o-Krezol (NLXtokre) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



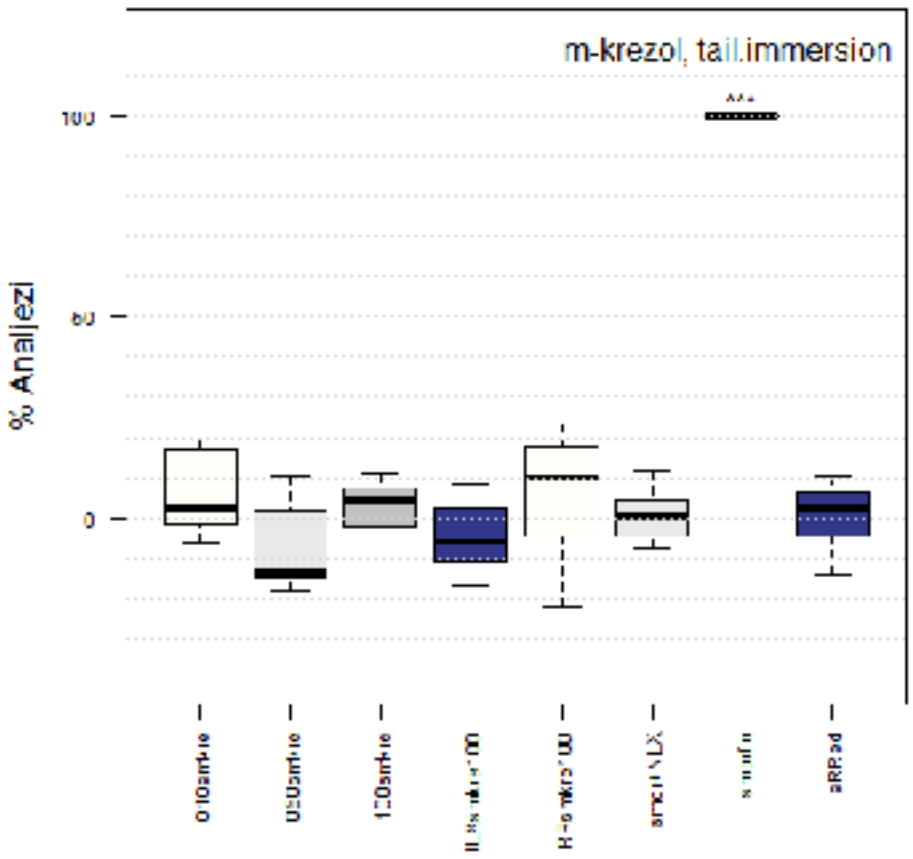
Şekil 38. 10 (010sokre), 50 (050sokre), 100 mg/kg o-Krezol (100sokre), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg o-Krezol (RRsokre100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg o-Krezol (NLXsokre) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Arahğı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



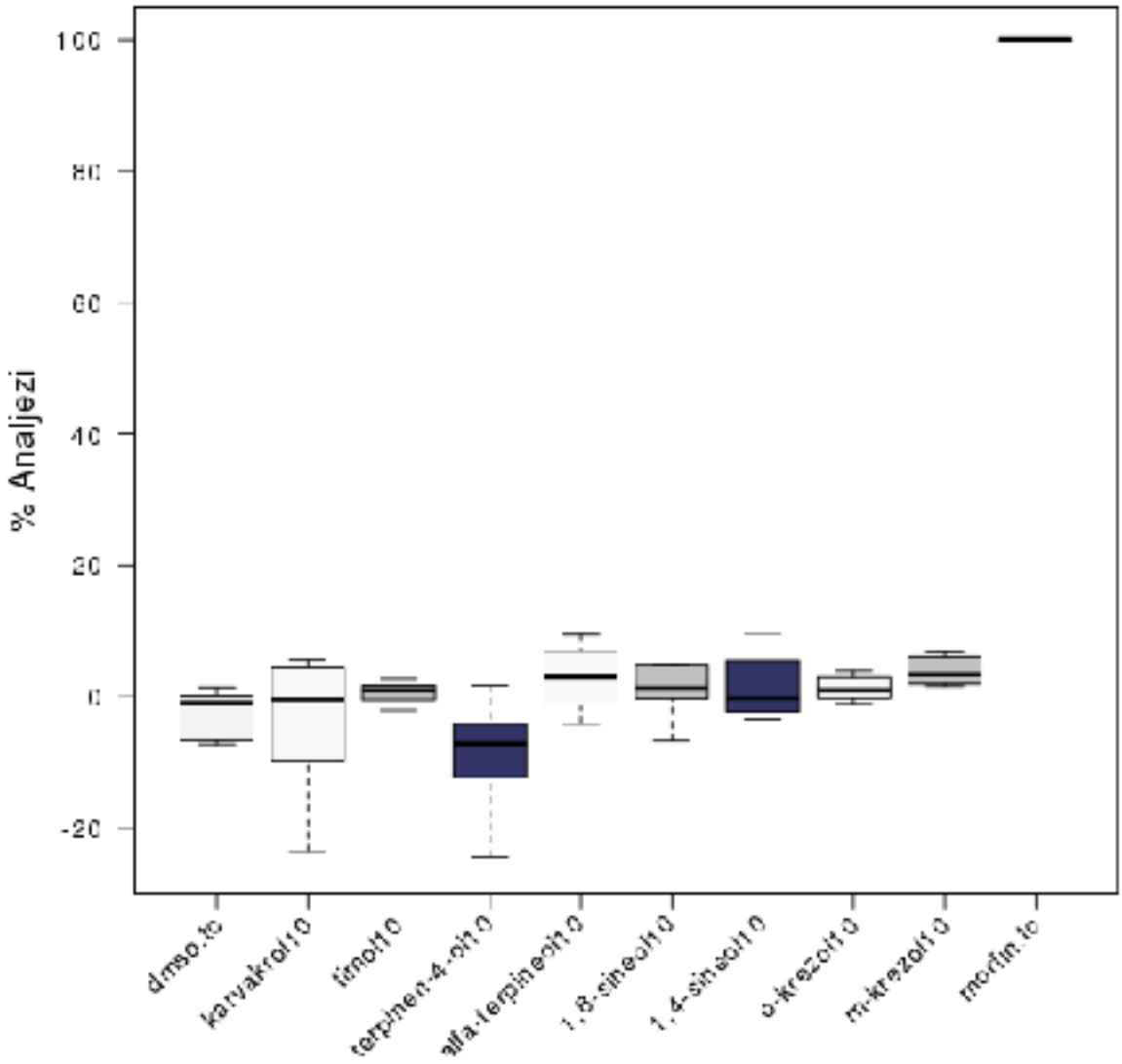
Şekil 39. DMSO ve 100 mg/kg m-Krezol Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma (dmsotc ve mcresol100tc) ve Kuyruk Çekme (dmsossu ve mcresol100ssu) Deneylerindeki % Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



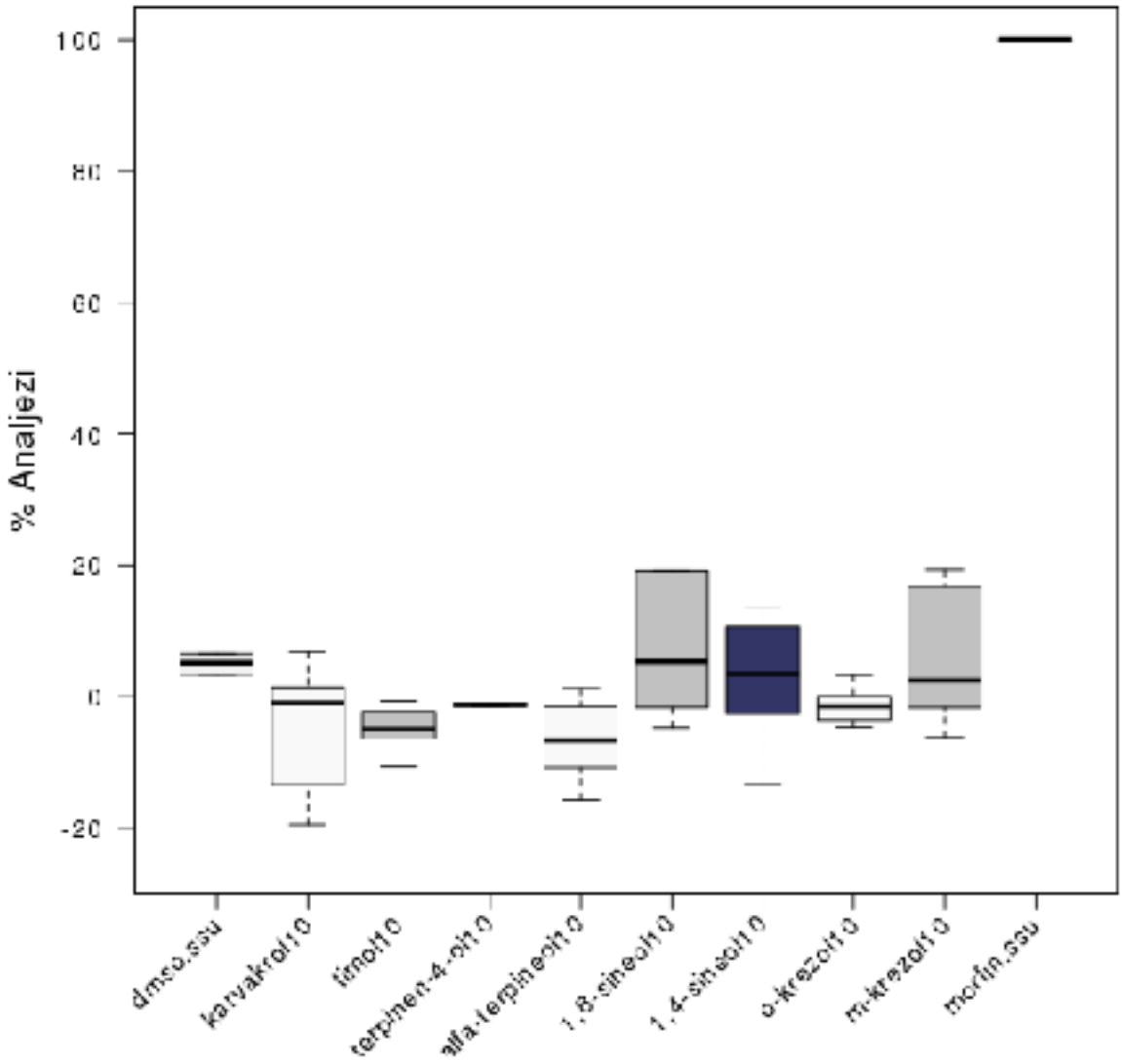
Şekil 40. 10 (010tmkre), 50 (050tmkre), 100 mg/kg m-Krezol (100tmkre), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol (RRtmkre100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg m-Krezol (NLXtmkre) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



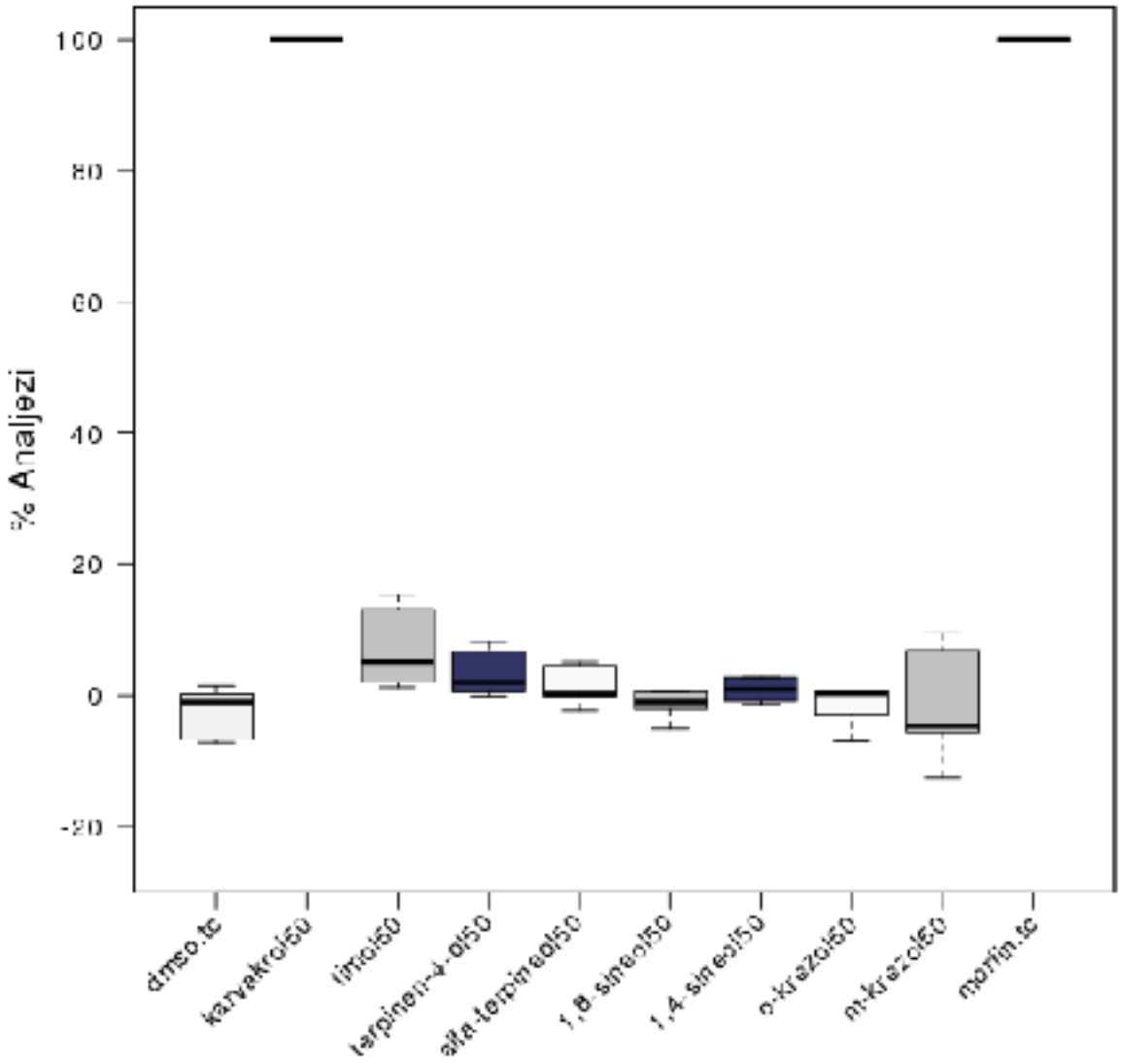
Şekil 41. 10 (010smkre), 50 (050smkre), 100 mg/kg m-Krezol (100smkre), Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 mg/kg m-Krezol (RRsmkre100), Nalokson Varlığında 100 mg/kg m-Krezol (NLXsmkre) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P< 0,001, n=7



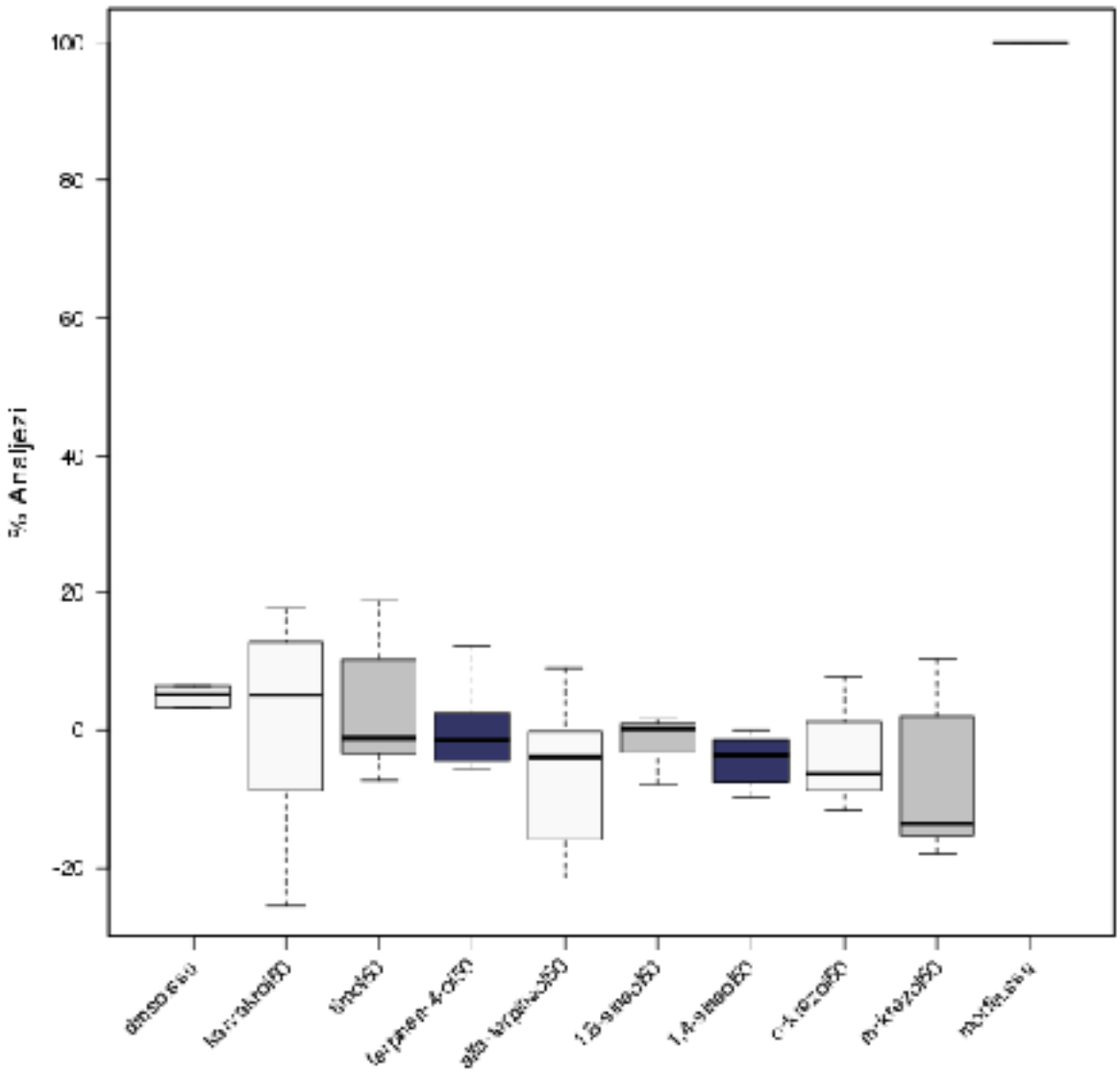
Şekil 42. DMSO (dmso.tc), 10 mg/kg Karvakrol (karvakrol10), Timol (timol10), (+)-Terpinen-4-ol (terpinen-4-ol10), (+)-α-Terpinenol (alfa-terpineol10), 1,8-Sineol (1,8-sineol10), 1,4-Sineol (1,4-sineol10), o-Krezol (o-krezol10), m-Krezol (m-krezol10) ve Morfin (morfin.tc) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Arahğı Olarak Verilmiştir, n=7



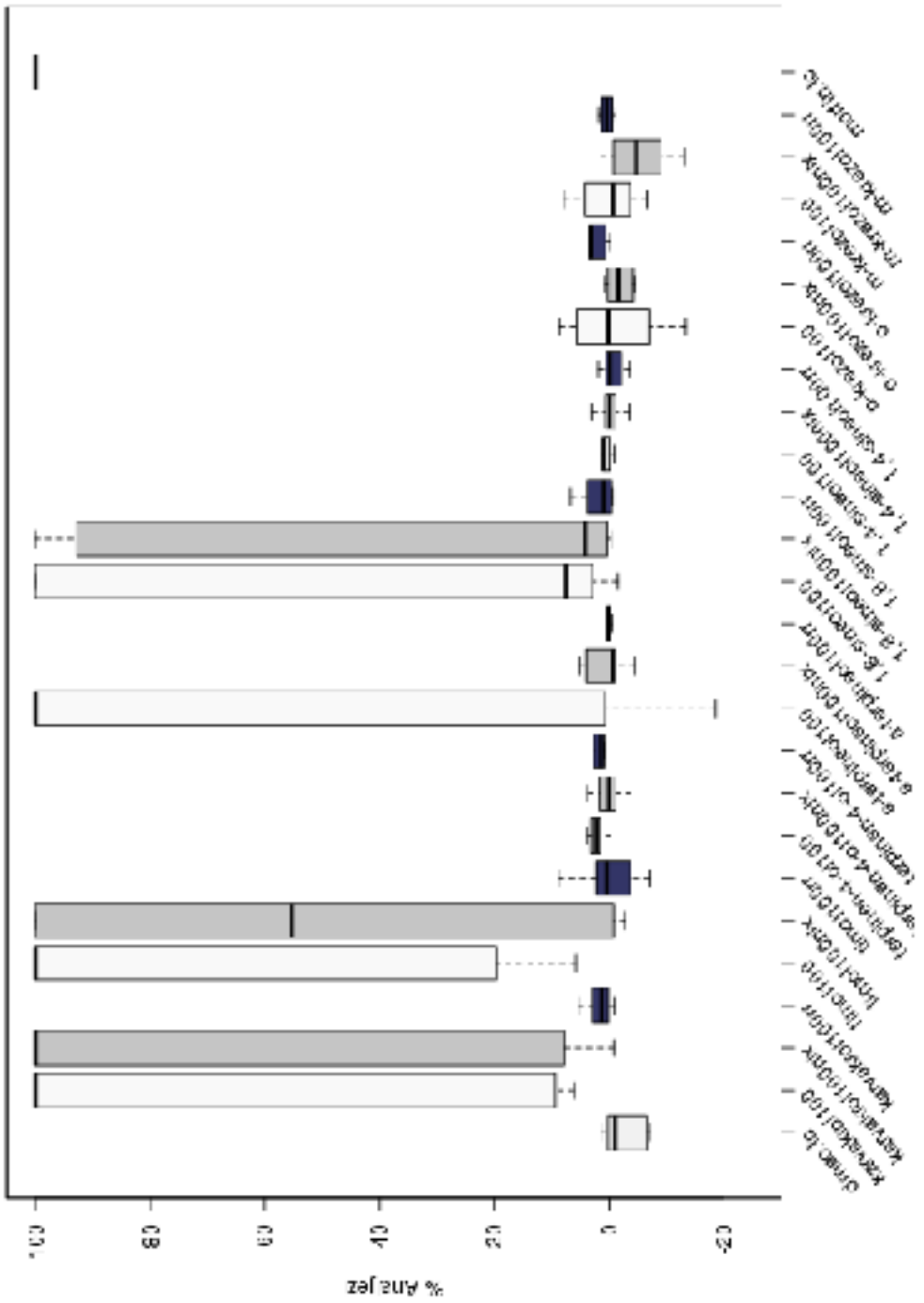
Şekil 43. DMSO (dmso.ssu), 10 mg/kg Karvakrol (karvakrol10), Timol (timol10), (+)-Terpinen-4-ol (terpinen-4-ol10), (+)-α-Terpinenol (alfa-terpineol10), 1,8-Sineol (1,8-sineol10), 1,4-Sineol (1,4-sineol10), o-Krezol (o-krezol10), m-Krezol (m-krezol10) ve Morfin (morfin.ssu) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



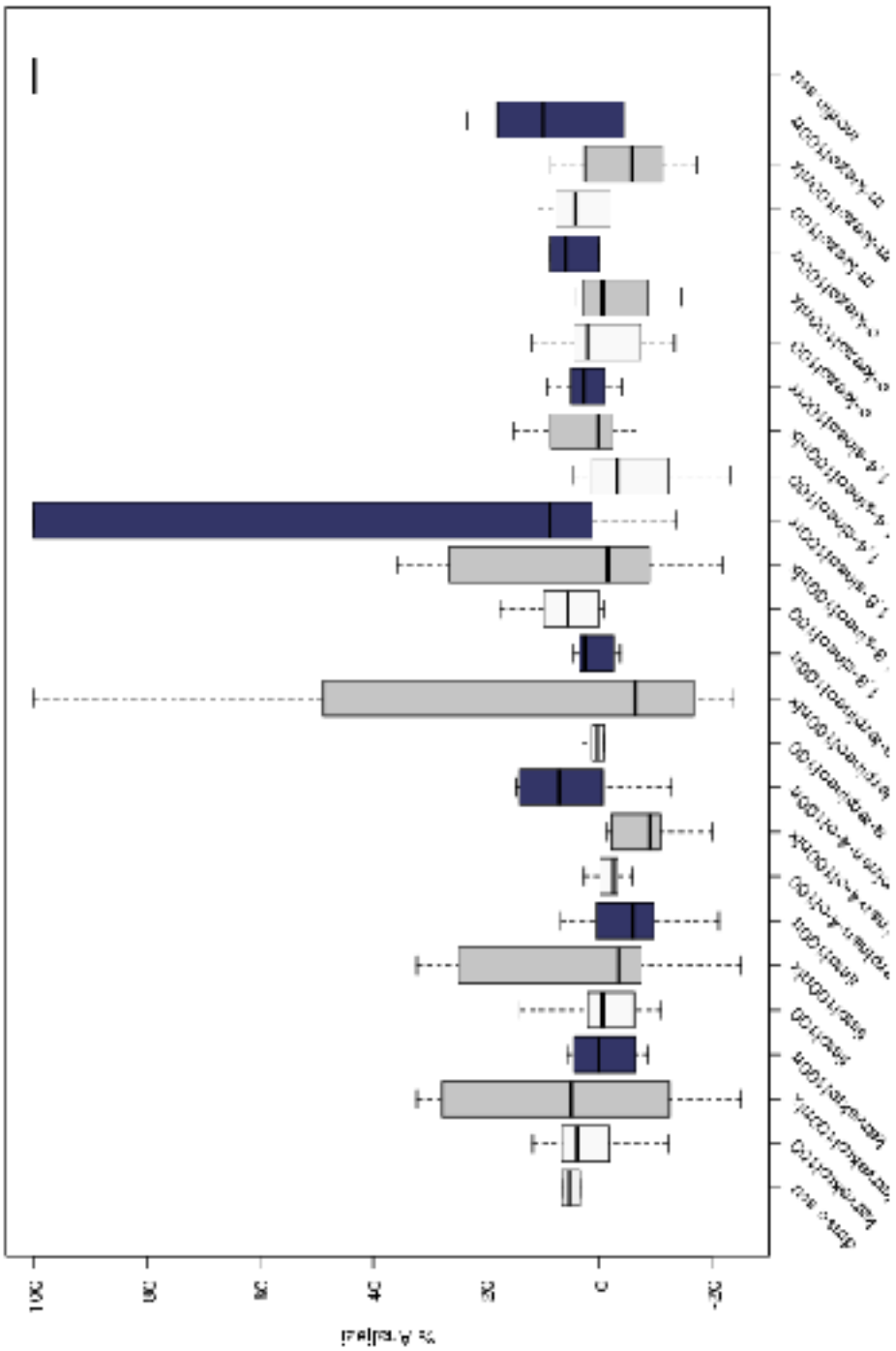
Şekil 44. DMSO (dmso.tc), 50 mg/kg Karvakrol (karvakrol50), Timol (timol50), (+)-Terpinen-4-ol (terpinen-4-ol50), (+)-α-Terpinenol (alfa-terpineol50), 1,8-Sineol (1,8-sineol50), 1,4-Sineol (1,4-sineol50), o-Krezol (o-krezol50), m-Krezol (m-krezol50) ve Morfin (morfin.tc) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



Şekil 45. DMSO (dmso.ssu), 50 mg/kg Karvakrol (karvakrol50), Timol (timol50), (+)-Terpinen-4-ol (terpinen-4-ol50), (+)-α-Terpinenol (alfa-terpineol50), 1,8-Sineol (1,8-sineol50), 1,4-Sineol (1,4-sineol50), o-Krezol (o-krezol50), m-Krezol (m-krezol50) ve Morfin (morfin.ssu) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



Şekil 46. DMSO (dmso.tc), 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Nalokson varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Rutenyum Kırmızısı varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin (10 mg/kg) Uygulanan Farelerin Kuyruk Kıstırma Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7

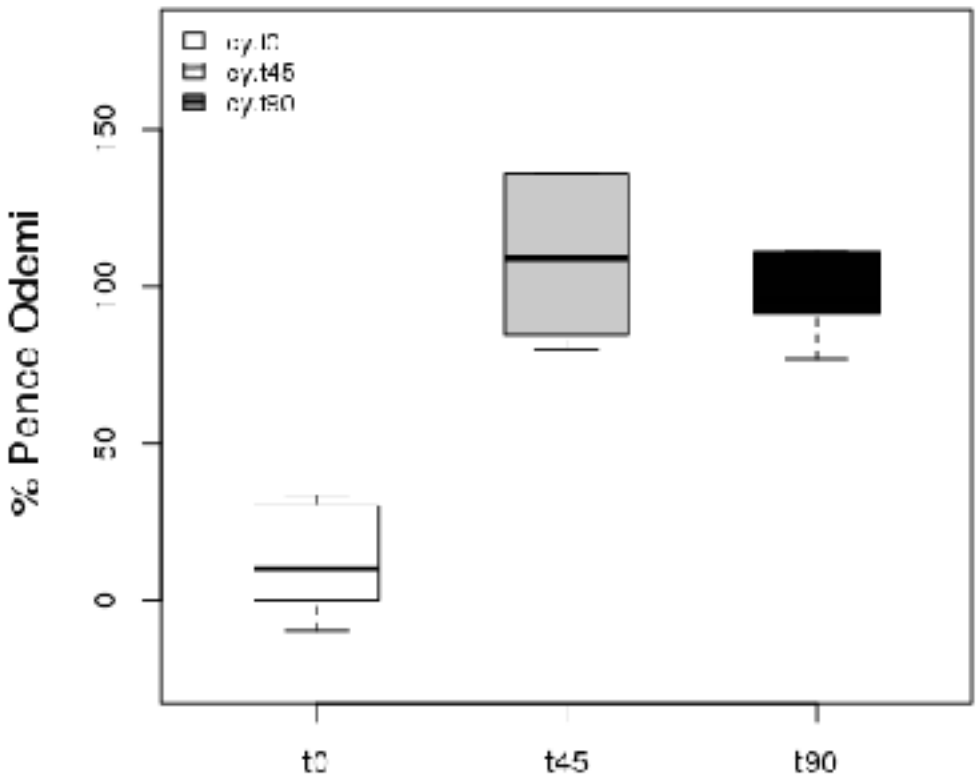


Şekil 47. DMSO (dmso.ssu), 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Nalokson varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol; Rutenyum Kırmızısı varlığında 100 mg/kg Karvakrol, Timol, (+)-Terpinen-4-ol, (+)-α-Terpinenol, 1,8-Sineol, 1,4-Sineol, o-Krezol, m-Krezol ve Morfin (10 mg/kg) Uygulanan Farelerin Kuyruk Çekme Deneylerindeki %Analjezi Değerlerinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7

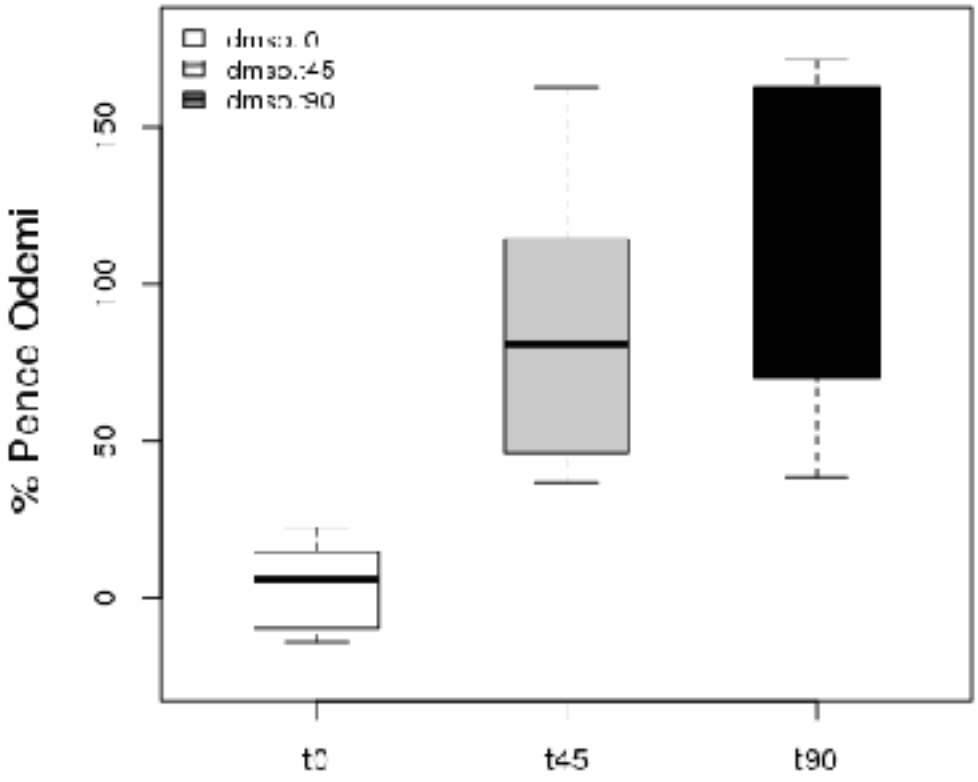
Akut Enflamasyon Deneylerine İlişkin Bulgular

Formalin sonuçları hem analjezi hem de enflamasyon bilgileri veren bir yöntemdir. Tez kapsamında formalin ile oluşturulan enflamasyon ölçülmüş ve formalin ile oluşturulan akut enflamasyon sonuçları aşağıda sunulmuştur.

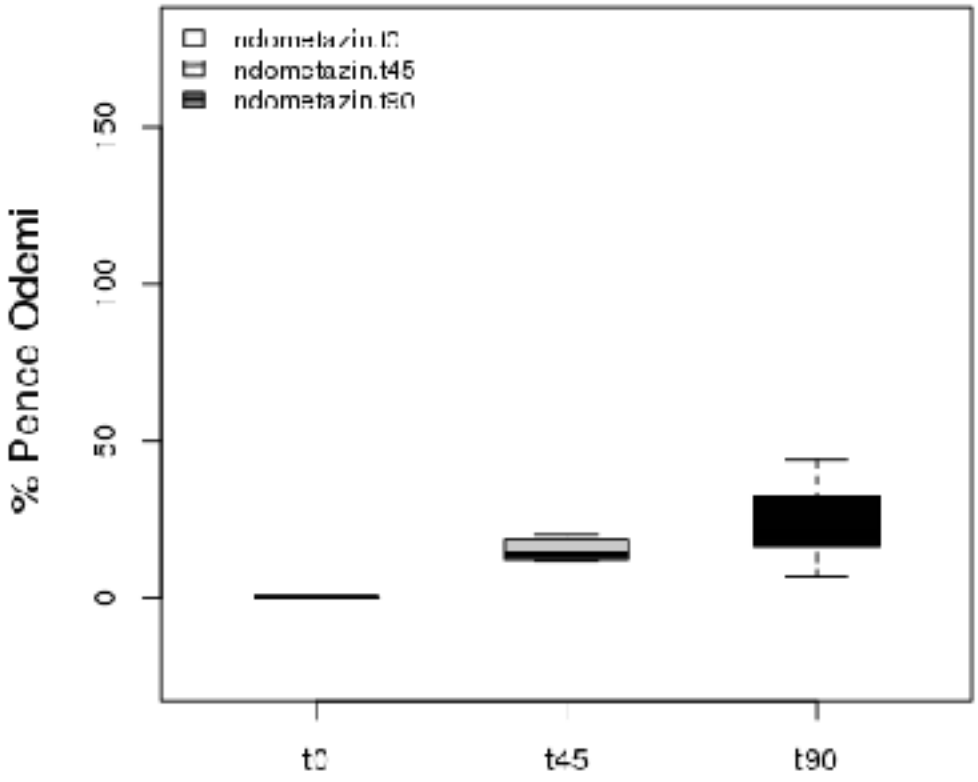
Formalin ile oluşturulmuş enflamasyon üzerinde test maddelerinin etkileri 0, 45 ve 90. dakikalarda ölçülerek degerlendirilmiştir.



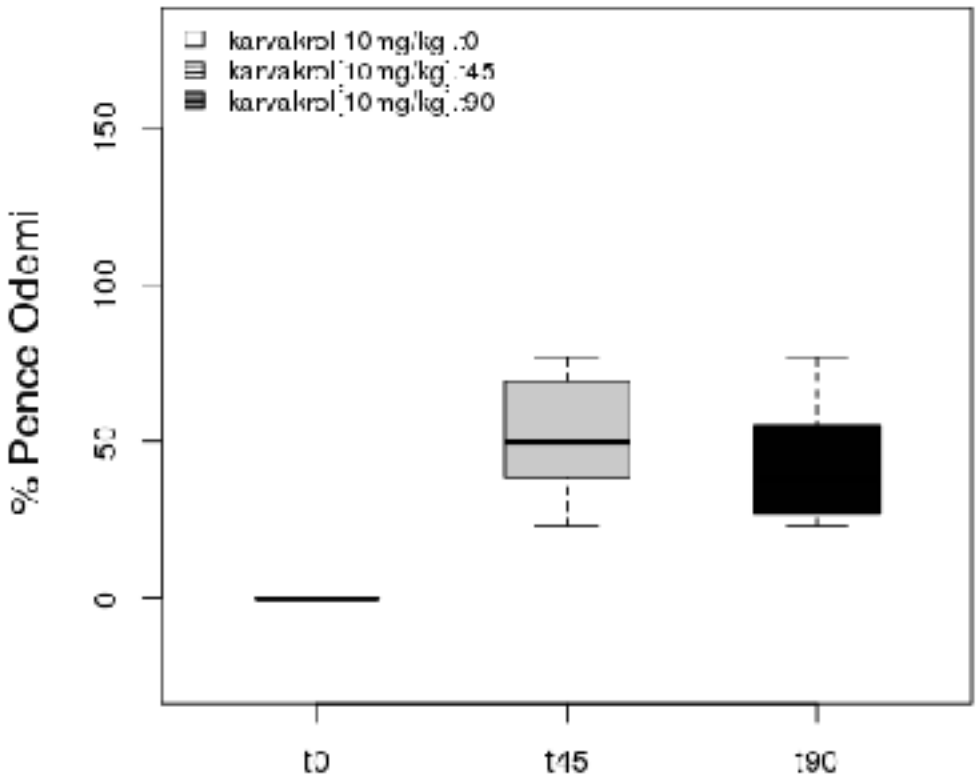
Şekil 48. Ayçiçek Yağının Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



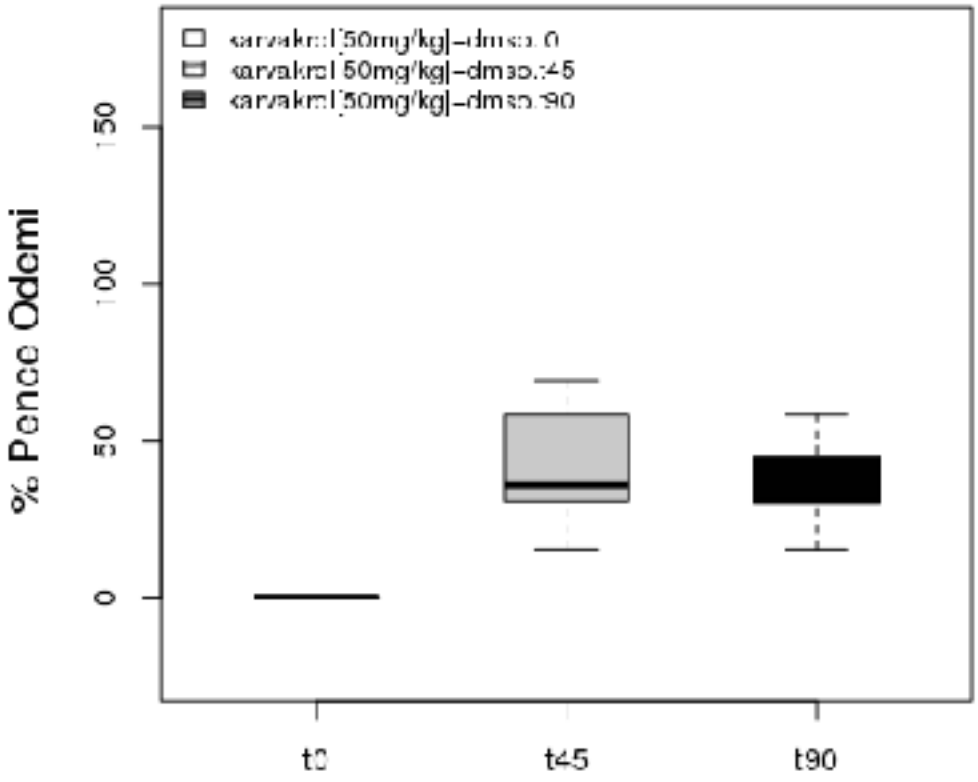
Şekil 49. DMSO'nun Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



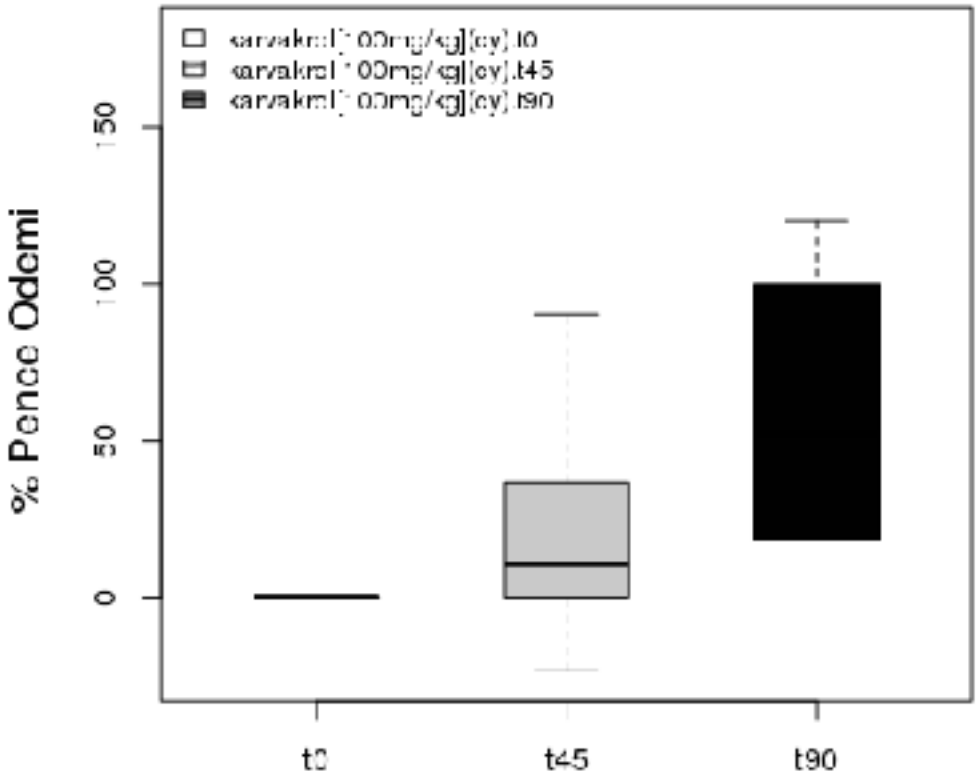
Şekil 50. 10 mg/kg İndometazin'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



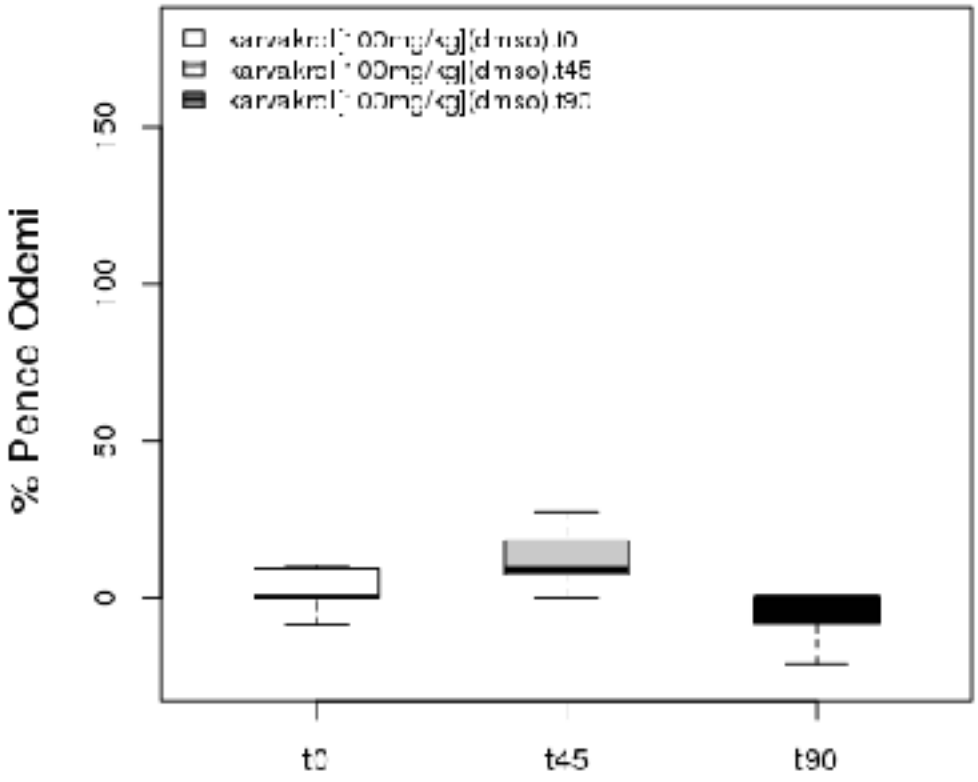
Şekil 51. Karvakrol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



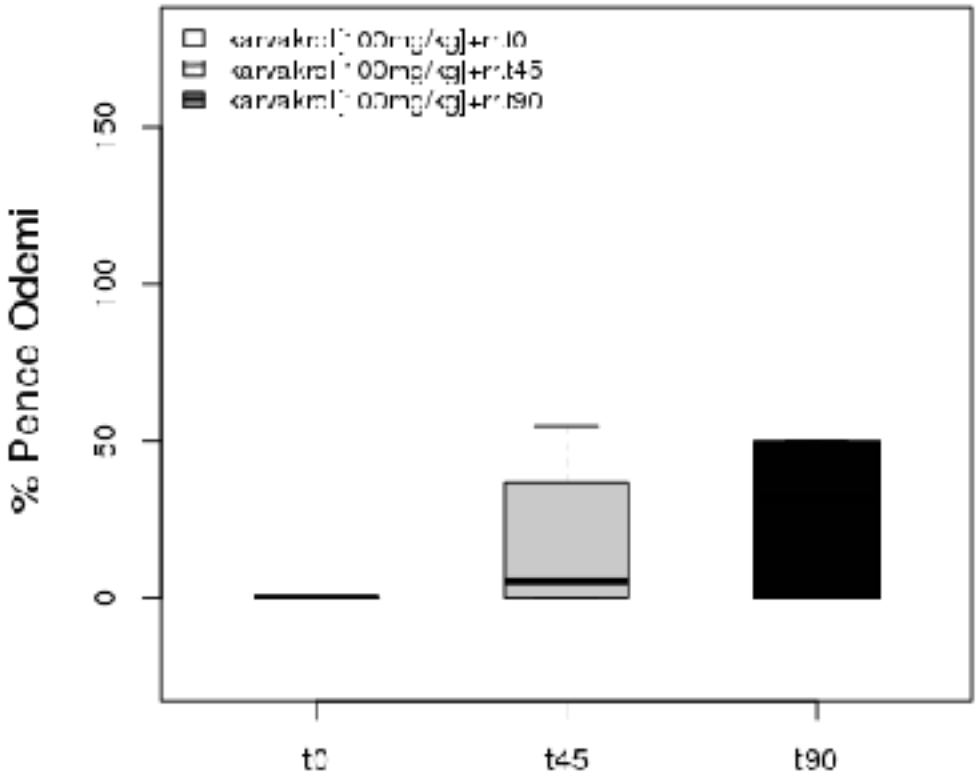
Şekil 52. Karvakrol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



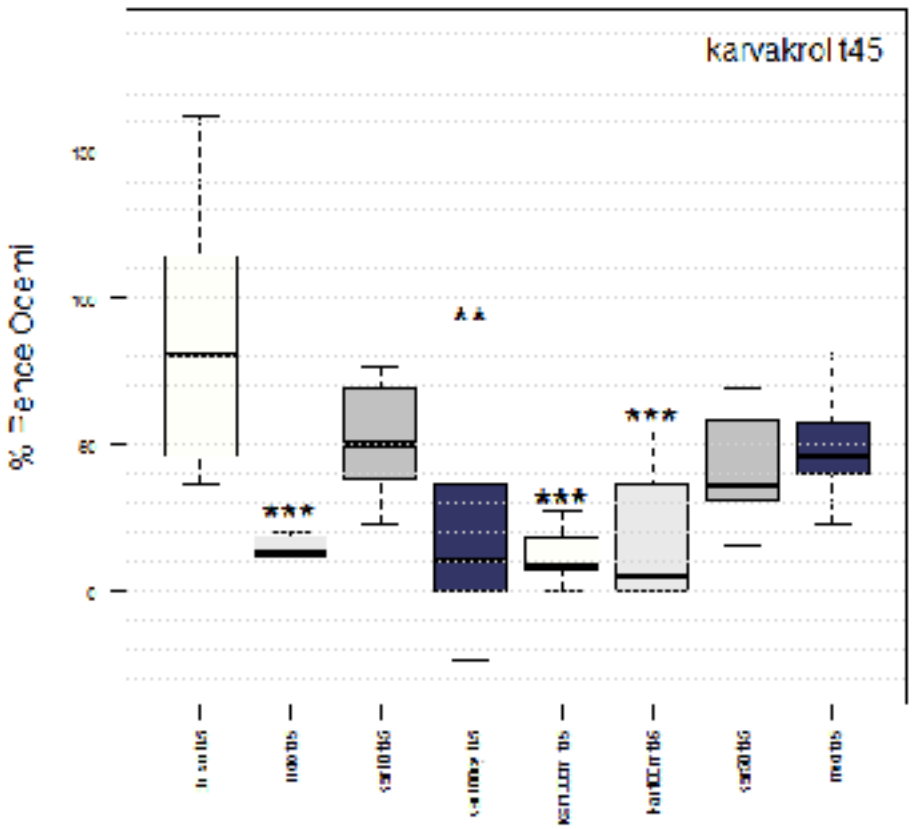
Şekil 53. Ayçiçek Yağında Çözünmüş Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



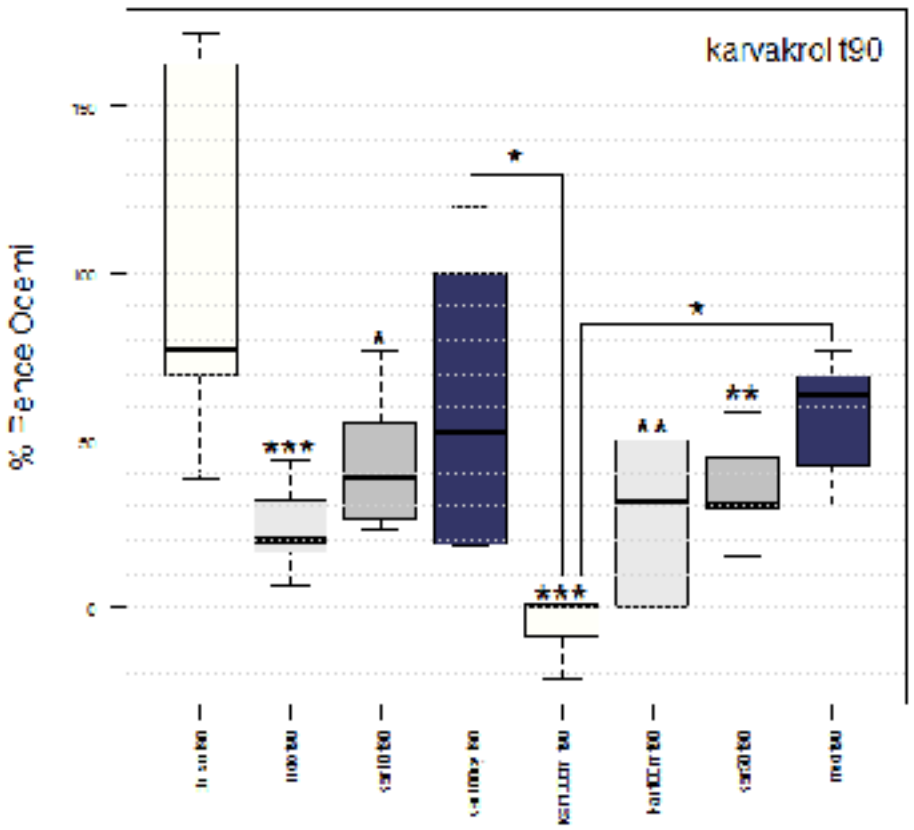
Şekil 54. Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



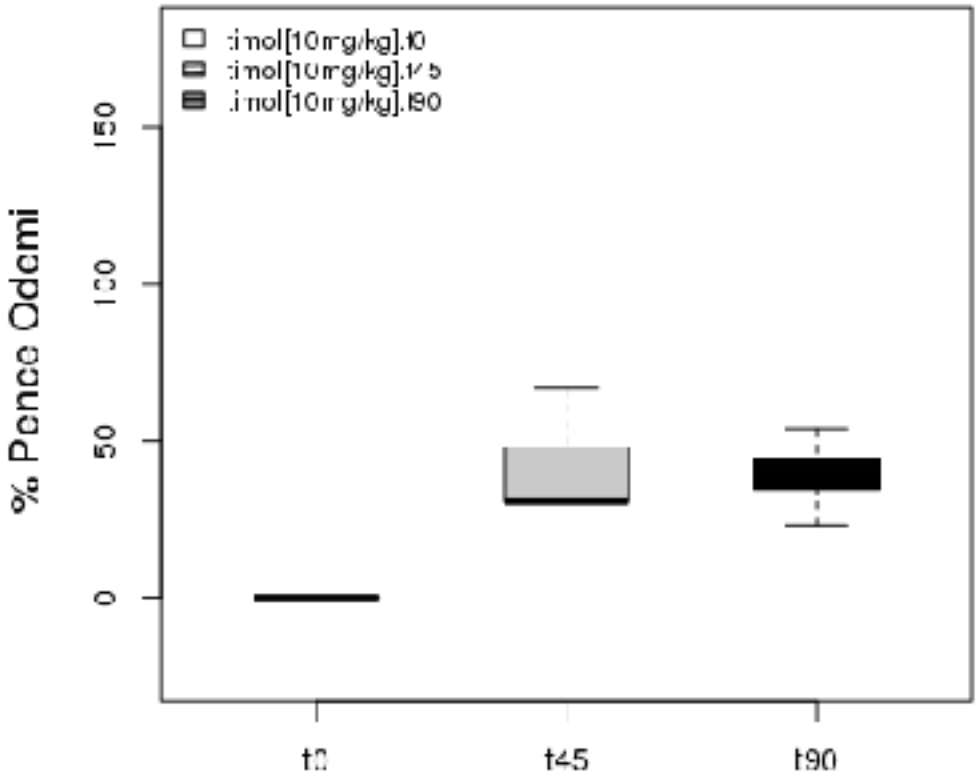
Şekil 55. Rutenyum Kırmızısı Varlığında Karvakrol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



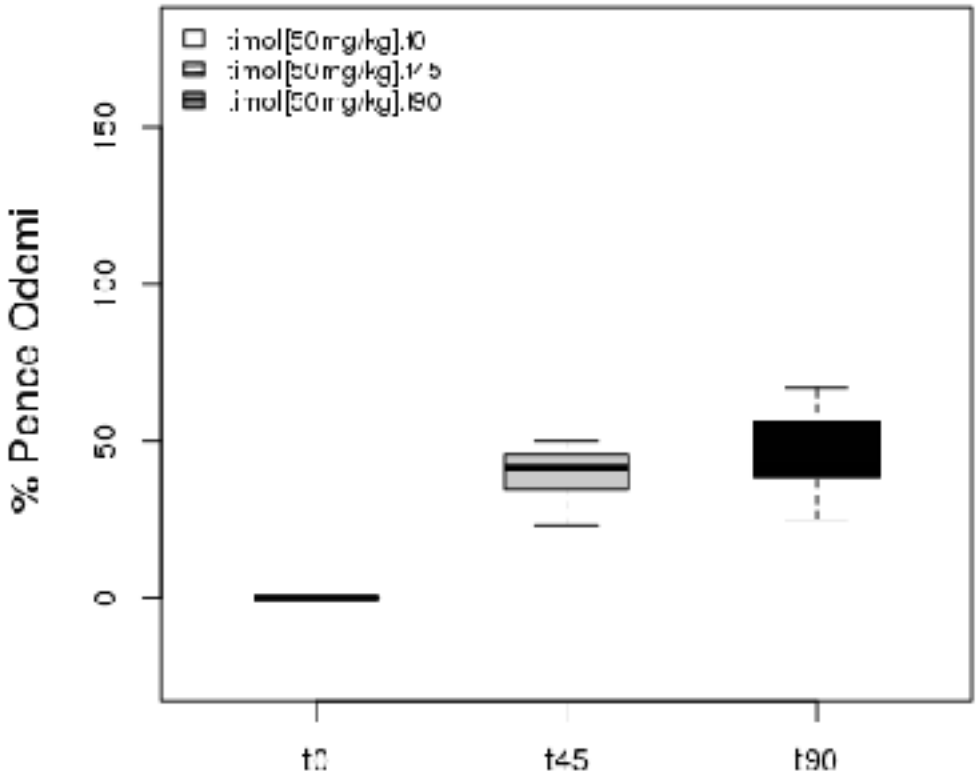
Şekil 56. 10 (Kar10.T45), 50 (Kar50.T45), 100 (Kar100dm.T45) Mg/Kg Karvakrol, Ayçiçek Yağında Çözünmüş 100 Mg/Kg Karvakrol (Kar100cy.T45) Ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında (Kar100rr.T45) 100 Mg/Kg Karvakrol Uygulanan Farelerin, Formalin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



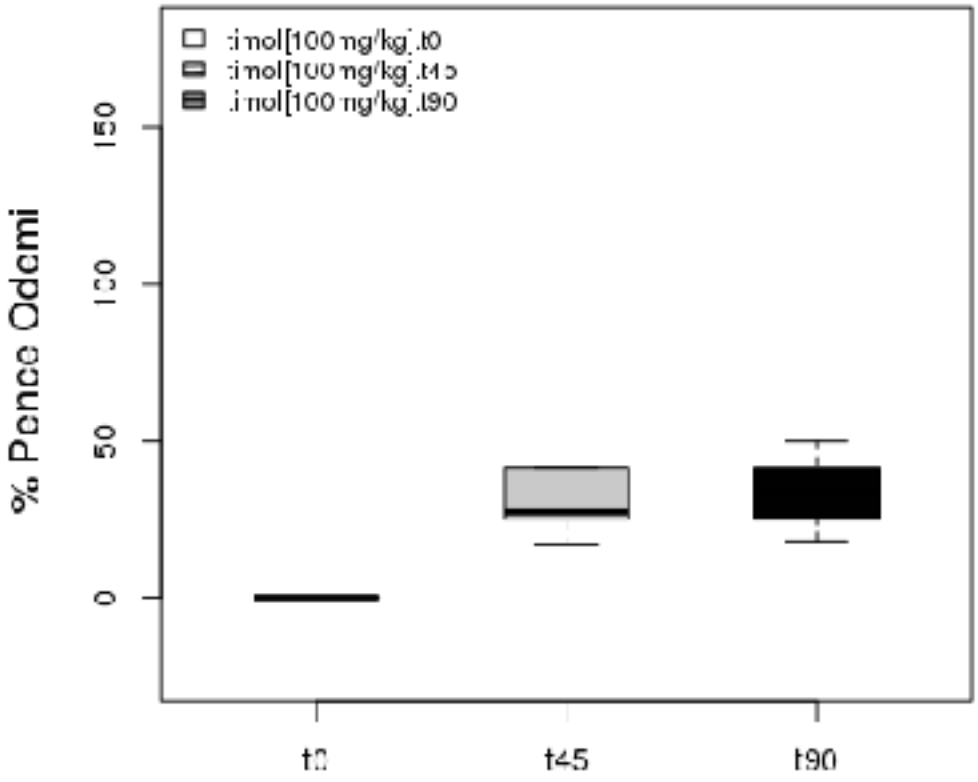
Şekil 57. 10 (Kar10.T45), 50 (Kar50.T45), 100 (Kar100dm.T45) Mg/Kg Karvakrol, Ayçiçek Yağında Çözünmüş 100 Mg/Kg Karvakrol (Kar100cy.T45) Ve Rutenyum Kırmızısı Varhğında (Kar100rr.T45) 100 Mg/Kg Karvakrol Uygulanan Farelerin, Formalin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



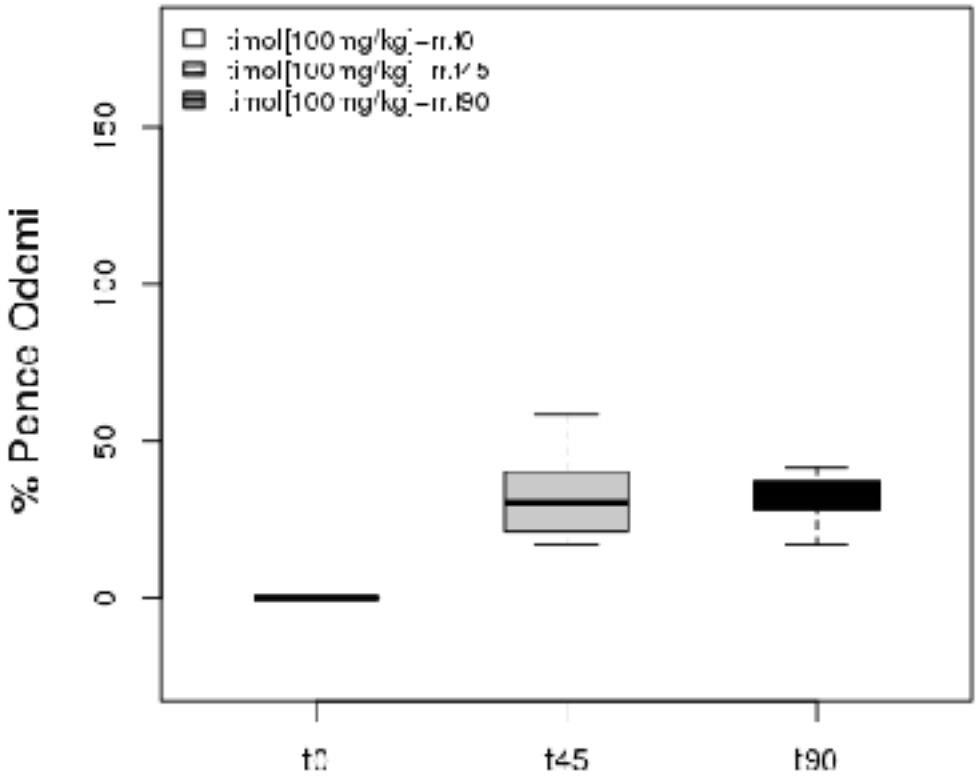
Şekil 58. Timol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



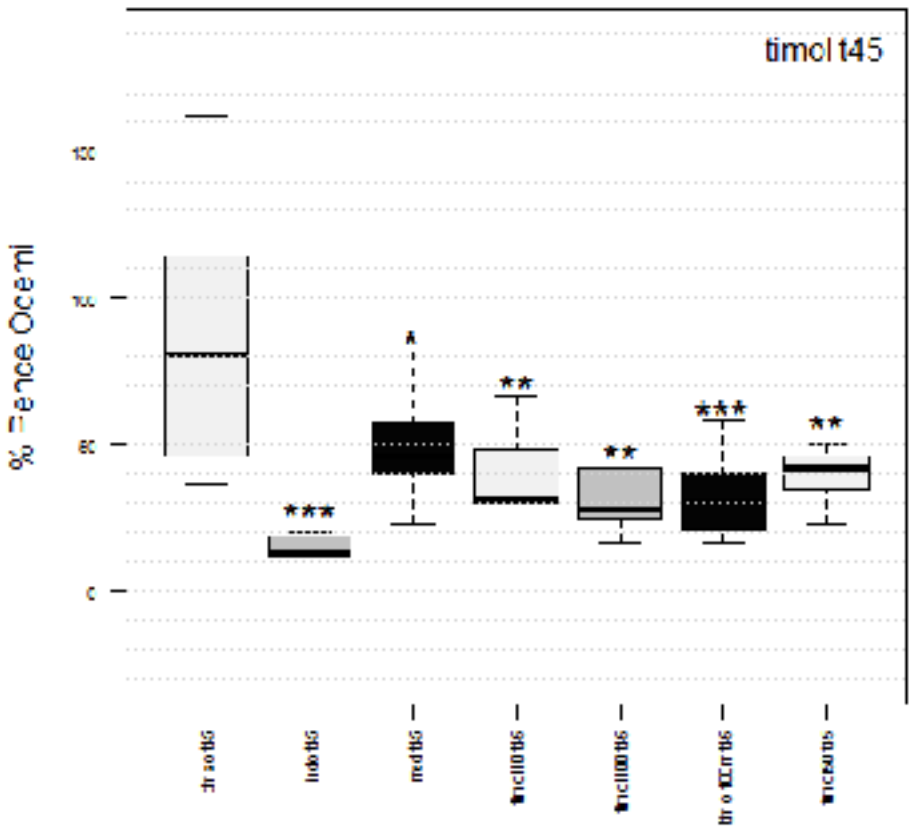
Şekil 59. Timol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



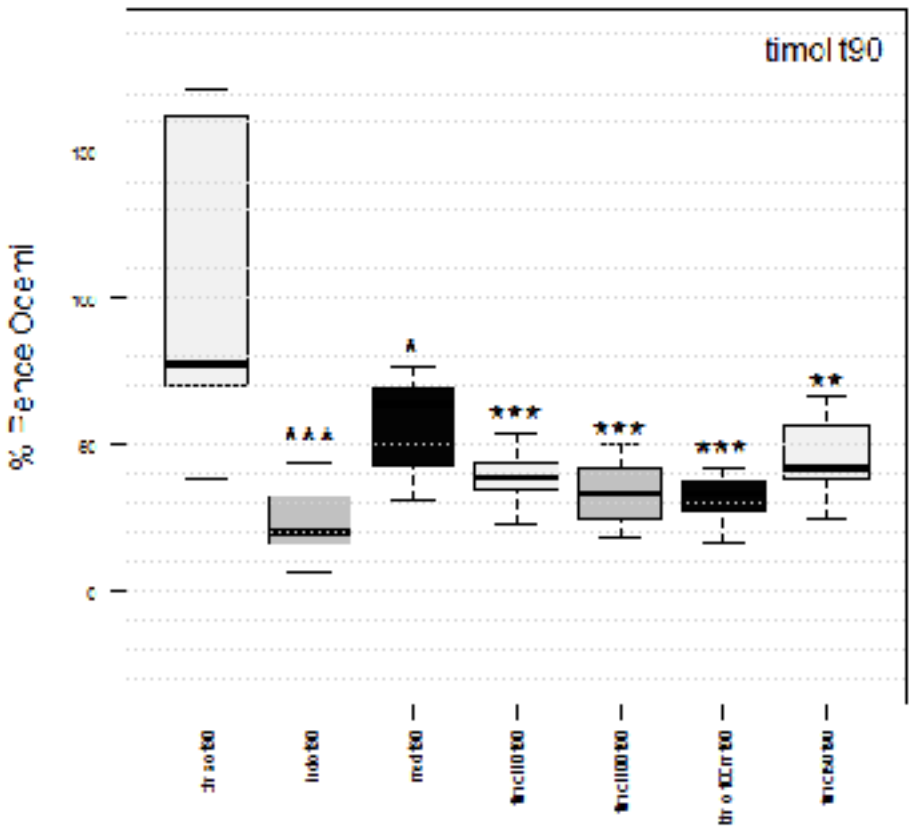
Şekil 60. Timol (100 mg/kg)'iin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



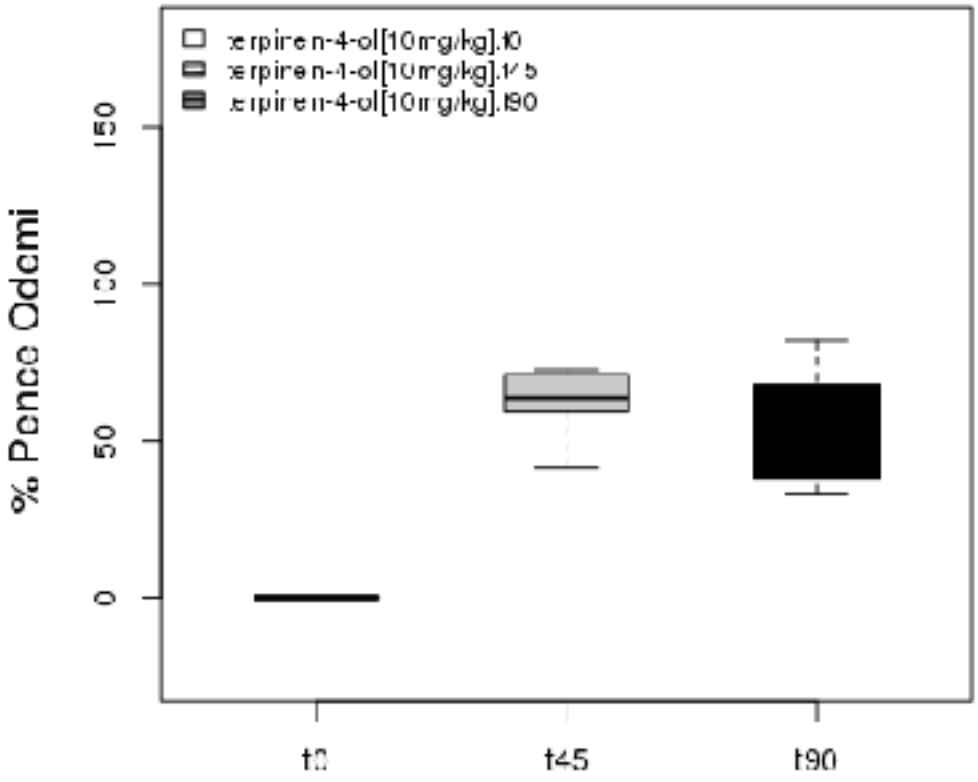
Şekil 61. Rutenyum Kırmızısı Varlığında Timol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



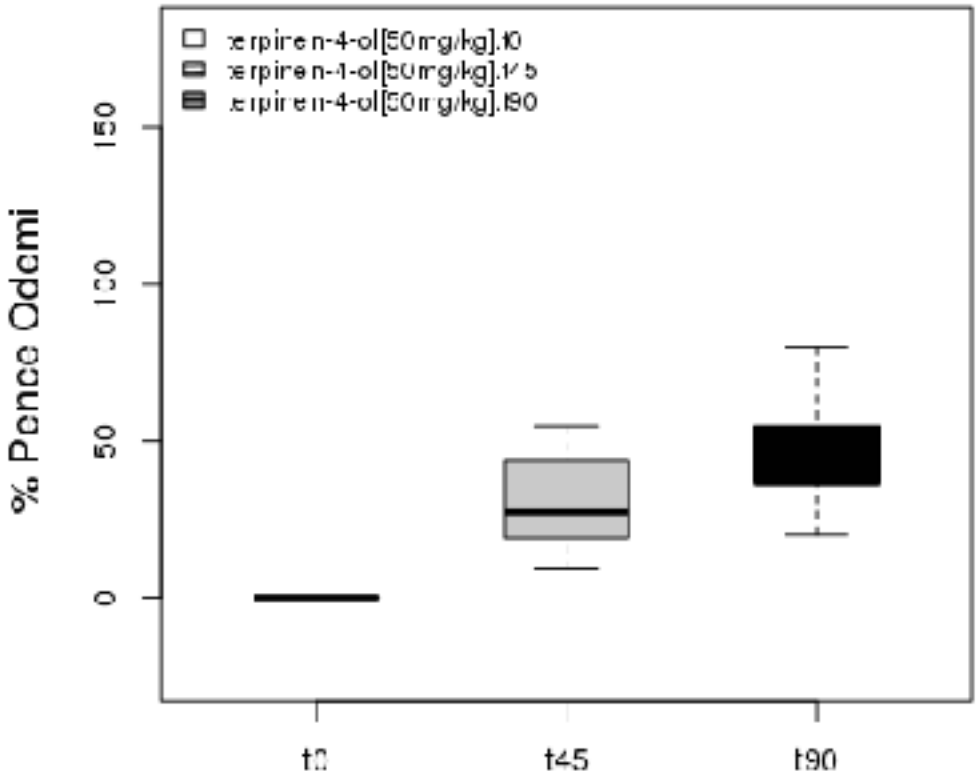
Şekil 62. 10 (timol10.t45), 50 (timol50.t45), 100 (timol100.t45) mg/kg Timol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (timol100rr.t45) mg/kg Timol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



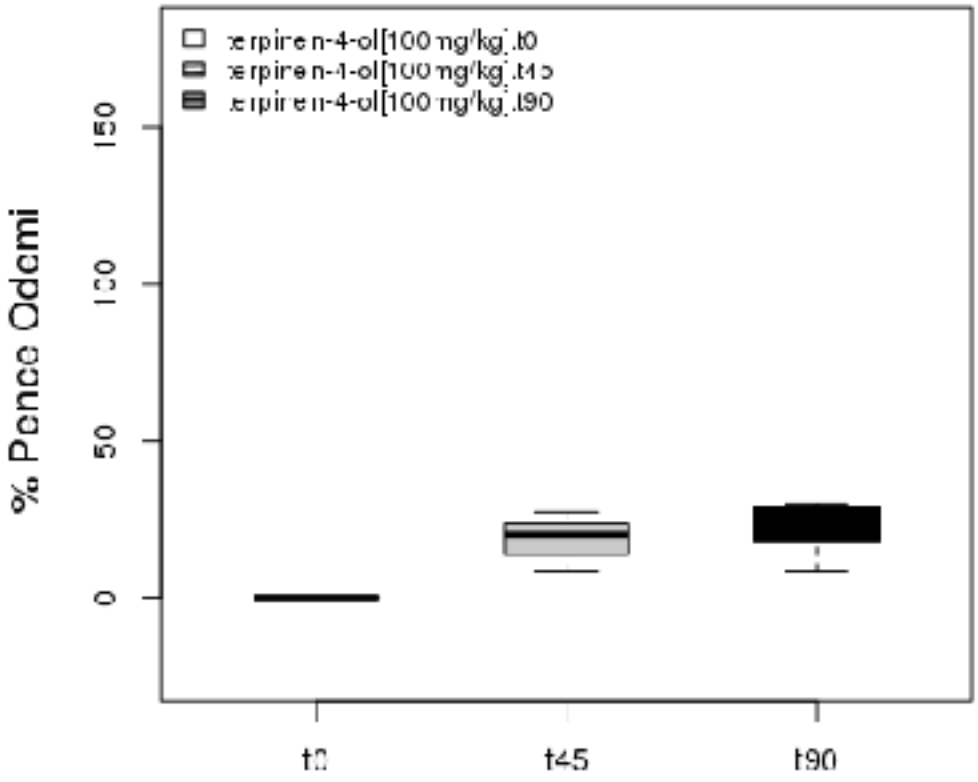
Şekil 63. 10 (timol10.t90), 50 (timol50.t90), 100 (timol100.t90) mg/kg Timol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (timol100rr.t90) mg/kg Timol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



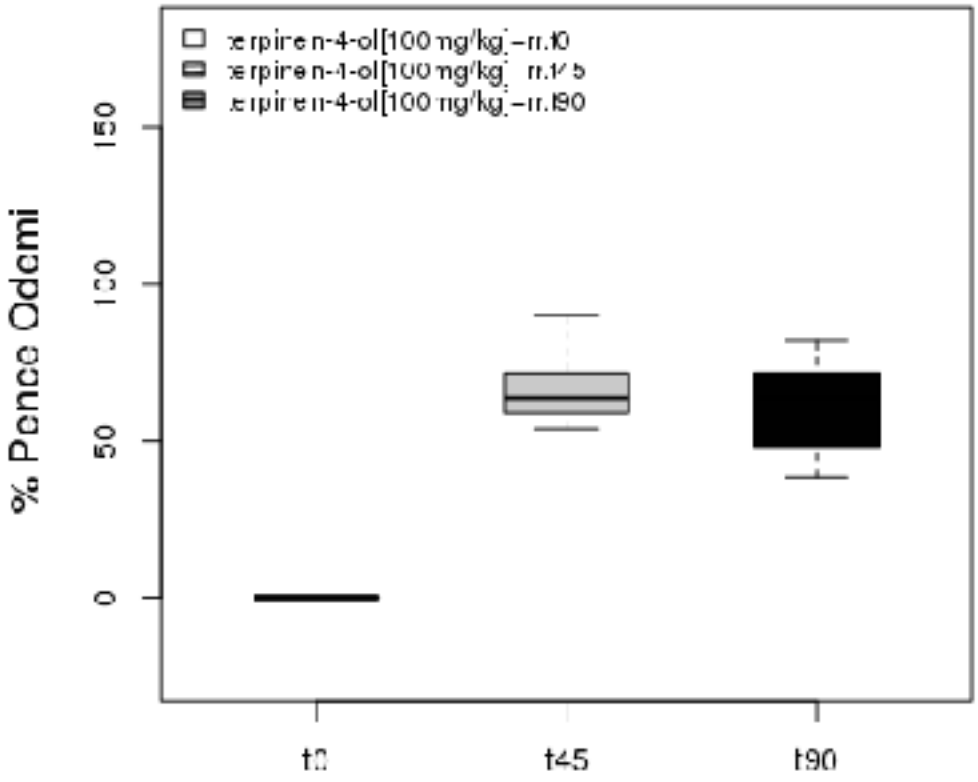
Şekil 64. (+)-Terpinen-4-ol (10 mg/kg) Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



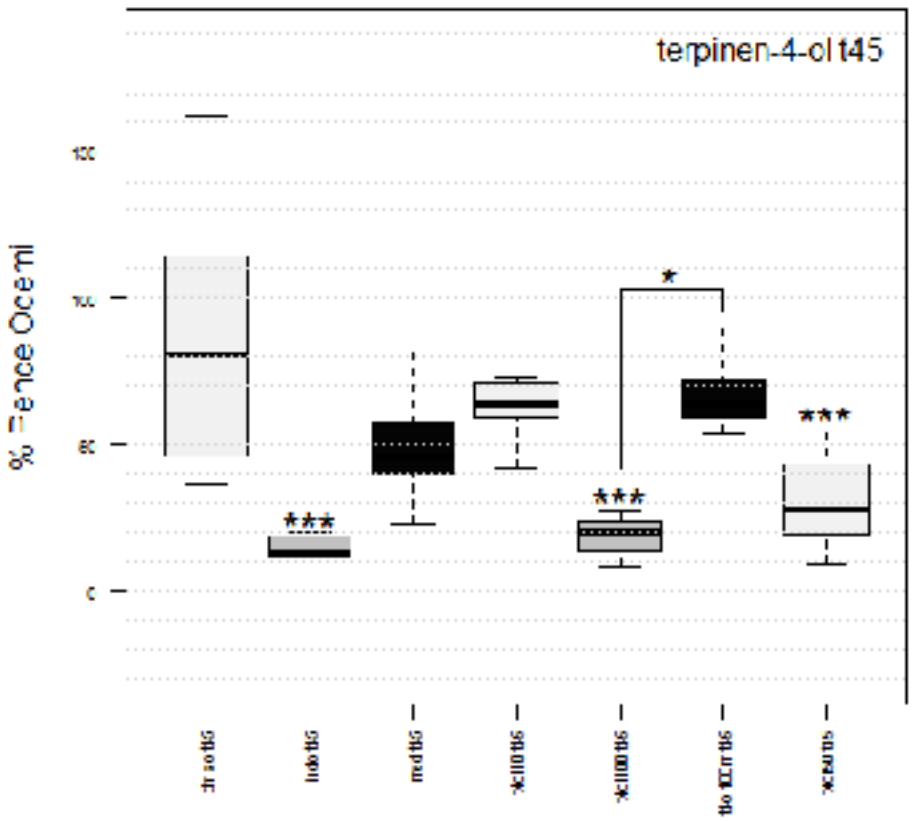
Şekil 65. (+)-Terpinen-4-ol (50 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



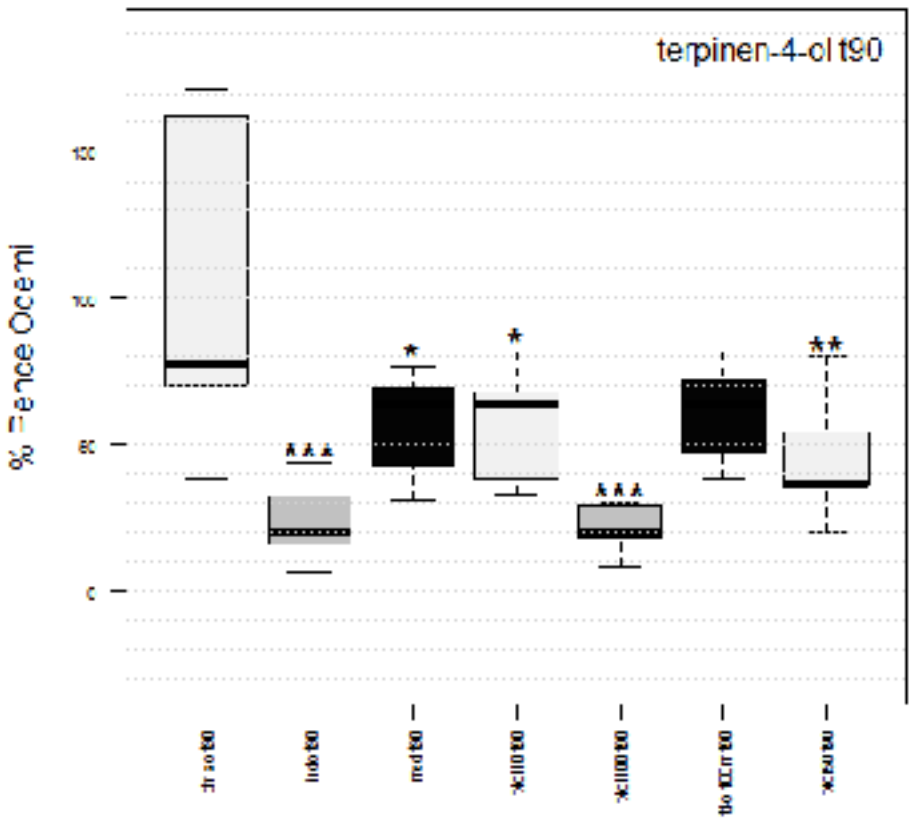
Şekil 66. (+)-Terpinen-4-ol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



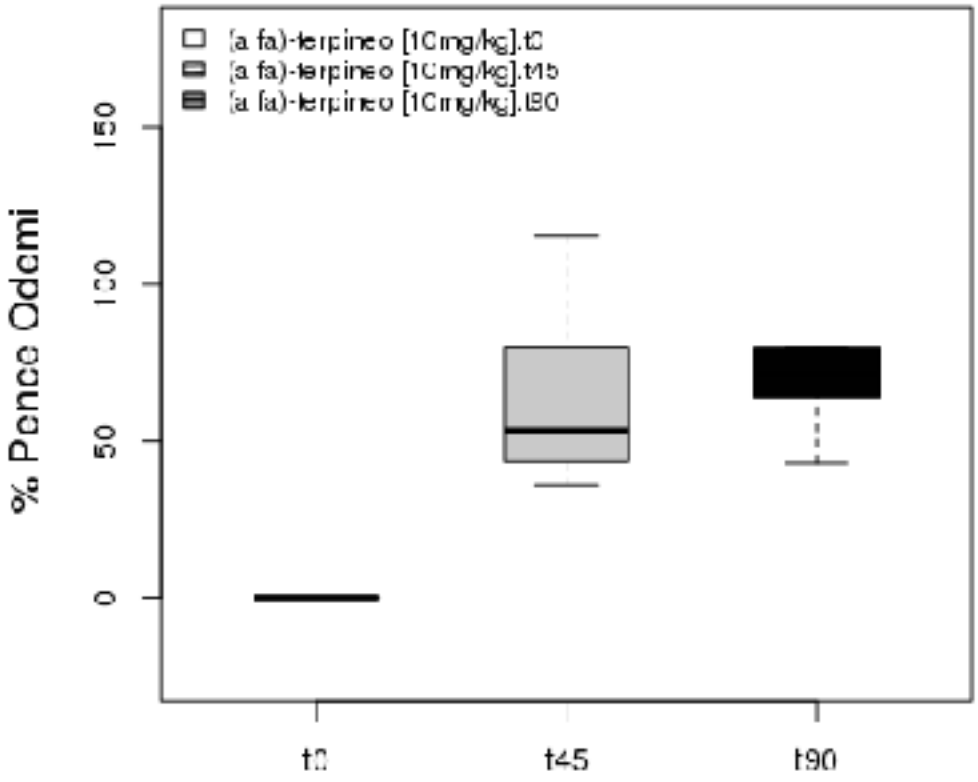
Şekil 67. Rutenyum Kırmızısı Varlığında (+)-Terpinen-4-ol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



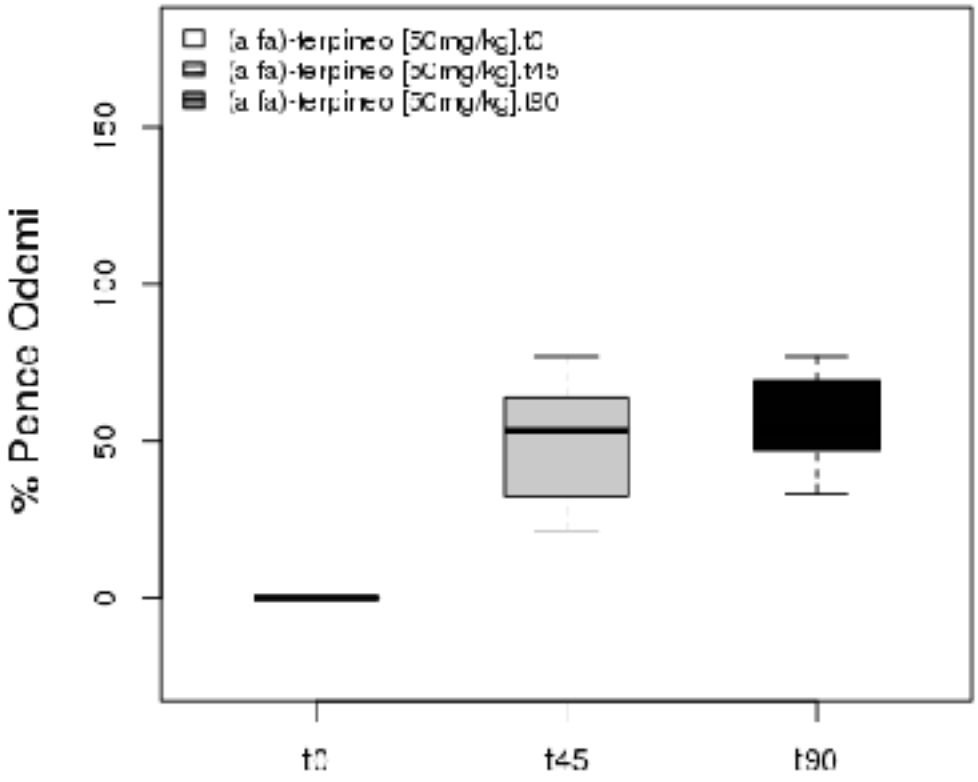
Şekil 68. 10 (t4ol10.t45), 50 (t4ol50.t45), 100 (t4ol100.t45) mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (t4oll00rr.t45) mg/kg Terpinen-4-ol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



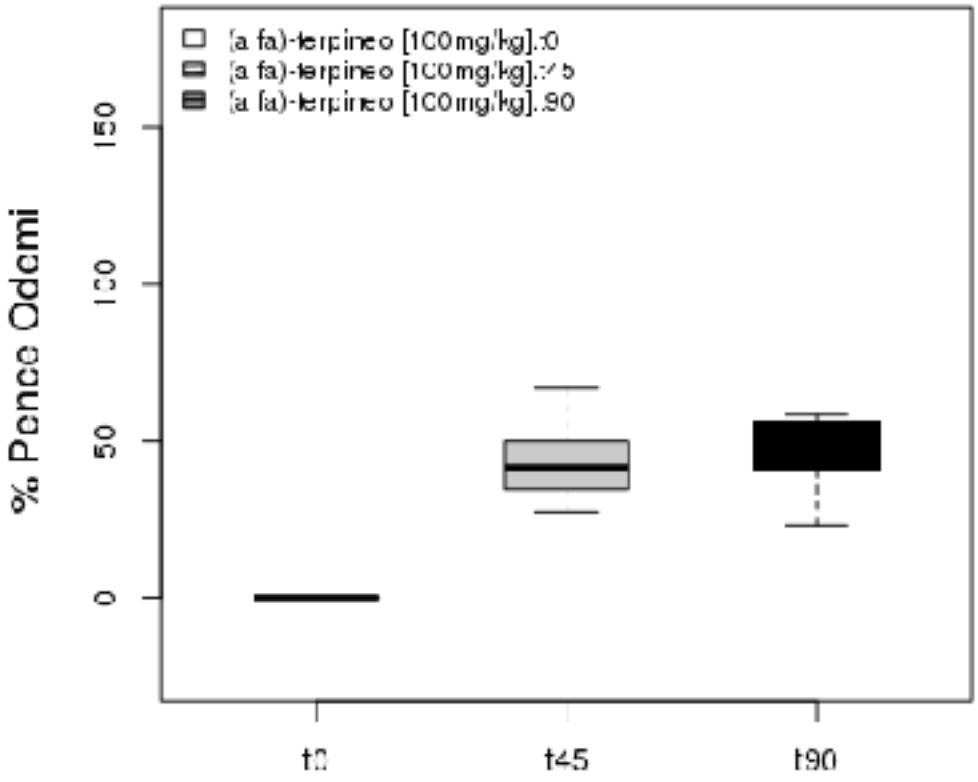
Şekil 69. 10 (t4ol10.t90), 50 (t4ol50.t90), 100 (t4ol100.t90) mg/kg (+)-Terpinen-4-ol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (t4ol100rr.t90) mg/kg Terpinen-4-ol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



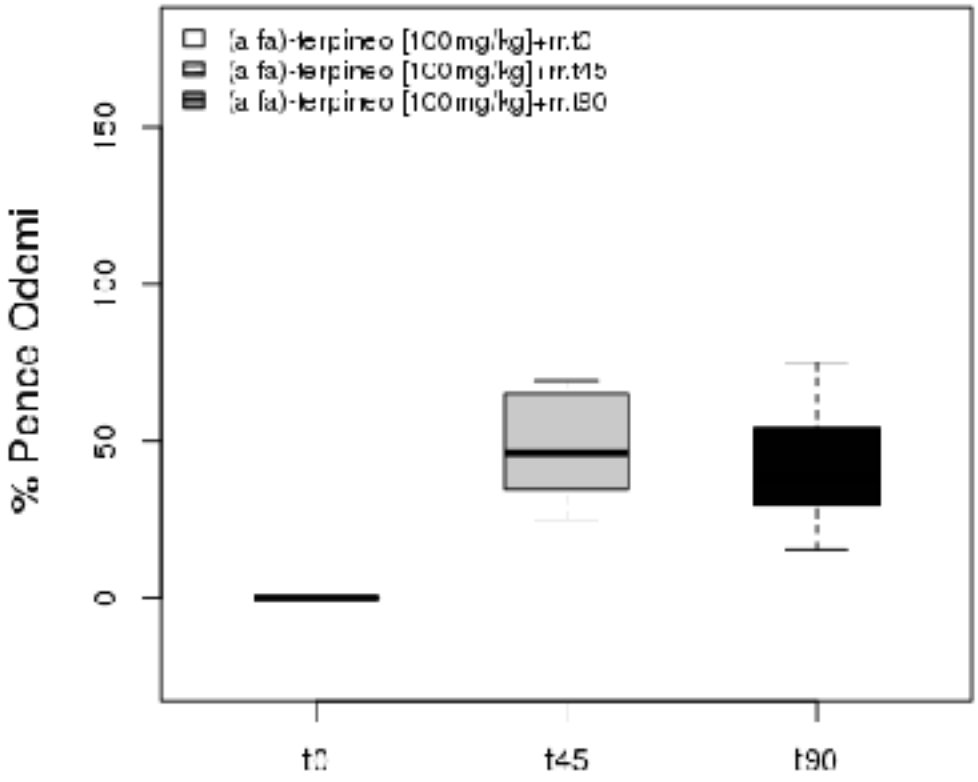
Şekil 70. (+)-α-Terpineol (10 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



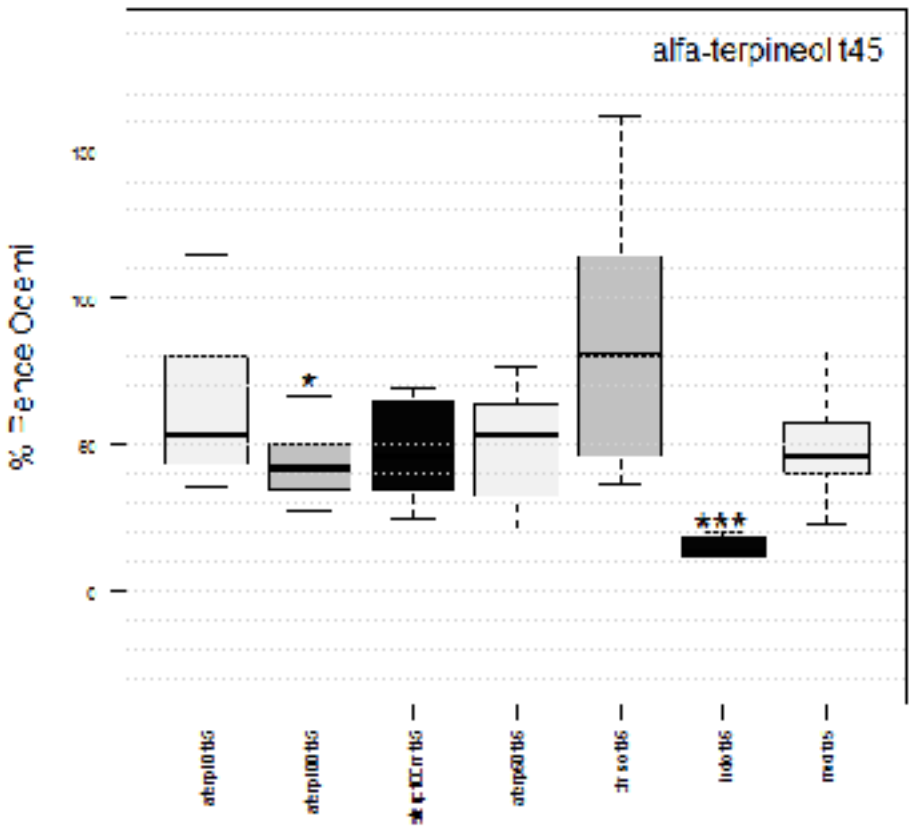
Şekil 71. (+)-α-Terpineol (50 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



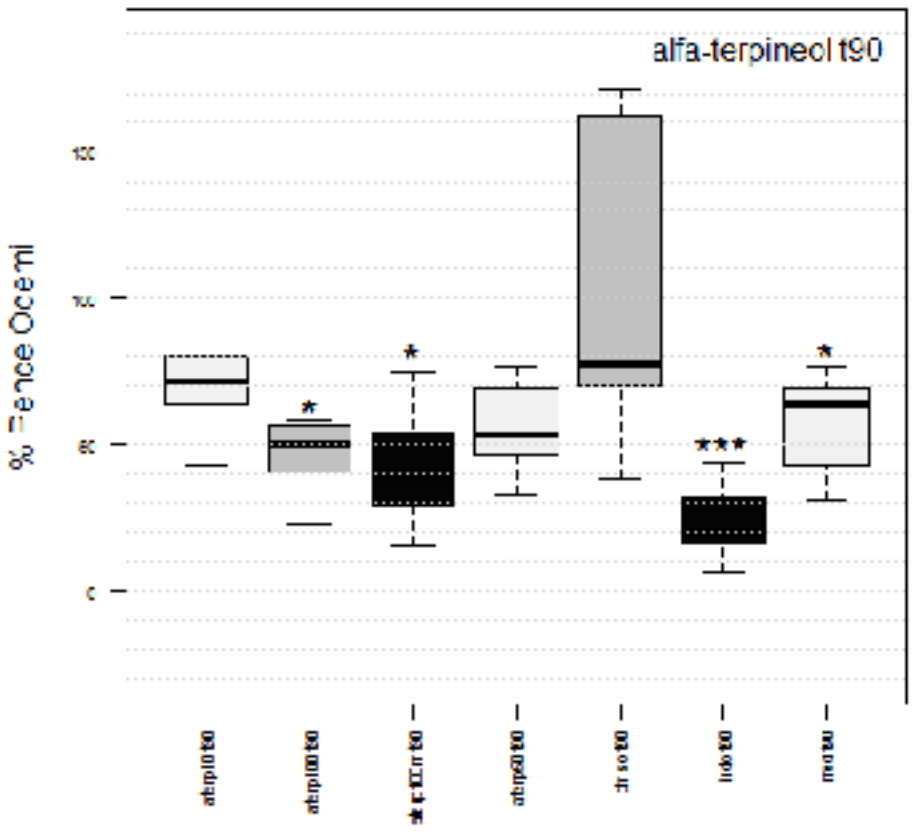
Şekil 72. (+)-α-Terpineol (100 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



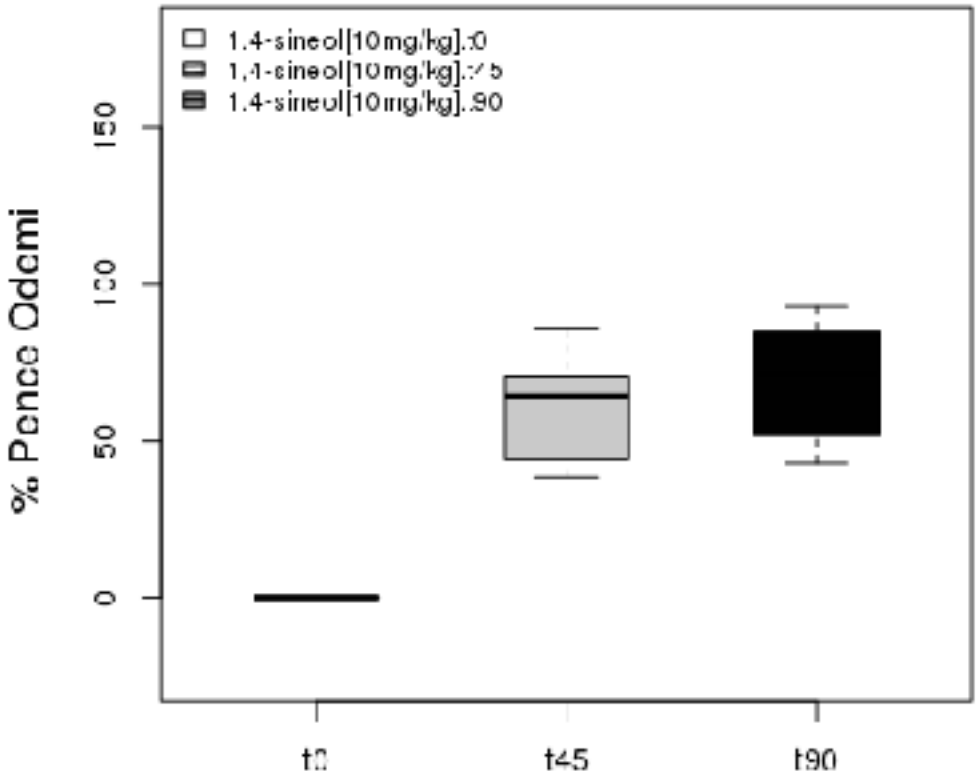
Şekil 73. Rutenyum Kırmızısı Varlığında (+)-α-Terpineol (100 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



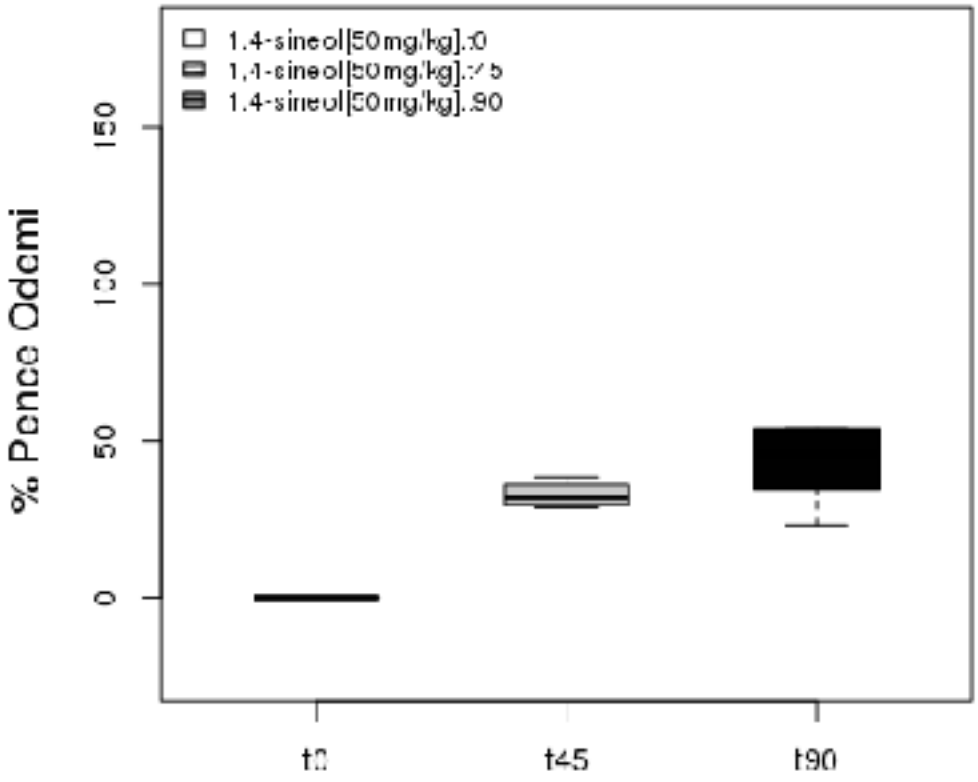
Şekil 74. 10 (aterp10.t45), 50 (aterp50.t45), 100 (aterp100.t45) mg/kg (+)-α-Terpineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (aterp100rr.t45) mg/kg (+)-α-Terpineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



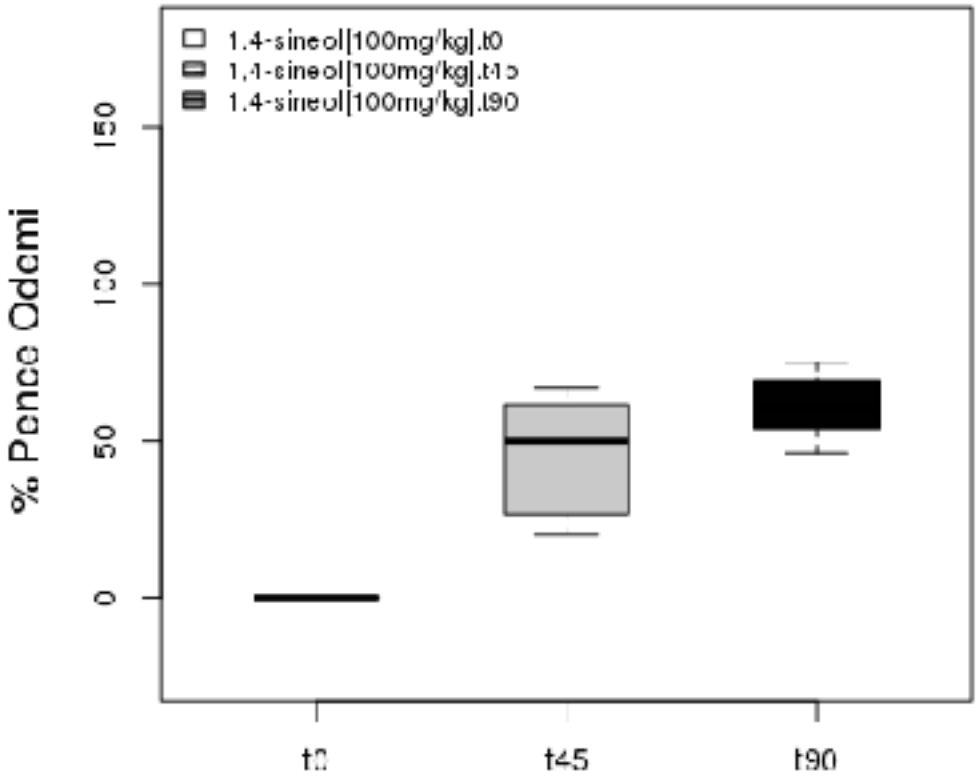
Şekil 75. 10 (aterp10.t90), 50 (aterp50.t90), 100 (aterp100.t90) mg/kg (+)-α -Terpineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (aterp100rr.t90) mg/kg (+)-α-Terpineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



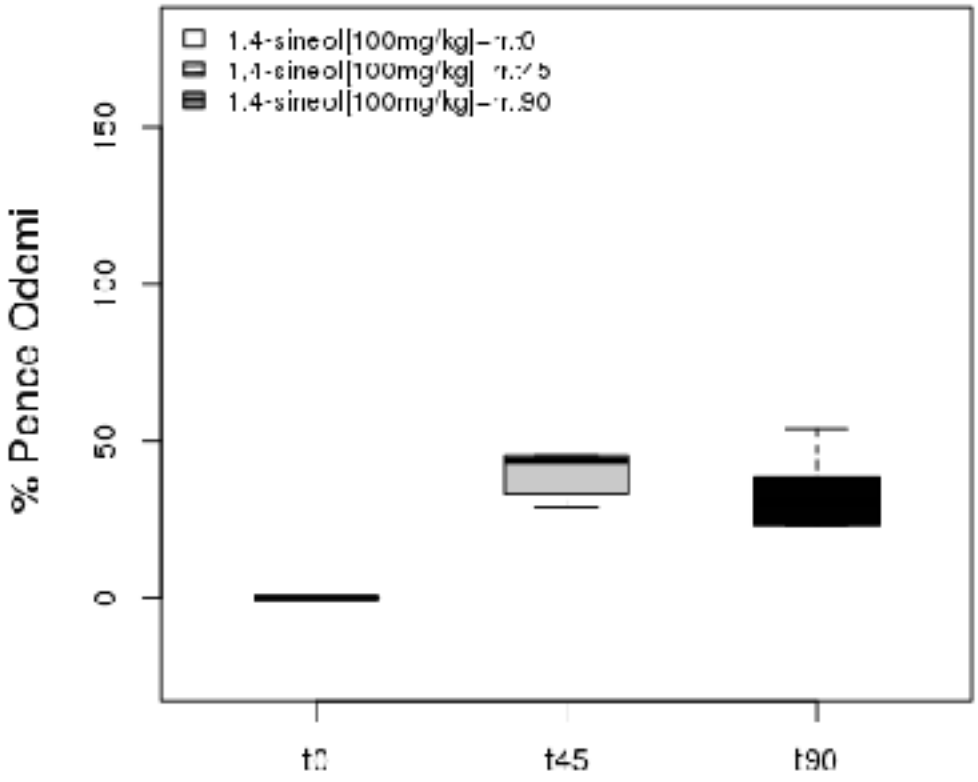
Şekil 76. 1,4-Sineol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



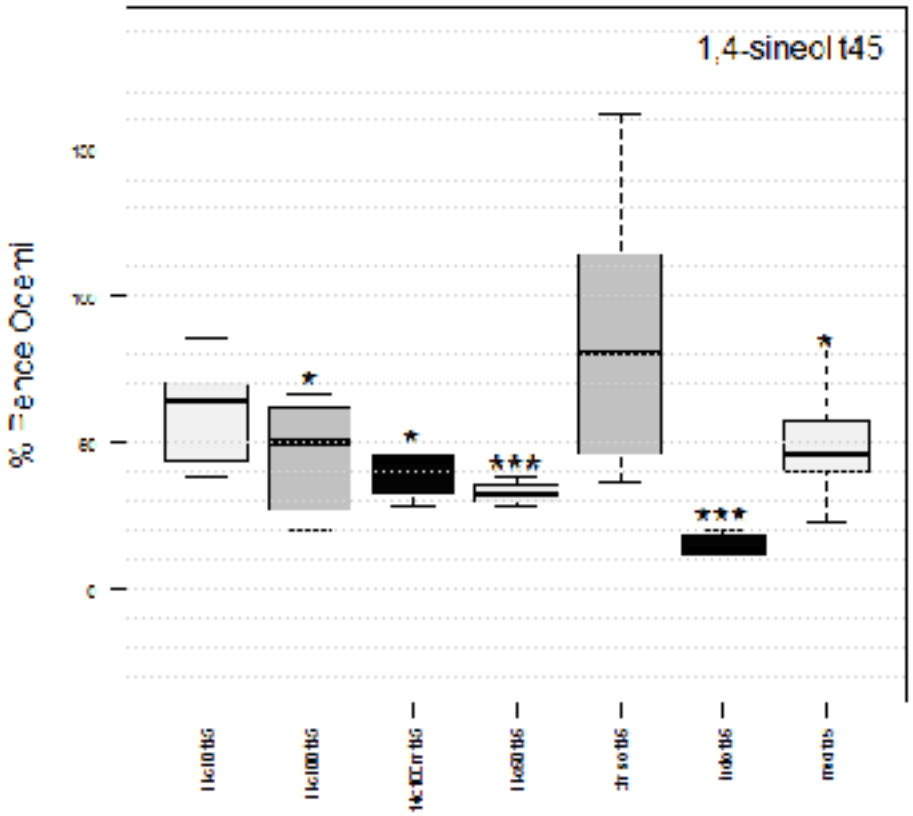
Şekil 77. 1,4 Sineol'ün (50 mg/kg) Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



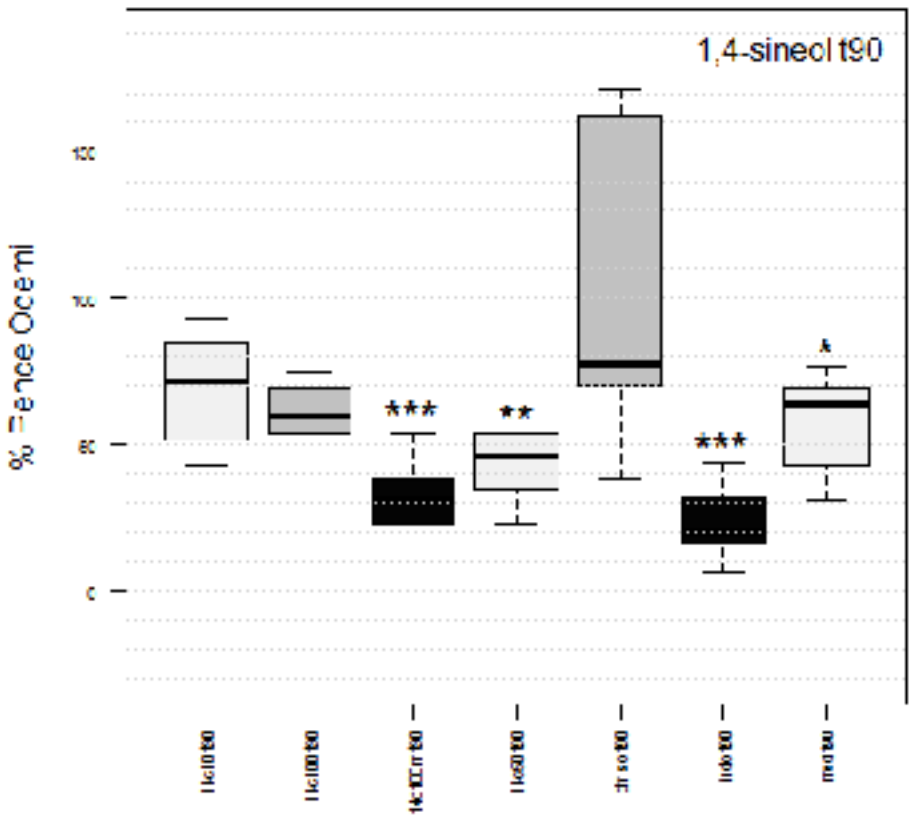
Şekil 78. 1,4-Sineol (100 mg/kg)'iin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



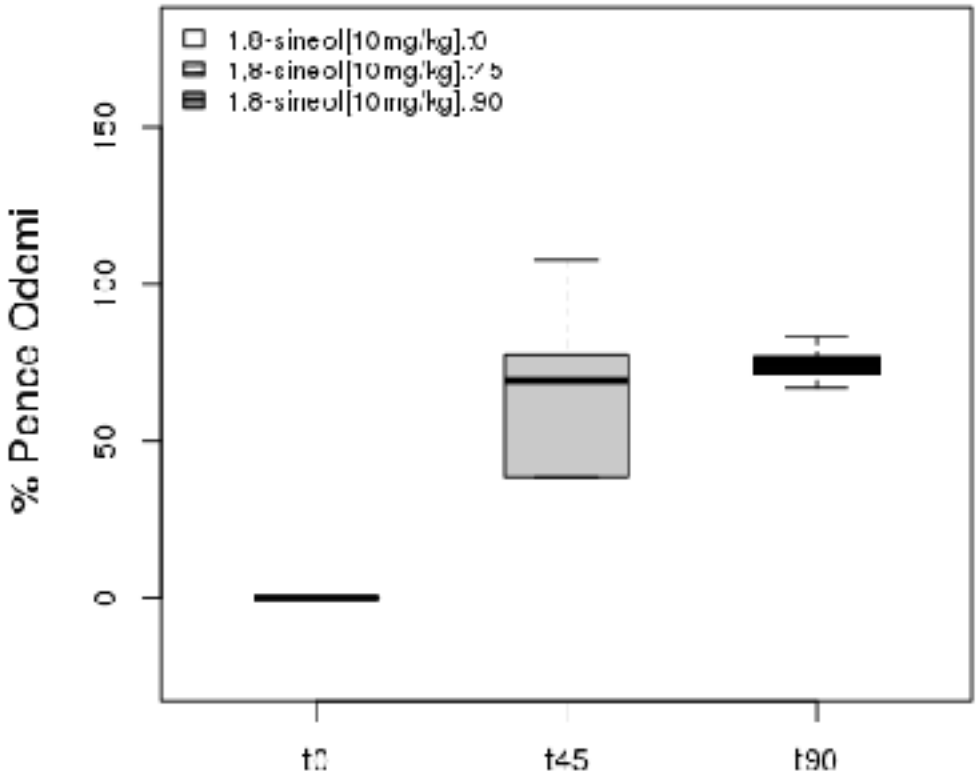
Şekil 79. Rutenyum Kırmızısı Varlığında 1,4-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



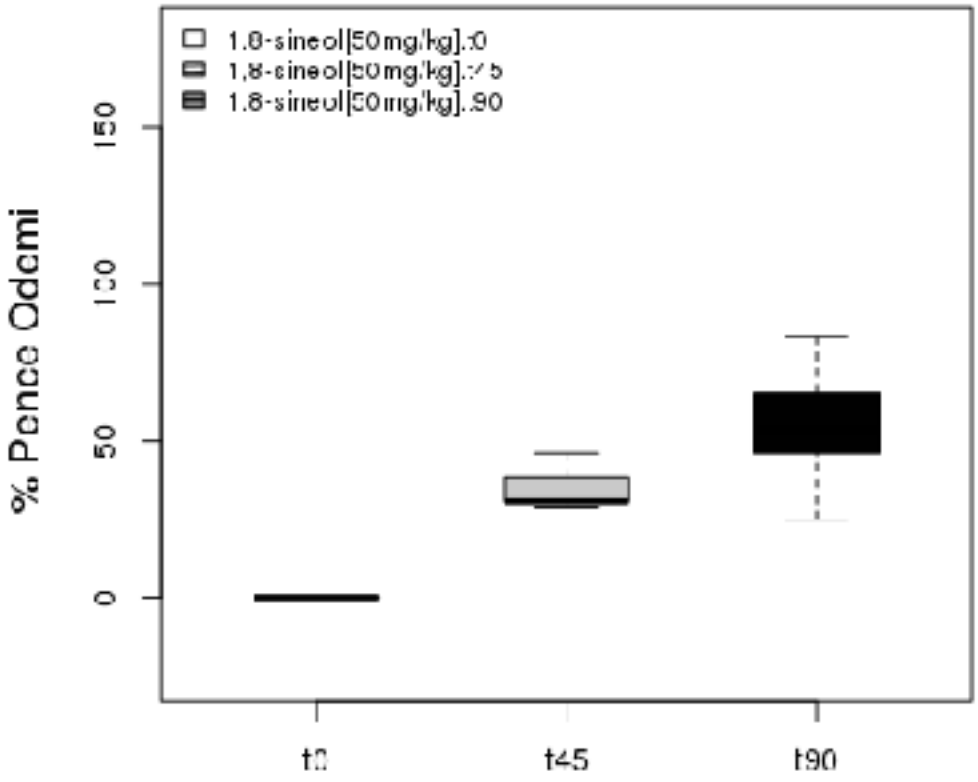
Şekil 80. 10 (14c10.t45), 50 (14c50.t45), 100 (14c100.t45) mg/kg 1,4-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (14c100rr.t45) mg/kg 1,4-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



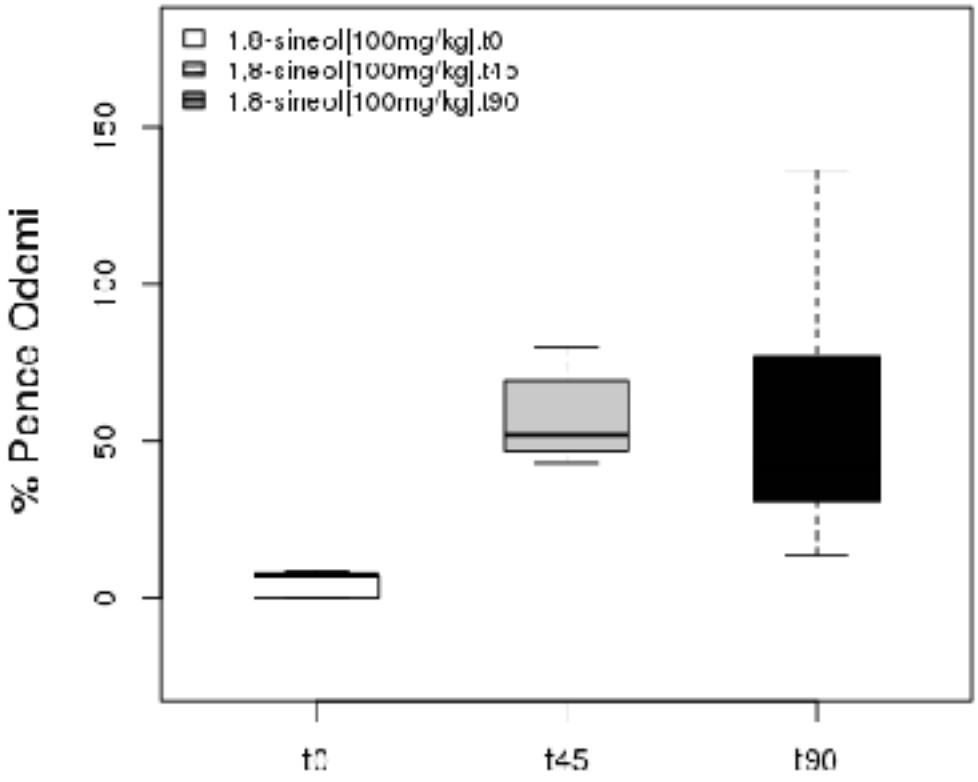
Şekil 81. 10 (14c10.t90), 50 (14c50.t90), 100 (14c100.t90) mg/kg 1,4-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (14c100rr.t90) mg/kg 1,4-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



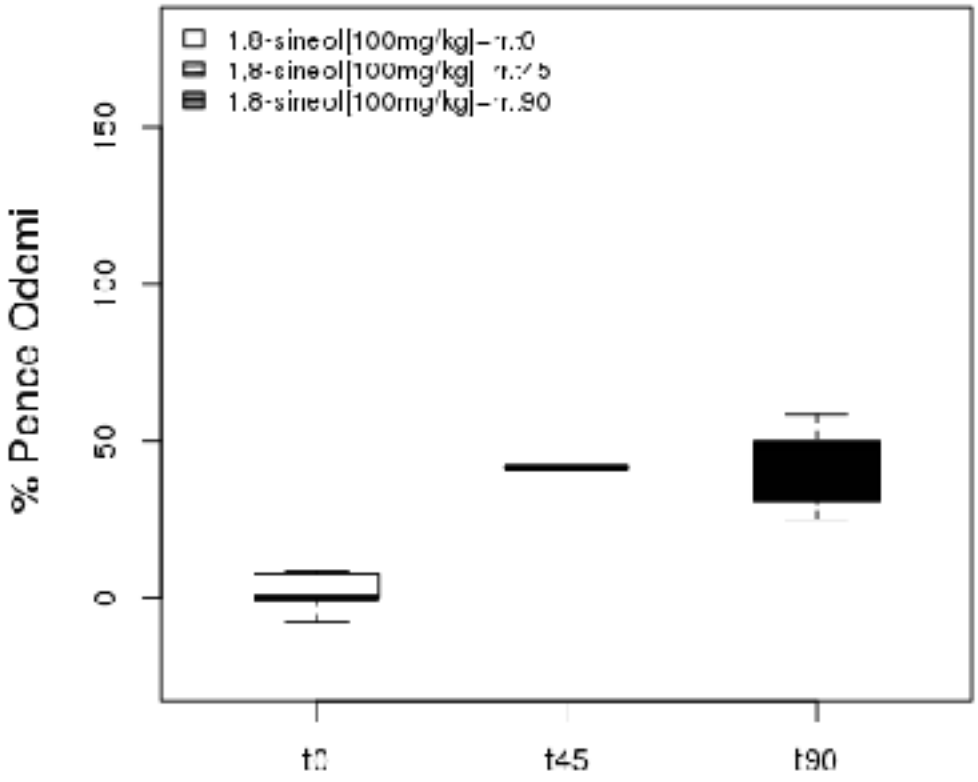
Şekil 82. 1,8 Sineol (l0 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



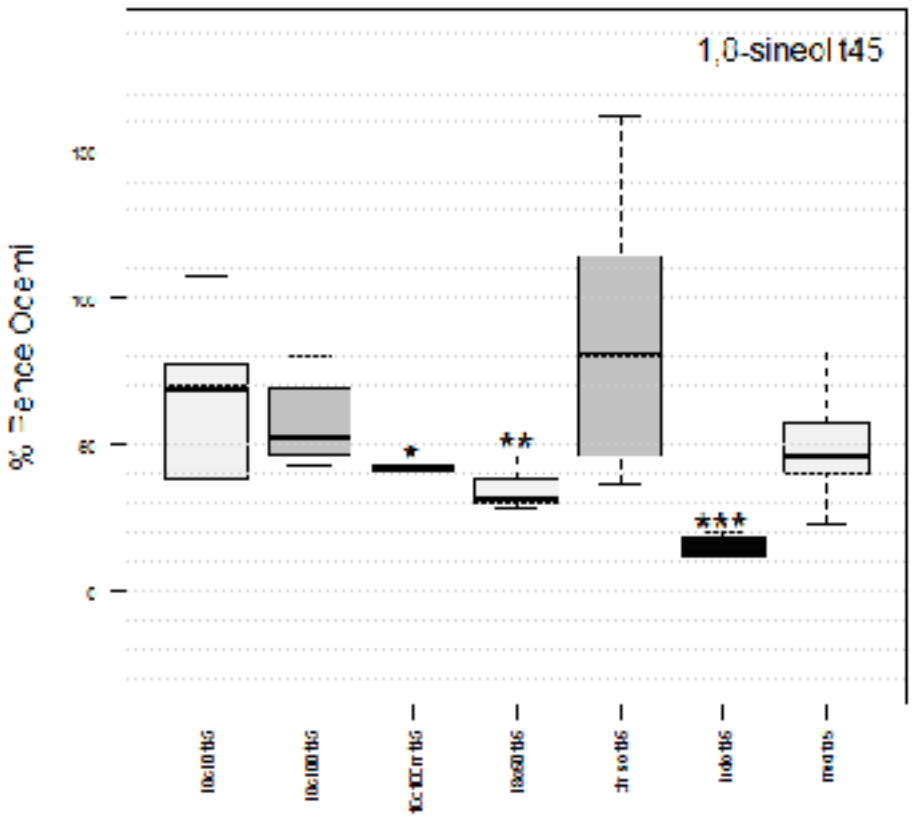
Şekil 83. 1,8-Sineol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



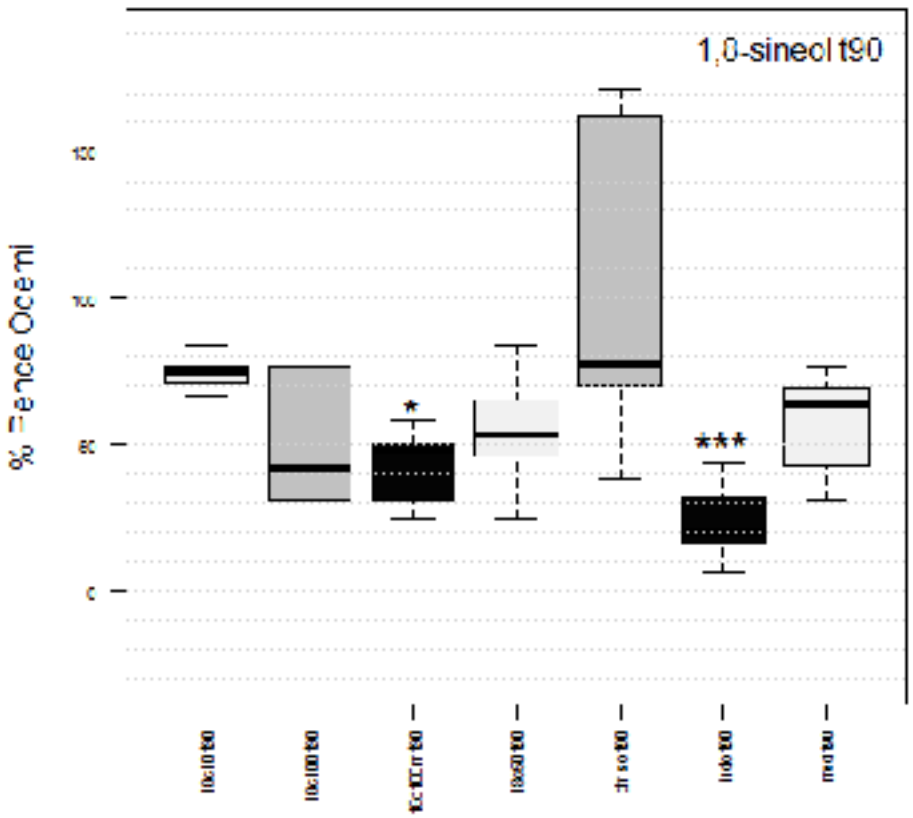
Şekil 84. 1,8-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



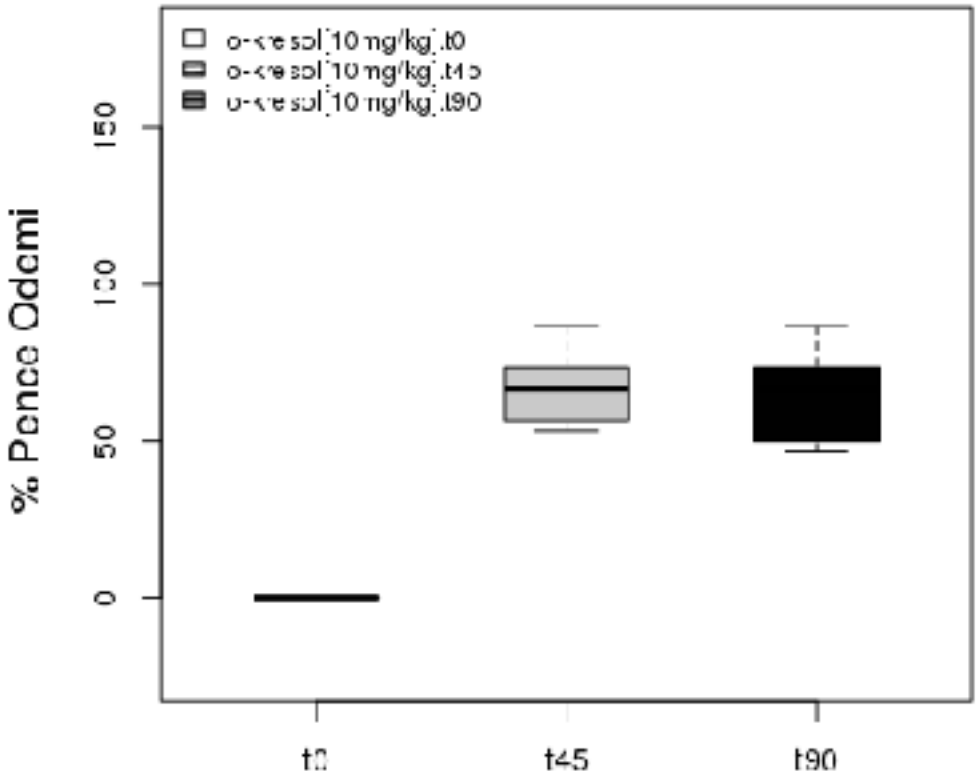
Şekil 85. Rutenyum Kırmızısı Varlığında 1,8-Sineol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



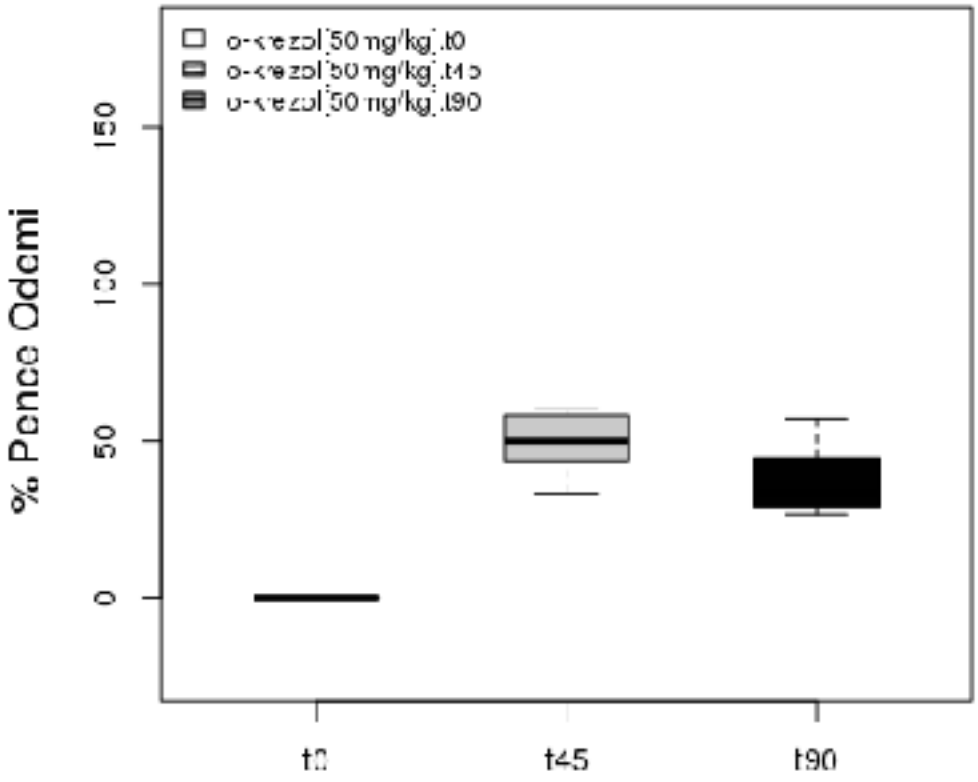
Şekil 86. 10 (18c10.t45), 50 (18c50.t45), 100 (18c100.t45) mg/kg 1,8-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (18c100rr.t45) mg/kg 1,8-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



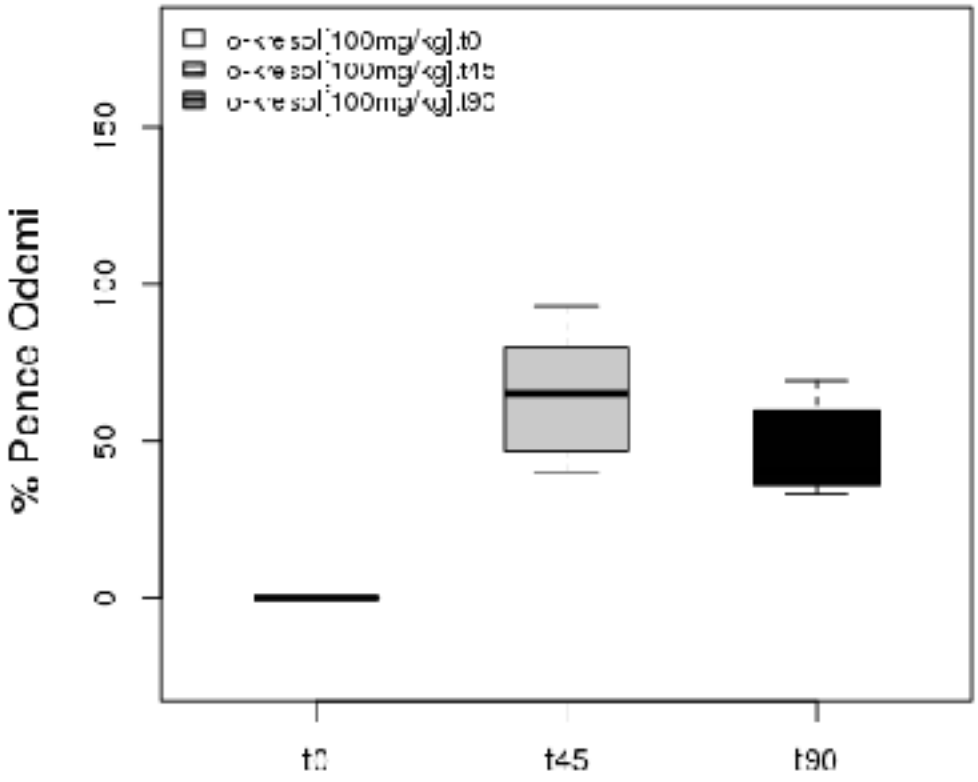
Şekil 87. 10 (18c10.t90), 50 (18c50 t90), 100 (18c100 t90) mg/kg 1,8-Sineol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (18c100rr t90) mg/kg 1,8-Sineol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



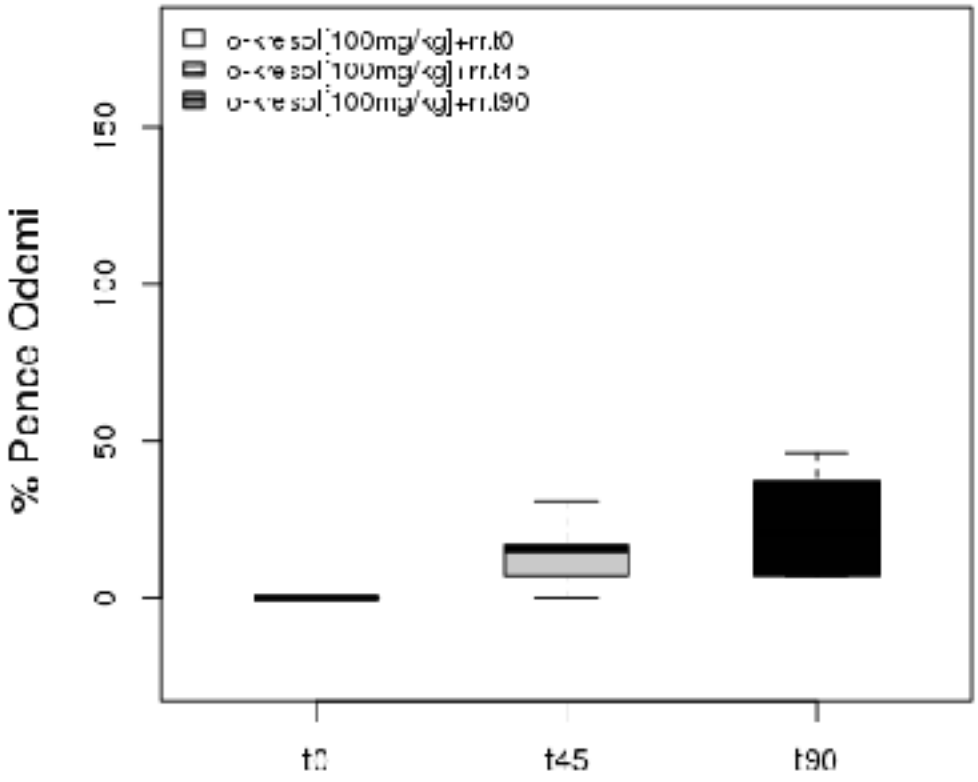
Şekil 88. o-Krezol (10 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



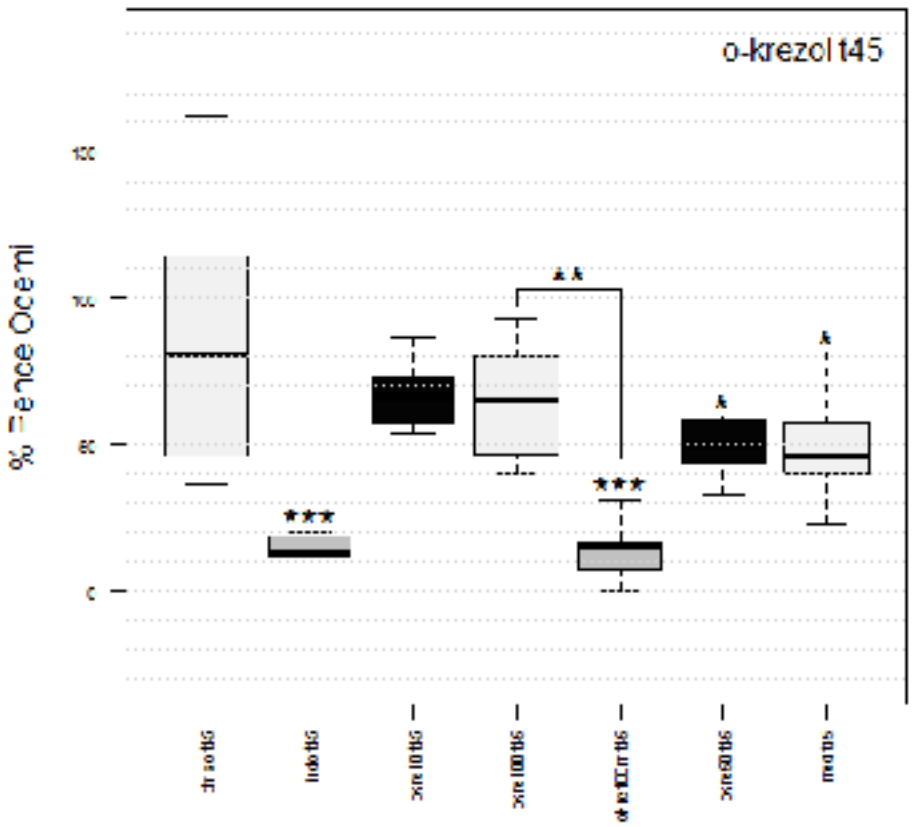
Şekil 89. o-Krezol (50 mg/kg)'in Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



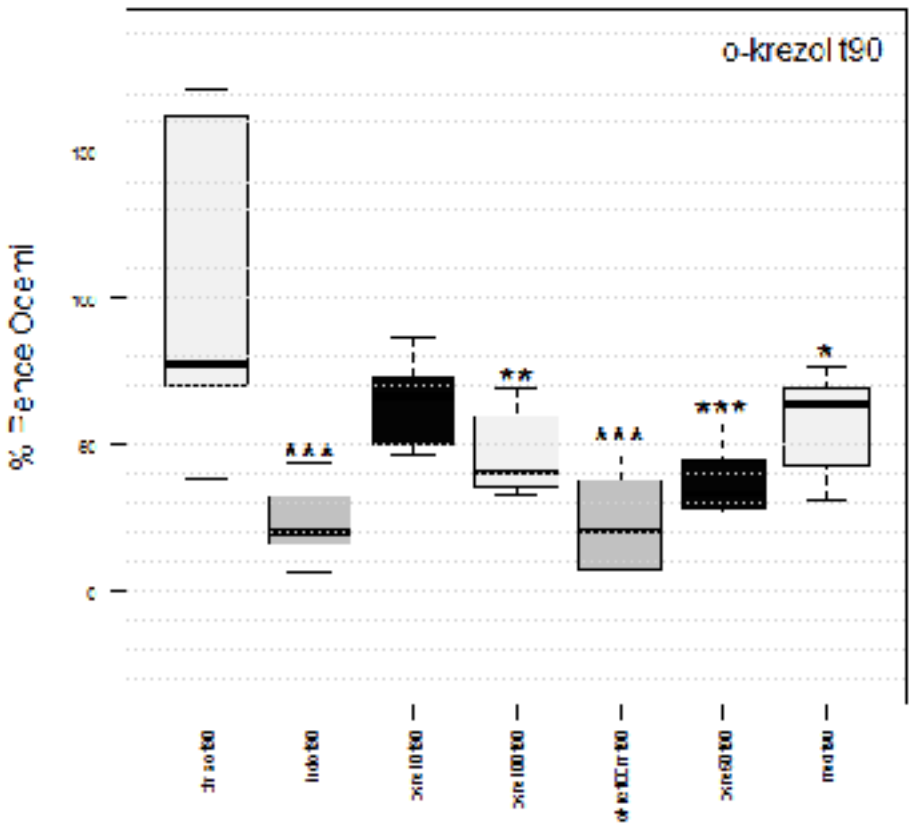
Şekil 90. o-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



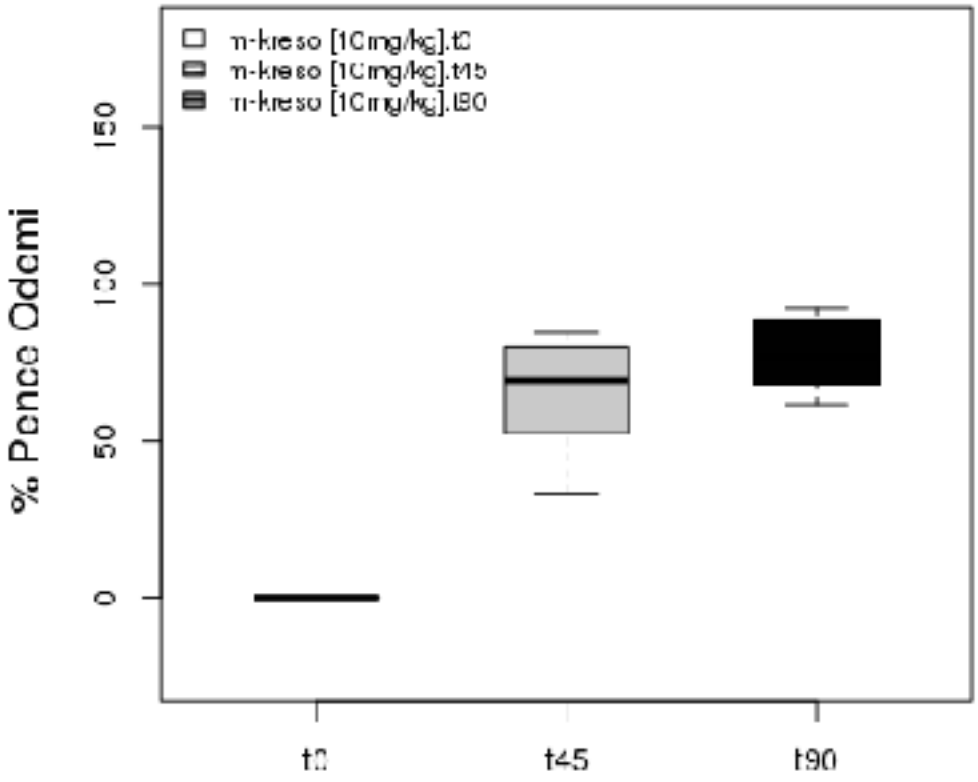
Şekil 91. Rutenyum Kırmızısı Varlığında o-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



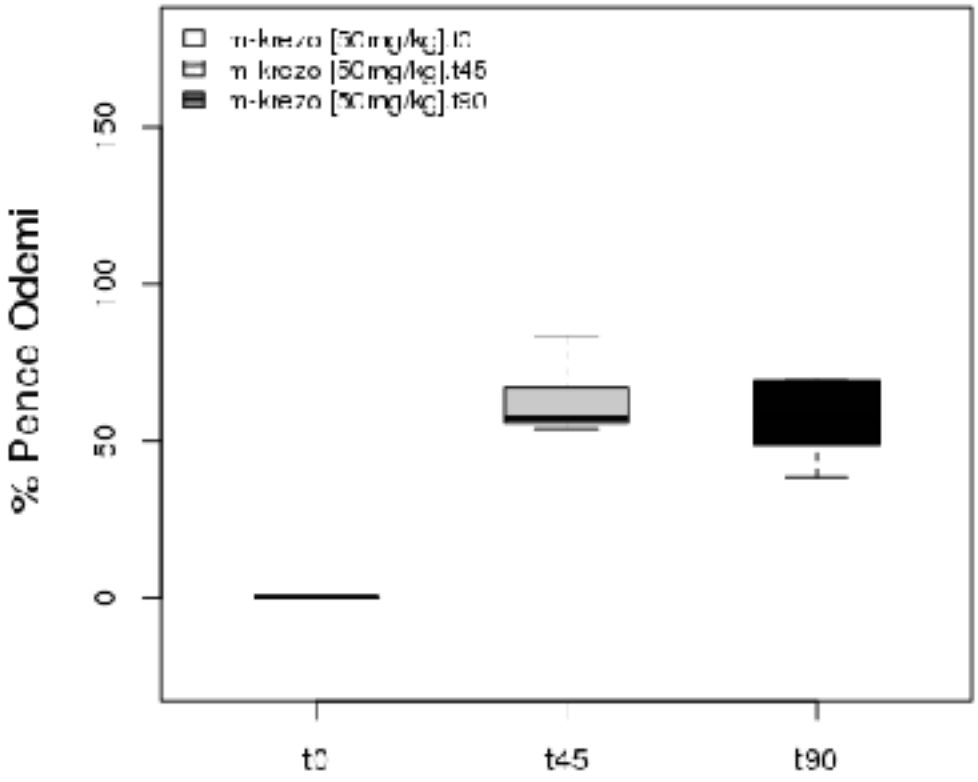
Şekil 92. 10 (okre10.t45), 50 (okre50.t45), 100 (okre100.t45) mg/kg o-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (okre100rr.t45) mg/kg o-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



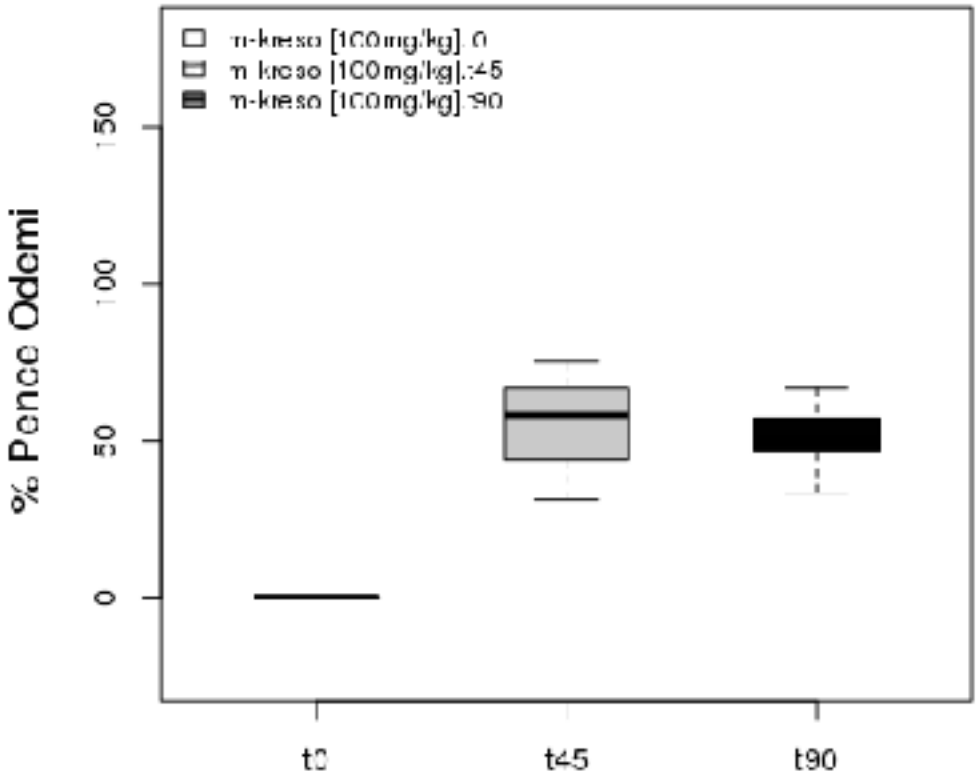
Şekil 93. 10 (okre10.t90), 50 (okre50.t90), 100 (okre100.t90) mg/kg o-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (okre100r.t90r) mg/kg o-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



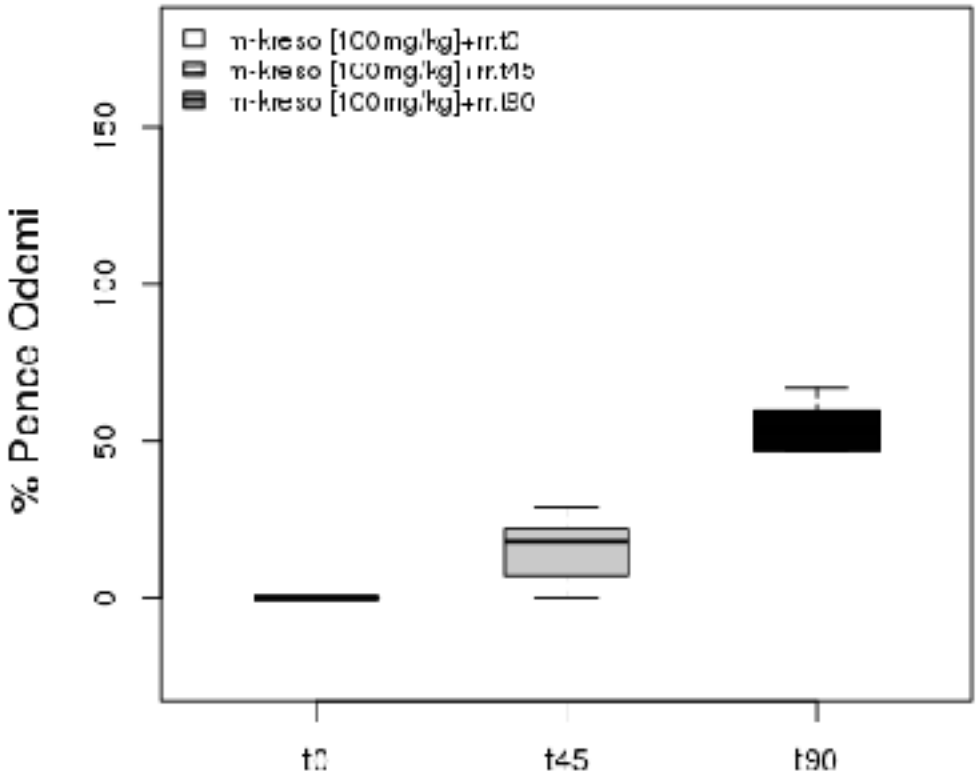
Şekil 94. m-Krezol (10 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



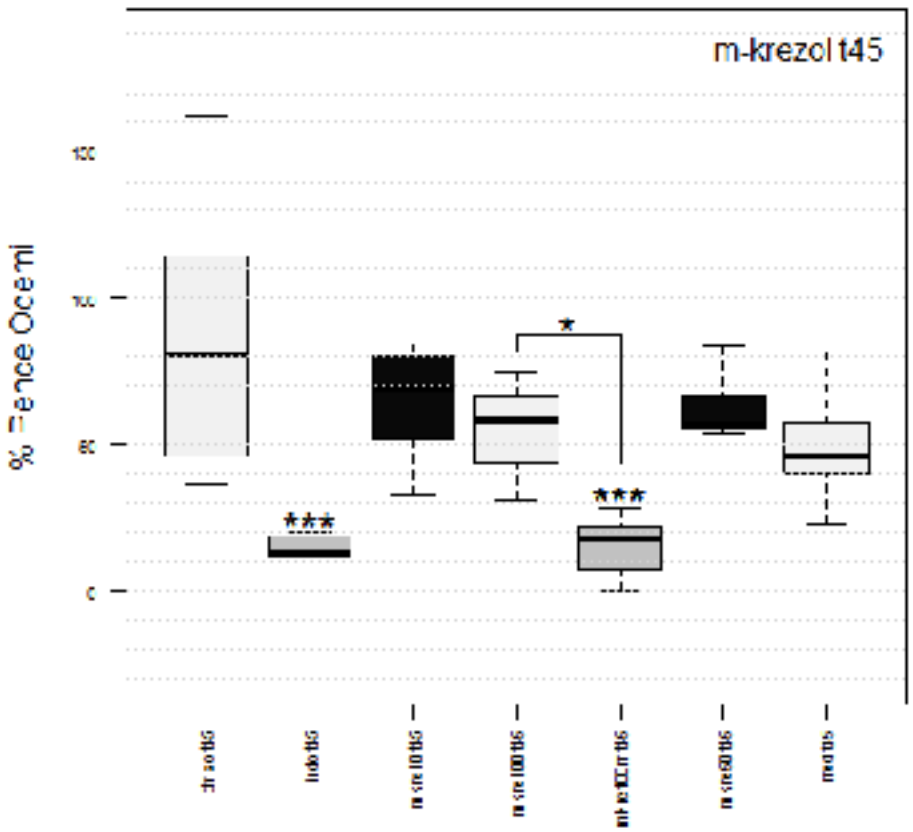
Şekil 95. m-Krezol (50 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



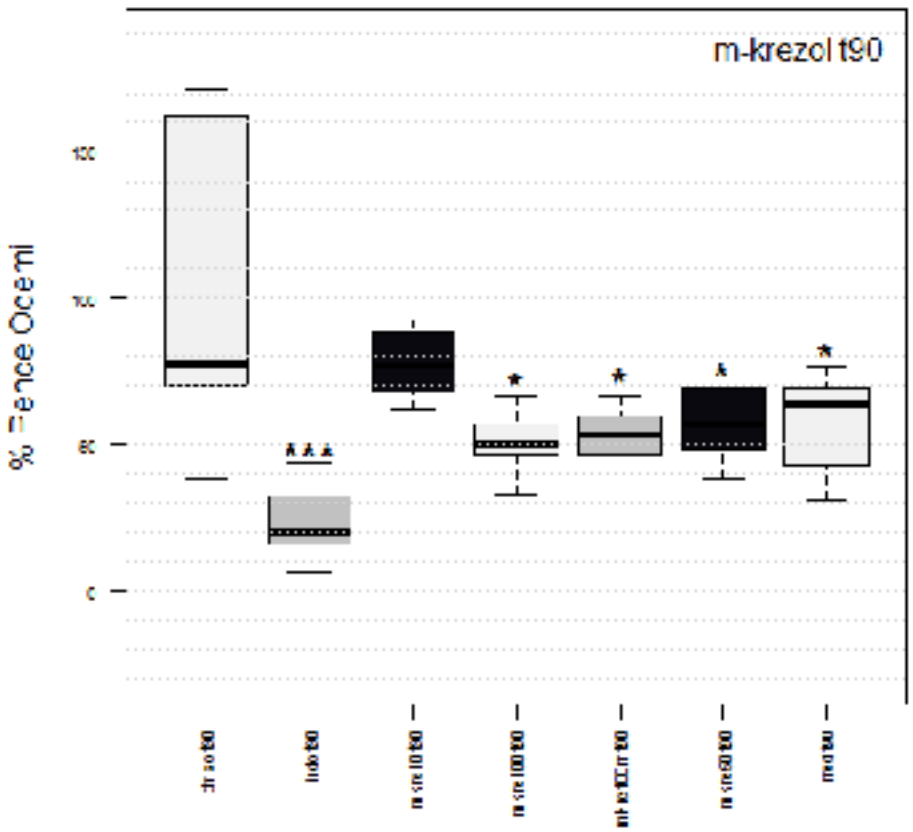
Şekil 96. m-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



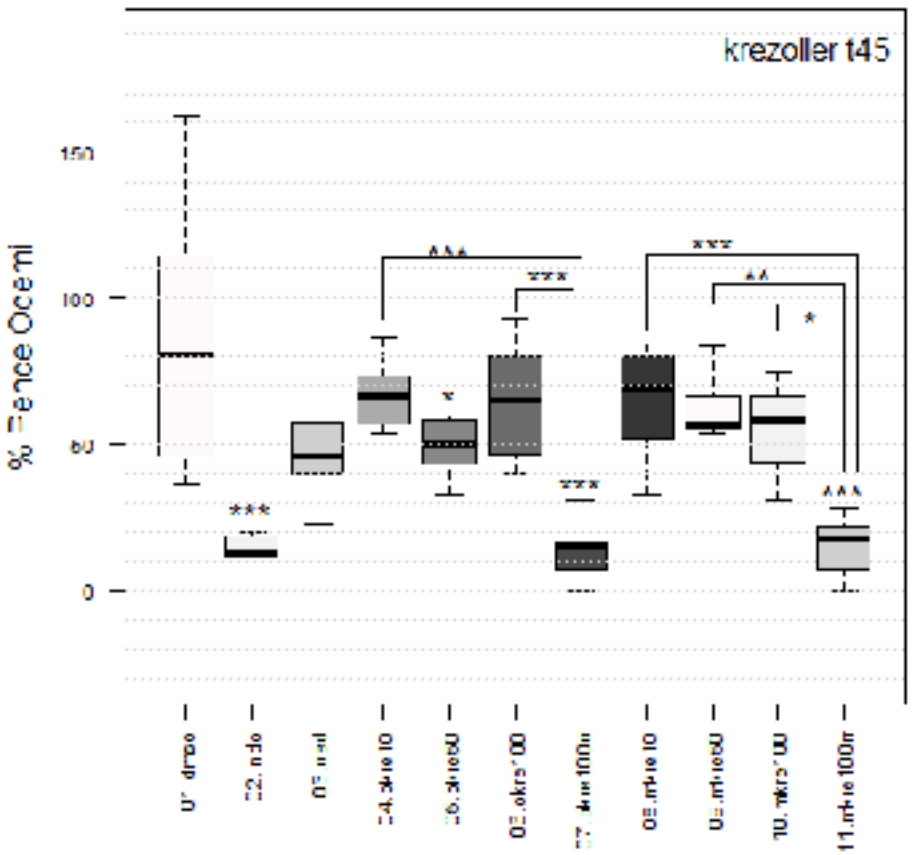
Şekil 97. Rutenyum Kırmızısı Varlığında m-Krezol (100 mg/kg)'ün Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0 (t0), 45 (t45) ve 90. (t90) Dakikalardaki Etkisi, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



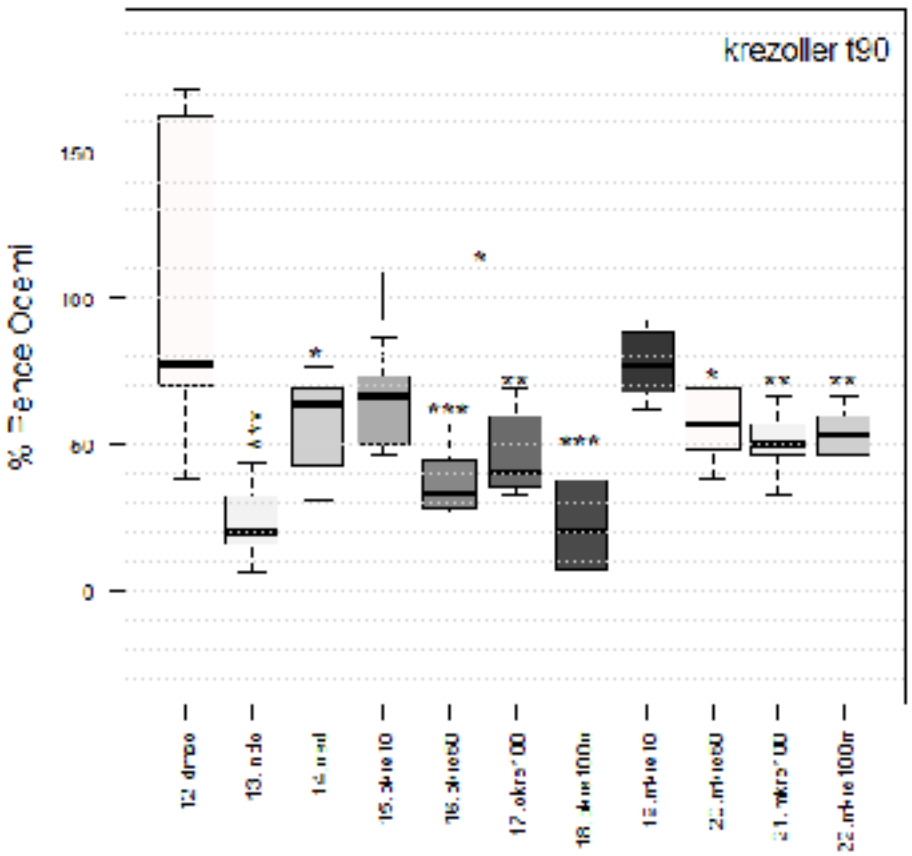
Şekil 98. 10 (mkre10.t45), 50 (mkre50.t45), 100 (mkre100.t45) mg/kg m-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (mkre100rr.t45) mg/kg m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



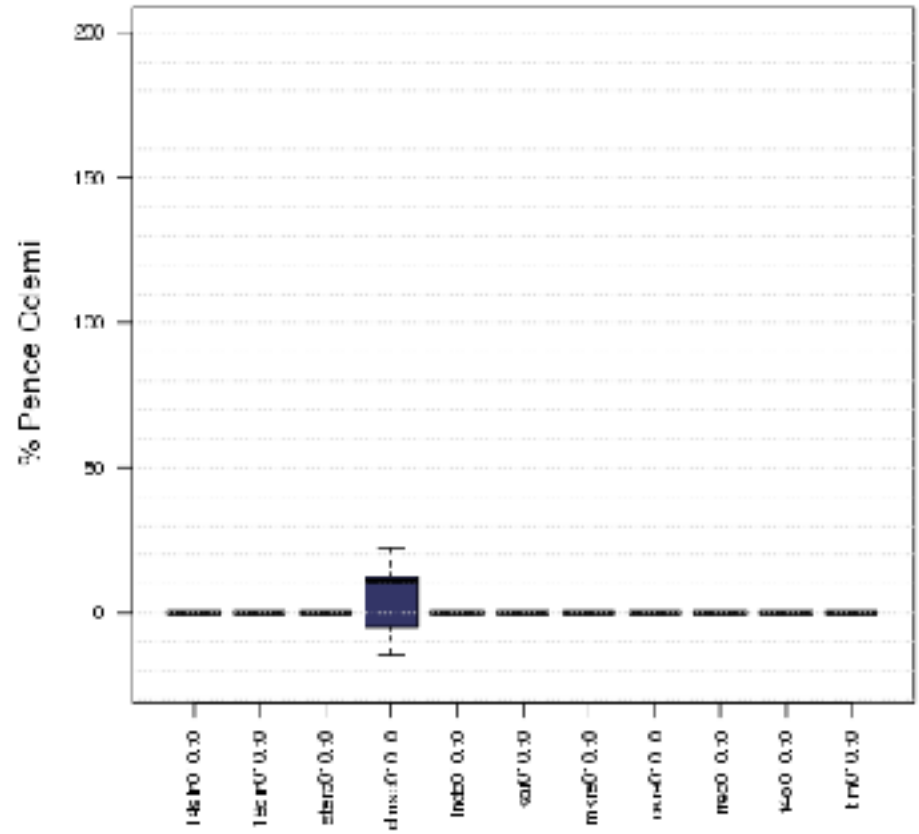
Şekil 99. 10 (mkre10.t90), 50 (mkre50.t90), 100 (mkre100.t90) mg/kg m-Krezol, ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (mkre100rr.t90) mg/kg m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



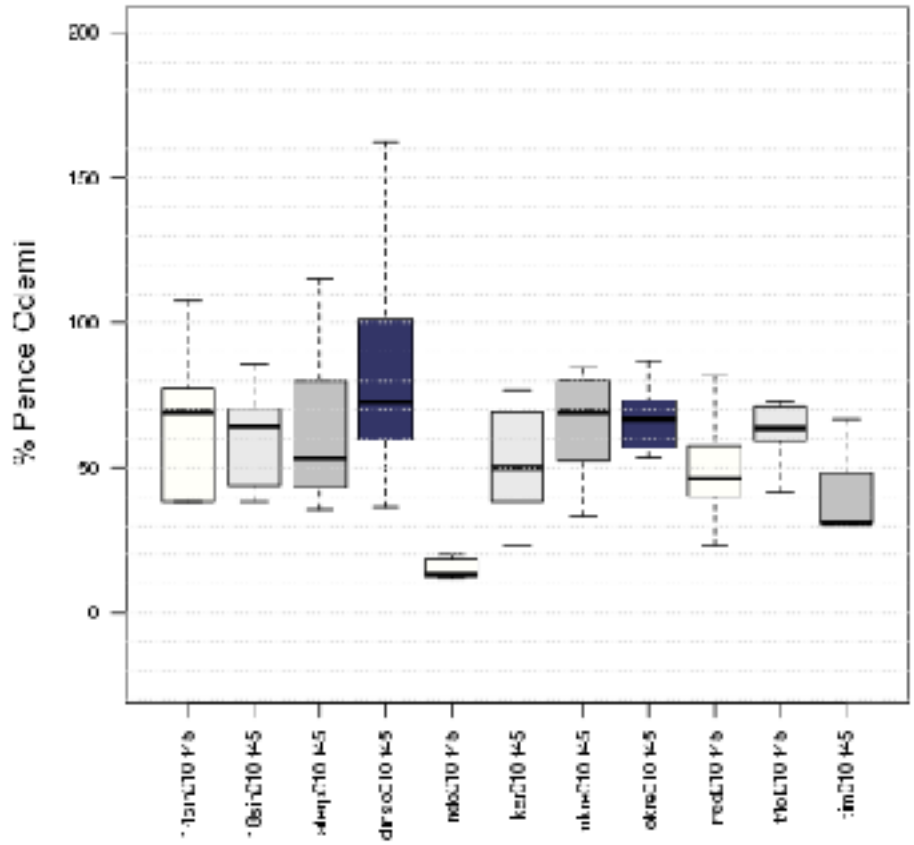
Şekil 100. 10 (04.okre10 ve 08.mkre10), 50 (05.okre50 ve 09.mkre50), 100 (06.okre100 ve 10.mkre100) mg/kg 0-Krezol ve m-Krezol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (07.okre100rr ve 11.mkre100rr) mg/kg o-Krezol ve m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



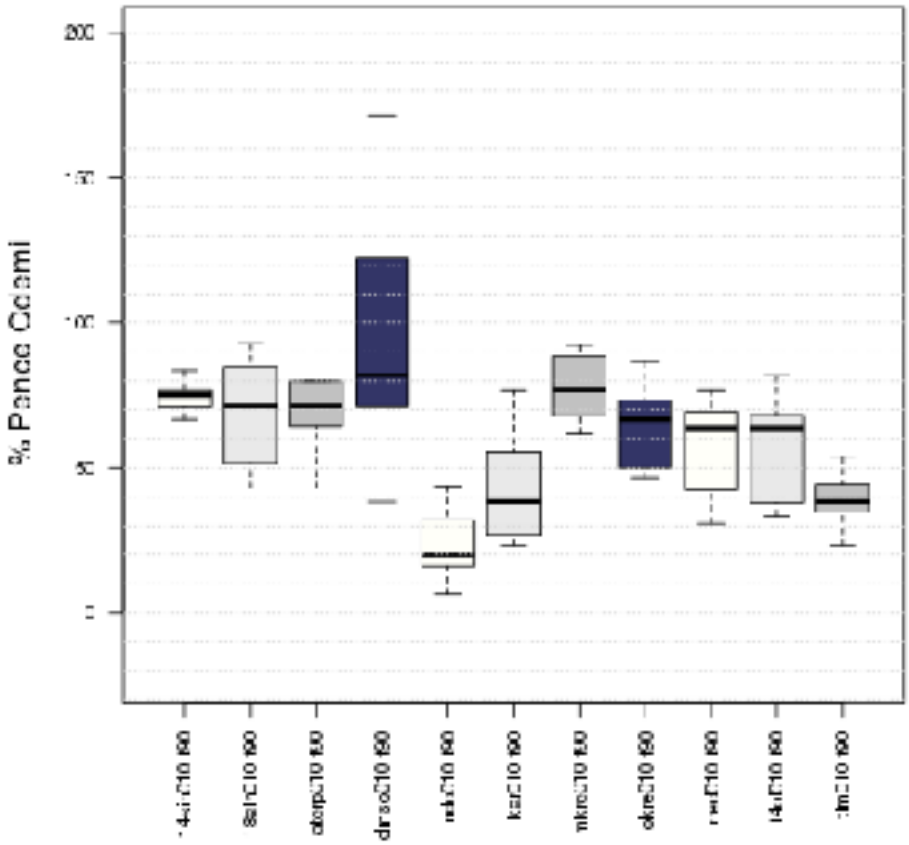
Şekil 101. 10 (04.okre10 ve 08.mkre10), 50 (05.okre50 ve 09.mkre50), 100 (06.okre100 ve 10.mkre100) mg/kg 0-Krezol ve m-Krezol ve Rutenyum Kırmızısı Varlığında 100 (07.okre100rr ve 11.mkre100rr) mg/kg o-Krezol ve m-Krezol uygulanan farelerin, Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, (*) P<0.05; (**) P<0.01; (***) P<0.001, n=7



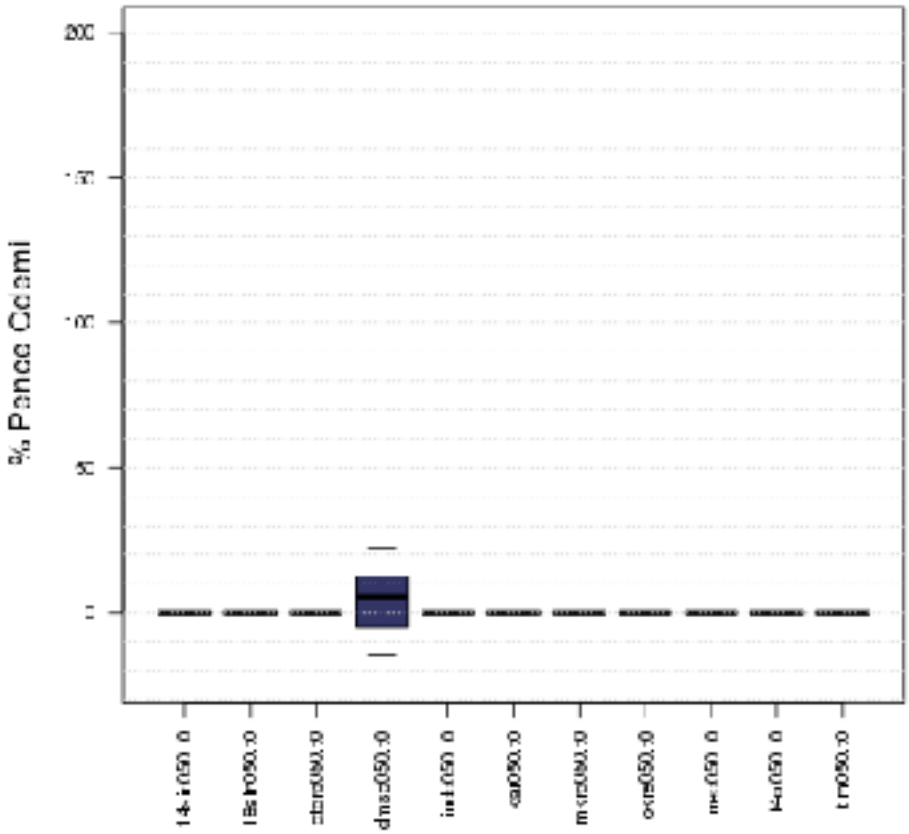
Şekil 102. DMSO (dmso010.t0), İndometazin (indo010.t0), Karvakrol (kar010.t0), Timol (tim010.t0), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol010.t0), (+)-α-Terpinenol (aterp010.t0), 1,4 Sineol (14sin010.t0), 1,8 Sineol (18sin010.t0), o-Krezol (okre010.t0), m-Krezol (mkre010.t0) Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



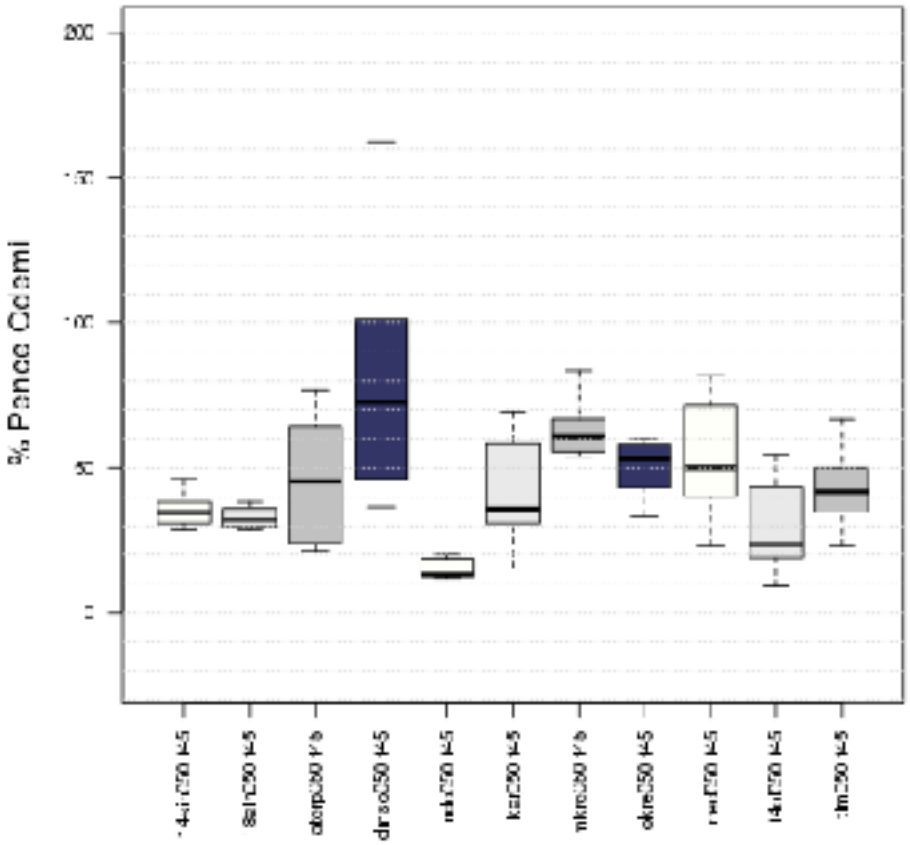
Şekil 103. DMSO (dmso010.t45), İndometazin (indo010.t45), Karvakrol (kar010.t45), Timol (tim010.t45), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol010.t45), (+)-α-Terpinenol (aterp010.t45), 1,4 Sineol (14sin010.t45), 1,8 Sineol (18sin010.t45), o-Krezol (okre010.t45), m-Krezol (mkre010.t45) Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



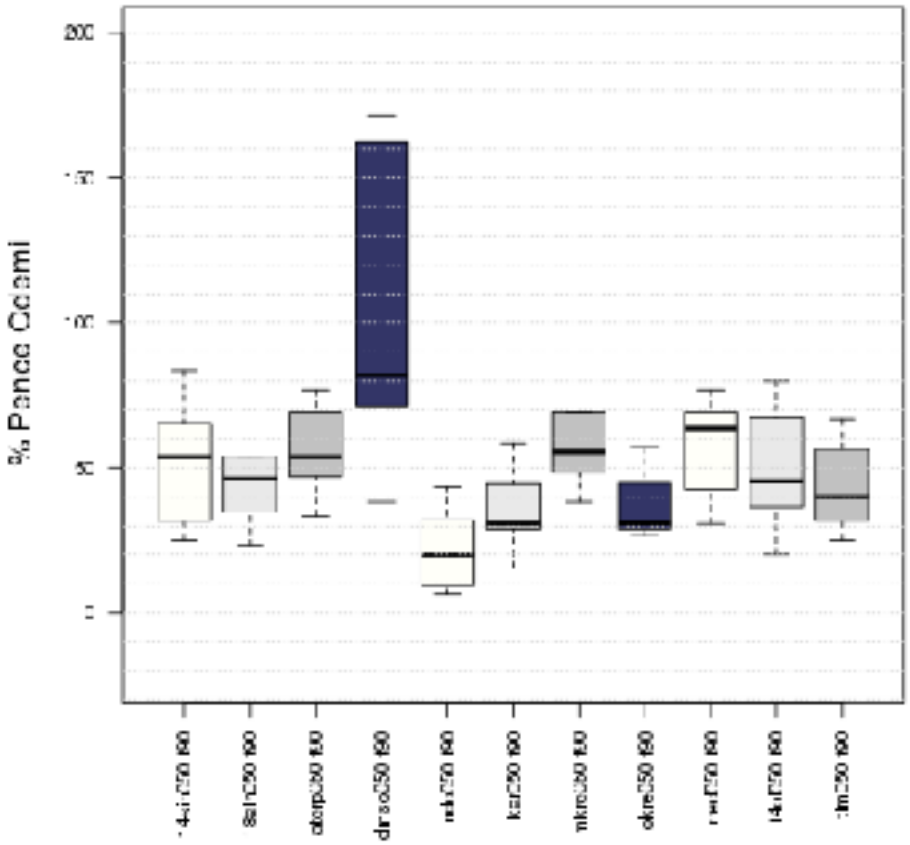
Şekil 104. DMSO (dmso010.t90), İndometazin (indo010.t90), Karvakrol (kar010.t90), Timol (tim010.t90), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol010.t90), (+)-α-Terpinenol (aterp010.t90), 1,4 Sineol (14sin010.t90), 1,8 Sineol (18sin010.t90), o-Krezol (okre010.t90), m-Krezol (mkre010.t90) Olmak Üzere 10 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



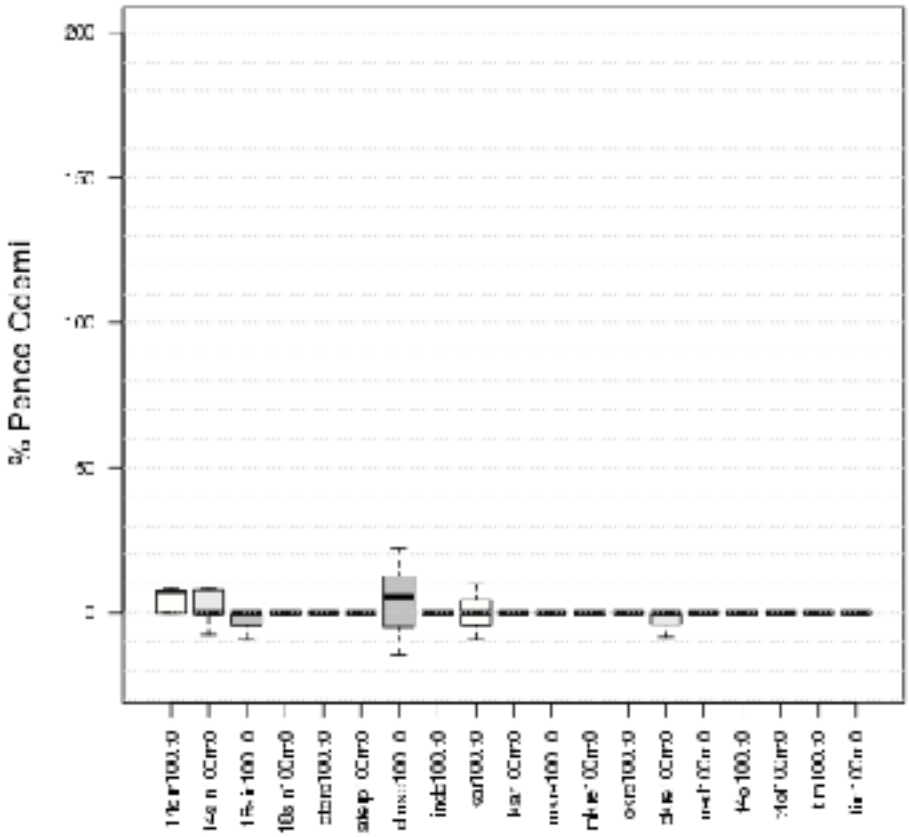
Şekil 105. DMSO (dmso050.t0), İndometazin (indo050.t0), Karvakrol (kar050.t0), Timol (tim050.t0), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol050.t0), (+)-α-Terpinenol (aterp050.t0), 1,4 Sineol (14sin050.t0), 1,8 Sineol (18sin050.t0), o-Krezol (okre050.t0), m-Krezol (mkre050.t0) Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



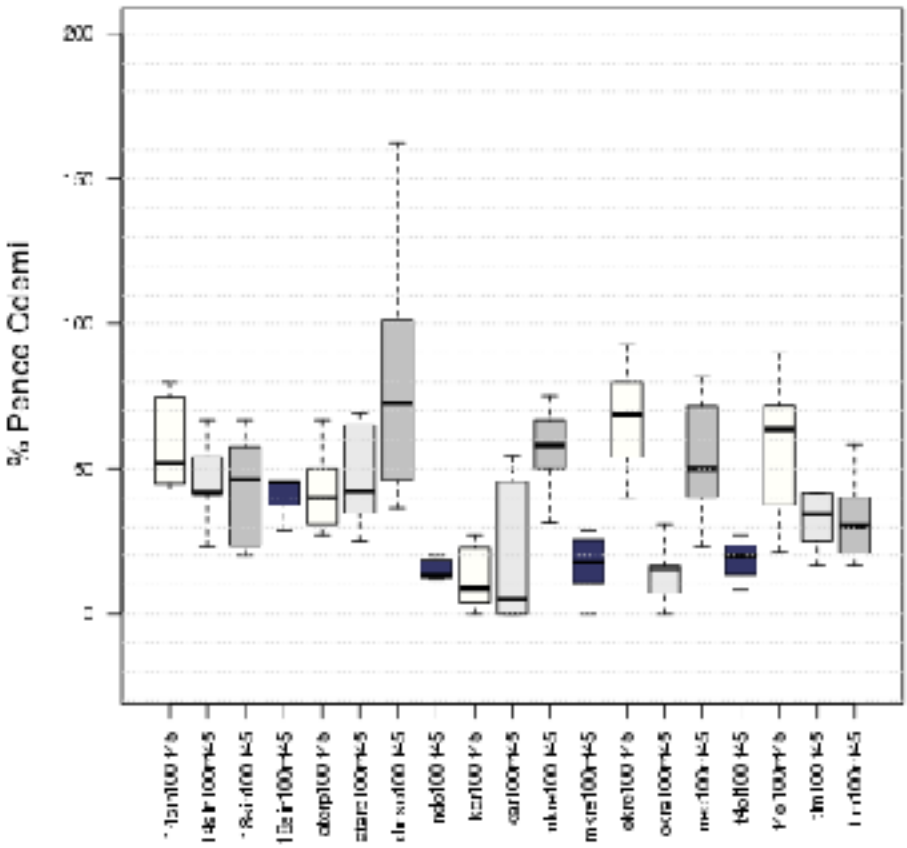
Şekil 106. DMSO (dmso050.t45), İndometazin (indo050.t45), Karvakrol (kar050.t45), Timol (tim050.t45), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol050.t45), (+)-α-Terpinenol (aterp050.t45), 1,4 Sineol (14sin050.t45), 1,8 Sineol (18sin050.t45), o-Krezol (okre050.t45), m-Krezol (mkre050.t45) Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



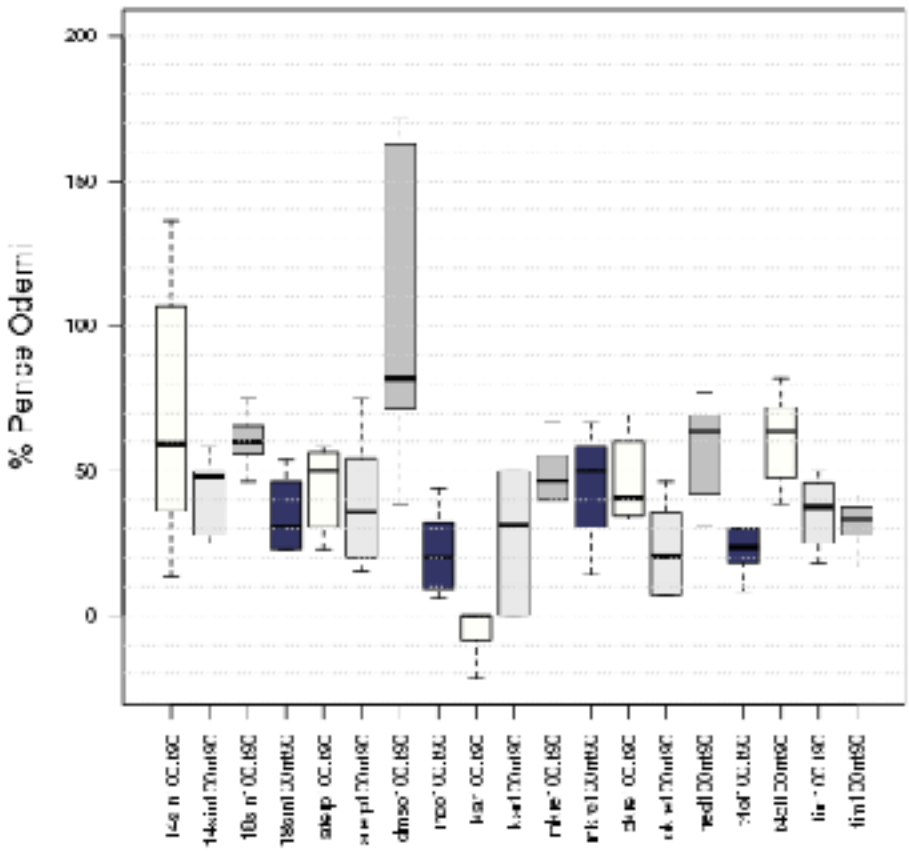
Şekil 107. DMSO (dmso050.t90), İndometazin (indo050.t90), Karvakrol (kar050.t90), Timol (tim050.t90), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol050.t90), (+)-α-Terpinenol (aterp050.t90), 1,4 Sineol (14sin050.t90), 1,8 Sineol (18sin050.t90), o-Krezol (okre050.t90), m-Krezol (mkre050.t90) Olmak Üzere 50 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



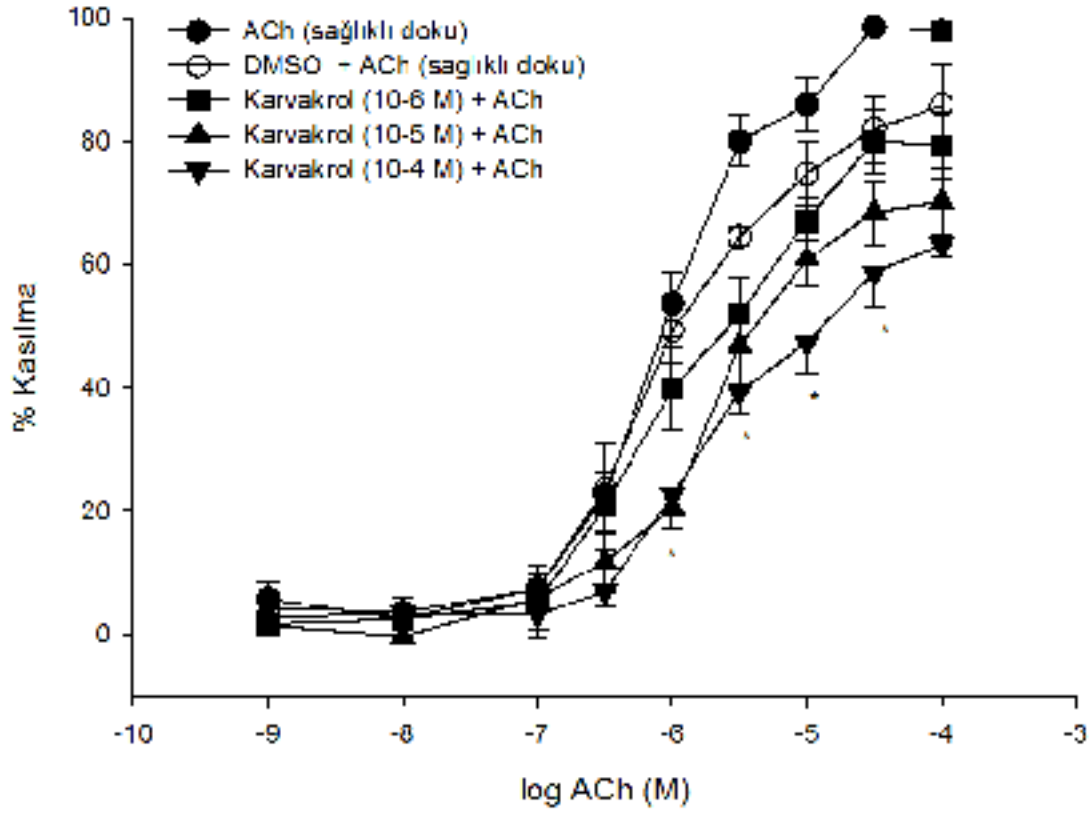
Şekil 108. DMSO (dmso100.t0), İndometazin (indo100.t0), Karvakrol (kar100.t0), Timol (tim100.t0), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol100.t0), (+)-α-Terpinenol (aterp100.t0), 1,4 Sineol (14sin100.t0), 1,8 Sineol (18sin100.t0), o-Krezol (okre100.t0), m-Krezol (mkre100.t0) Olmak Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 0. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



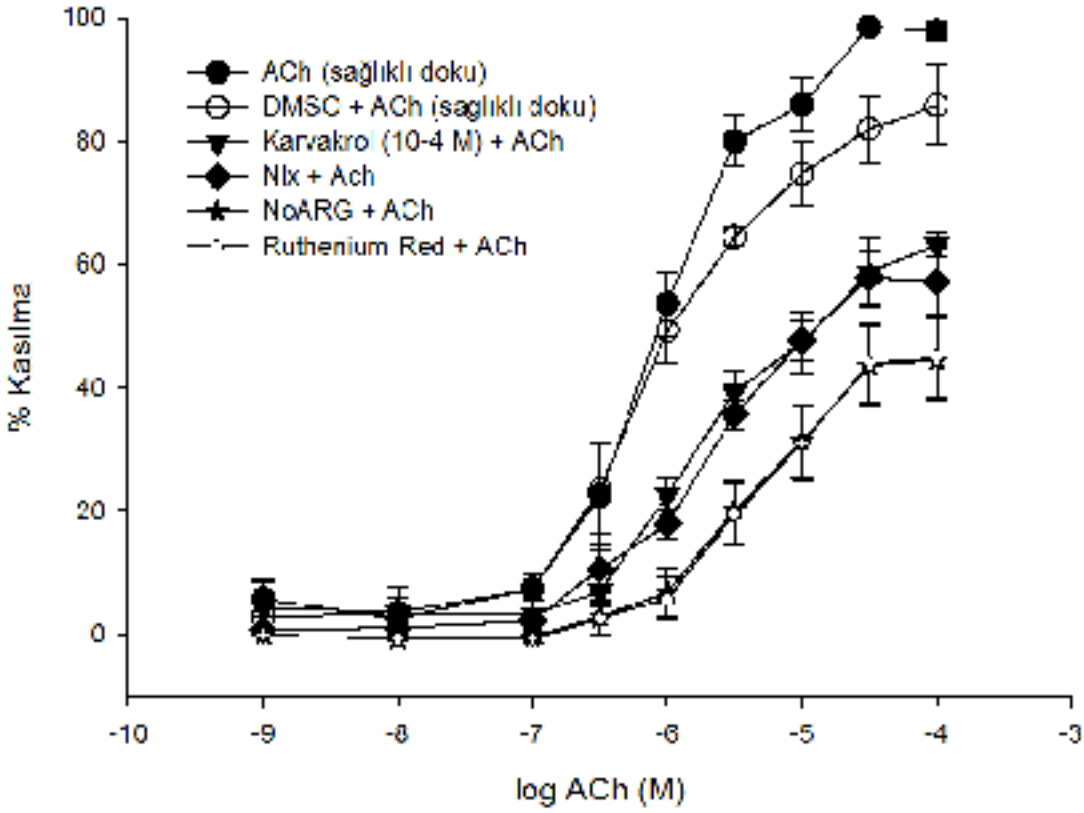
Şekil 109. DMSO (dmso100.t45), İndometazin (indo100.t45), Karvakrol (kar100.t45), Timol (tim100.t45), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol100.t45), (+)-α-Terpinenol (aterp100.t45), 1,4 Sineol (14sin100.t45), 1,8 Sineol (18sin100.t45), o-Krezol (okre100.t45), m-Krezol (mkre100.t45) Olmak Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 45. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



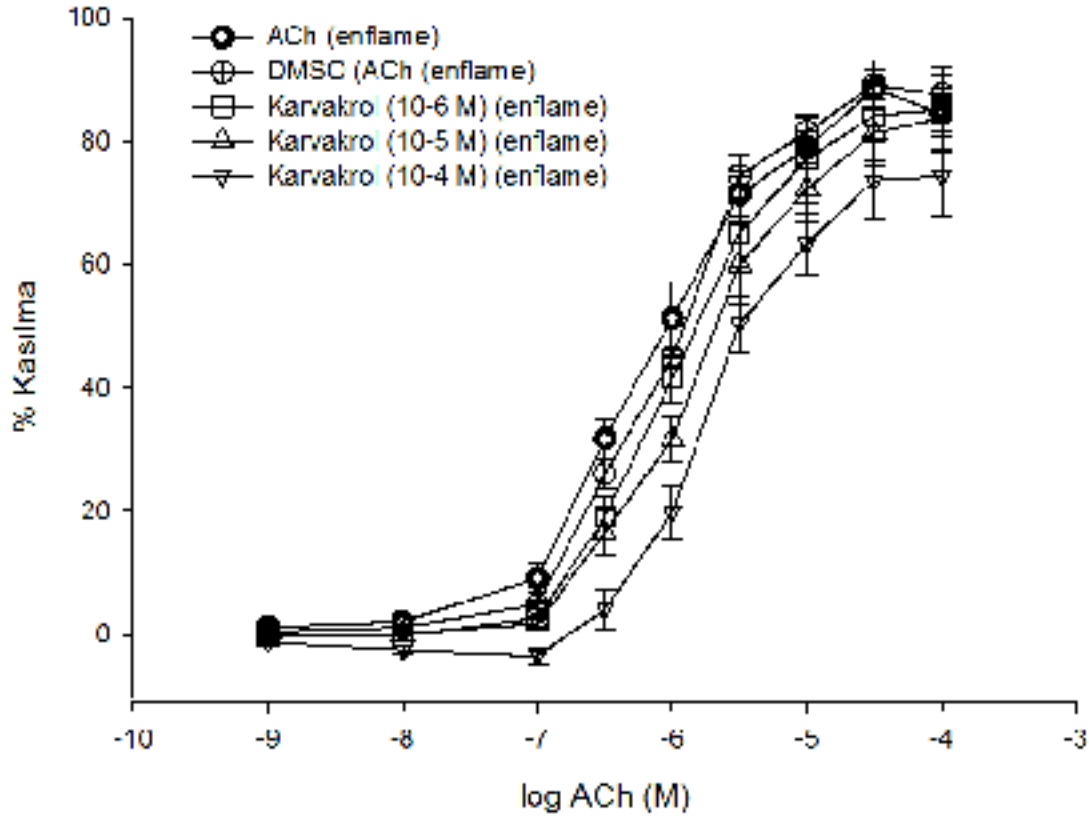
Şekil 110. DMSO (dmso100.t90), İndometazin (indo100.t90), Karvakrol (kar100.t90), Timol (tim100.t90), (+)-Terpinen-4-ol (t4ol100.t90), (+)-α-Terpinenol (aterp100.t90), 1,4 Sineol (14sin100.t90), 1,8 Sineol (18sin100.t90), o-Krezol (okre100.t90), m-Krezol (mkre100.t90) Olmak Üzere 100 mg/kg Dozlarındaki Test Maddelerinin Formalin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerindeki 90. Dakikadaki Etkisinin Karşılaştırılması, Hata Barları %95 Güven Aralığı Olarak Verilmiştir, n=7



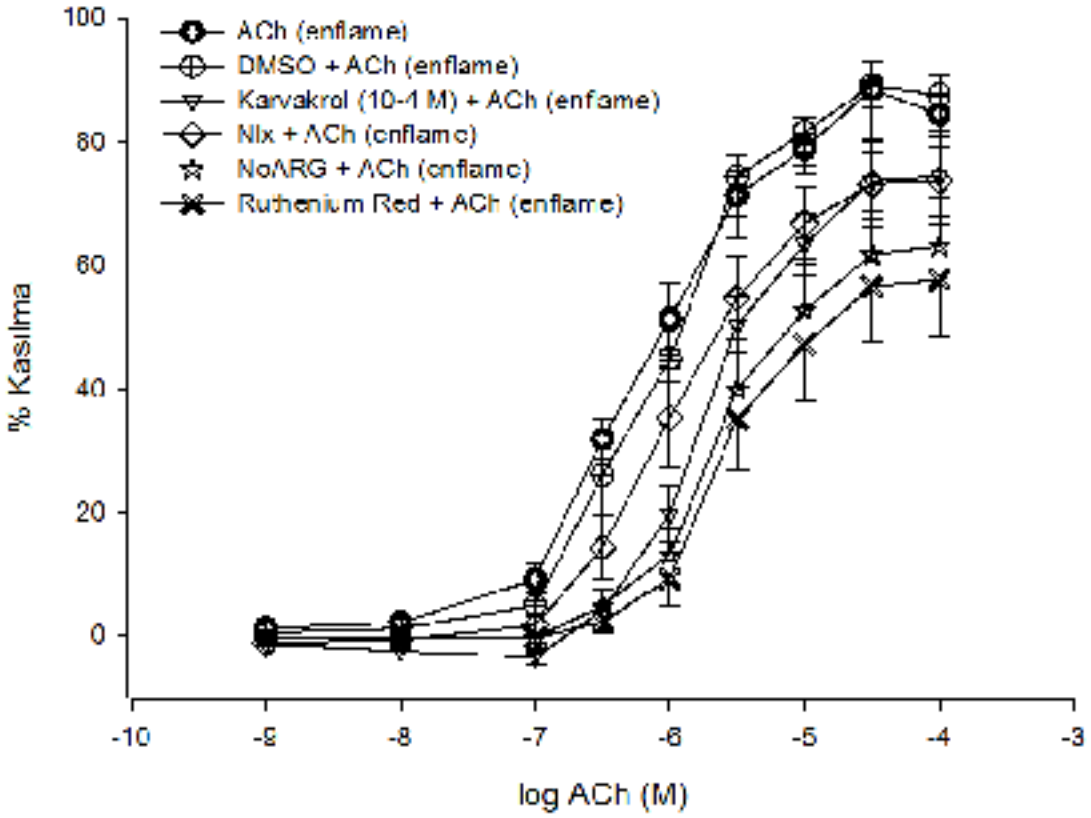
Şekil 111. Karvakrol'ün 10^{-6}, 10^{-5} ve 10^{-4} M Dozlarının İzole Fare Sağlıklı Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi, (*) P<0.05



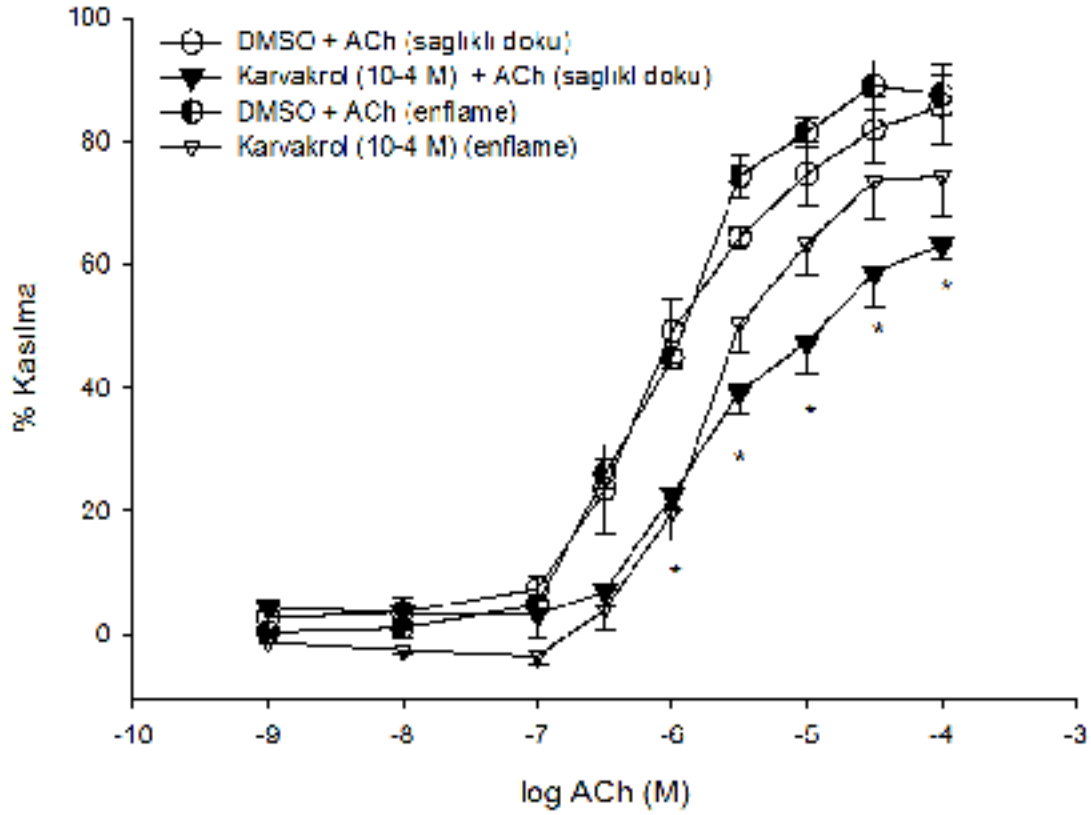
Şekil 112. 10^{-4} M Karvakrol ile Nalokson, NoARG ve RR varlığında 10^{-4} M Karvakrol'ün İzole Fare Sağlıklı Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi, (*) P<0.05



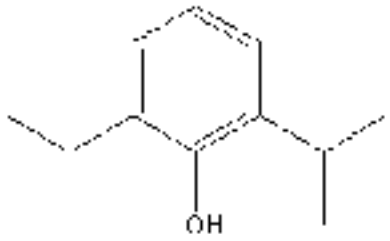
Şekil 113. Karvakrol'ün 10^{-6}, 10^{-5} ve 10^{-4} M Dozlarının İzole Fare Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi, (*) P<0.05



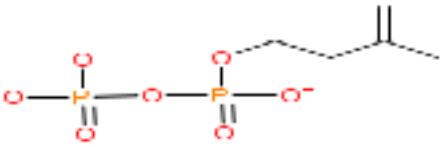
Şekil 114. 10^{-4} M Karvakrol ile Nalokson, NoARG ve RR varlığında 10^{-4} M Karvakrol'ün İzole Fare Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi, (*) P<0.05



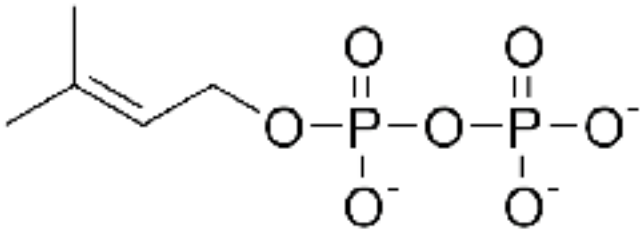
Şekil 115. 10^{-4} M Karvakrol'ün İzole Fare Sağlıklı ve Enflame Distal Kolonundaki ACh kasılmaları Üzerindeki Etkisi, (*) P<0.05



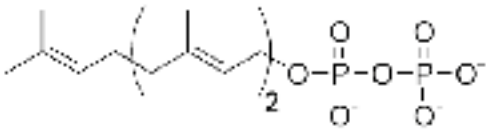
(A) Propofol, (aljezik, antienflamatuvar)



(B) İzopentenil-pirofosfat (TRPA1 ve TRPV1 inhibitörü)



(C) Dimetilallil pirofosfat (aljezik, enflamatuvar TRPV4 agonisti)



(D) Farnesil pirofosfat (endojen TRPV3 agonisti, aljezik)

Şekil 116 Propofol (A), İzopentil pirofosfat (B), Dimetilallil pirofosfat (C) ve Farnesil pirofosfat Moleküllerinin Kimyasal Yapıları.

Bu çalışmanın başlangıcında **6-Bisikloaril substitentli (R)-5,6-dihidro-2H-pyran-2-on** türevlerinin antienflamatuvar ve antitümör özelliklerinin çalışılması amaçlanmıştır ancak deney prosedürü ve deneklere ait veri ve değerlendirmelerin tez süresi içerisinde gerçekleştirilemeyecek olması nedeniyle oksijenli monoterpenler ile çalışılmasına karar verilmiştir.

Bu çalışmada karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol, o-krezol ve m-krezol moleküllerinin analjezik ve antienflamatuvar etkilerinin araştırılması ve gözlenen etkiler üzerinde moleküllerin kimyasal yapılarında bulunan hidroksil ve izopropil gruplarının farmakolojik etki üzerindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Deneylerimizde test maddeleri 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanmıştır.

Deneylerde kullanılan karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol ve 1,4-sineol, hidroksil ve izopropil gruplarına sahip oksijenli monoterpenlerdir. Etnomedikal olarak antik çağlardan bu yana kullanılmaya devam edilen (Aydin ve ark., 1993; Lev, 2002) çeşitli ekstreler içinde bulunan bileşikler olması nedeniyle araştırmalara konu olan maddelerdir (Calixto ve ark., 2005). Oksijenli monoterpenlerden karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol üzerinde yapılan araştırmalar yeterli değildir ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir, ayrıca bu moleküllerin, son yıllarda yeni bir ilaç etki mekanizması olarak önerilen TRP kanalları (Okuhara ve ark., 2007) üzerinde spesifik etkilerinin bildirilmiş olması (Vetter ve Lewis, 2011) araştırma konusu olarak seçilmelerinde önemli bir etken olmuştur.

Çalışmamızda kullanılan test maddelerinden karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol ve (+)-alfa-terpineol moleküllerinin hepsinde halka üzerinde izopropil grubu bulunmakta ayrıca serbest hidroksil grupları farklı konumlarda bulunmaktadır. 1,8-Sineol ve 1,4-sineol molekülleri benzer farmakolojik etkilerinin bildirilmiş olması ancak bisiklik olmaları ve ayrıca hidroksil ve izopropil grubu açısından farklı kimyasal yapıda olmaları nedeniyle çalışma konusu olmuştur. o-Krezol ve m-krezol molekülleri ise izopropil grubu içermeyen timol ve karvakrol benzeri moleküller olmaları ve herhangi bir farmakolojik etkiye sahip olmamaları nedeniyle farmakolojik etkilerin karşılaştırılması ve etki mekanizmalarına yaklaşım sağlamada yol gösterici olacağı hipotezi ile deneylere dahil edilmişlerdir. (Şekil 10-15).

Bu çalışmada kullanılan test maddeleri yağda çözünen maddelerdir ve test maddelerini çözmek için kullanılmak istenilen çözücüler olan ayçiçek yağı ve DMSO'nun mekanik aljezik uyarı varlığında (kuyruk kıstırma) ya da termal aljezik uyarı varlığında (52.5°C, sıcak su) uygulanan 0.1 mL dozda herhangi bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (Şekil 16).

Karvakrol, ayçiçek yağı ve DMSO olmak üzere iki farklı çözücü içinde kullanıldığında farklı sonuçlar elde edilmiş, karvakrolün çözücüye bağlı olarak farklı sonuçlar verdiği bulunmuştur (Şekil 17 ve 18) (Cakmak ve Aydin, 2012). Dolayısıyla ayçiçek yağının çözücü olarak analjezik etki çalışmasına uygun olmadığı sonucuna varılmış ve deneylerde test maddelerinin çözücüsü olarak DMSO kullanılmıştır. Ayçiçek yağının analjezi ile ilgili in vivo testlerde kullanılmasının uygun olmaması bildiğimiz kadarıyla ilk kez bu çalışmada bildirilmektedir. DMSO'nun sitokrom enzimlerinden CYP2E1 enzimini

induklemesinin (Kim ve ark., 2007) bu konuda nasıl bir rol oynadığı henüz araştırılmamıştır.

52,5°C sıcak su uygulanması ile oluşturulan termal aljezik uyarıya karşı test maddelerinin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki olmadığı gözlenmiştir (Şekil 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30. 32, 33, 35, 36, 38, 39, 41, 43, 45, 47).

Kullanılan test maddelerinden 1,4-sineol, o-krezol, m-krezol ve (+)-terpinen-4-ol'ün 10, 50 ve 100 mg/kg olmak üzere uygulanan tüm dozlarda ne termal ne de mekanik aljezik uyarıya karşı herhangi bir analjezik etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Şekil 24-26, 33-47).

Analjezik, antienflamatuvar ve solunum sisteminde etkileri gösterilmiş olan 1,8-sineol'ün TRPM8 agonisti olarak etki ettiği bildirilmiştir (Behrendt ve ark., 2004). TRP kanal antagonisti olan rutenyum kırmızısı varlığında termal uyarıya karşı analjezik etkisinde artış gözlenmiş olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 30,31). 1,8-Sineol ile rutenyum kırmızısı arasında bu şekilde bir ilişkiyi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. 1,8-Sineol'ün analjezik etkisi bildirilmiş (Aydın ve ark., 1998; Santos ve Rao, 2000; Liapi ve ark., 2007) etki mekanizması olarak TRPM8 kanal agonisti olduğu gösterilmiştir (Behrendt ve ark.,2004). TRPM8 için 'mentol reseptörü' tanımı da kullanılmaktadır ve TRPM8 reseptörünün 1,8-sineol ile aktive edildiği TRPA1 antagonisti (Takaishi ve ark., 2012) ve TRPV3 agonisti olduğu bildirilmiştir (Sherkheli ve ark., 2009).

1,8-sineol ile allerjik ve enflamatuar reaksiyonlar, kontakt dermatit ve mast hücre aktivasyonu üzerinden enflamasyon ve ödem olduğu bildirilmiştir (Subiza ve ark., 1992; de Groot ve Weyland, 1992; Santos ve Rao, 1997; Santos ve Rao, 1998). Son yıllarda solunum sisteminde antienflamatuvar etkili olduğuna ilişkin yayınlar olmakta birlikte (Bastos ve ark., 2009; Bastos ve ark.,2011; Juergens ve ark., 2003; Yuan ve ark., 2006) bildirilen vakalar ve deneylerimizde görülen rutenyum kırmızısı ile analjezik etkinin artışı birlikte değerlendirildiği zaman 1,8-sineol'ün henüz bildirilmemiş olan birden fazla etki yöresi ve mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

1,4-Sineol'ün analjezik etkisi daha önce yapılan bir çalışmada bildirilmiş (Aydin ve Beis, 2002) ancak çalışmalarımızda herhangi bir analjezik etkisi gözlenmemiştir (Şekil 33-35). Son yapılan çalışmalar ile 1,4-sineol'ün TRPM8 ve TRPA1 aktivasyonu yaptığı bildirilmiştir (Takaishi ve ark., 2012). TRPA1 ve TRPM8 kanallarının analjezik reaksiyonlarda rol oynadığının gösterilmiş olması nedeniyle (Wang ve Woolf, 2005), 1,4-sineol molekülünün analjezik etki göstermesi beklenmelidir. İki farklı deneyde sonuçların farklı çıkmasının nedeni deneylerde kulllanılan deney hayvanlarının cinsiyet ve ırk gibi farklılıklarının yanısıra bugün için açıklanmamış şekilde diğer TRP kanalları ile etkileşmesi olabilir. Bu etkenlere ek olarak TRP kanallarının splice varyantlarının söz konusu olduğu bilinmektedir (Arniges ve ark., 2006). Bu nedenle 1,4-sineol ile analjezi konusundaki deneylerin farklı açılardan ve daha dikkatli bir şekilde yapılması yararlı olacaktır.

Karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol (100 mg/kg)'ün termal aljezik uyarıya karşı etki göstermediği ancak mekanik aljezik uyarıya karşı analjezik etkili oldukları görülmüştür (Şekil 18-23, 27-30, 42-47). Karvakrol, timol, (+)-

alfa-terpineol ve 1,8-sineol ile görülen bu analjezik etkinin TRP kanal antagonisti olan rutenyum kırmızısı ile antagonize olduğu gözlenmiş ve dolayısıyla bu test maddelerinin TRP kanalları ile etkileşerek analjezik etki gösterdikleri anlaşılmıştır (Şekil 19, 22, 28). Karvakrolün TRPV3 agonisti olduğu, etkisi araştırılan çeşitli test maddeleri için kullanılan standart bir TRPV3 kanal agonisti olarak kullanıldığı bilinmektedir (de Petrocellis ve ark., 2012). TRPV3'ün yanısıra, TRPM7, TRPV1, TRPA1 ve TRPC1 ile etkileştiği bildirilen (Lee ve ark. 2008a; Earley ve ark. 2010; Parnas ve ark. 2009; Xu ve ark., 2006; Vogt-Eisele ve ark., 2007) karvakrolün, deneylerimizde termal aljezik uyarılara karşı etkisiz olduğunun gözlenmiş olması bir çelişkidir. TRPV ve TRPA kanalları termal uyarıda önemli rol oynayan TRP kanallarıdır (Latorre ve ark., 2007) ve TRPV3 geni silinmiş farelerde termosensitivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (Moqrich ve ark., 2005). Dolayısıyla karvakrolün TRPA1, TRPV1 ve TRPV3 gibi sıcaklık ile yakından ilişkili birden fazla mekanizma ile etkileşmesi ve bu çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alınarak yeniden ve farklı bir açıdan değerlendirme yapılması gerekmektedir. In vivo sonuçlarımız ile daha önce yayınlanan in vitro sonuçlar arasındaki farklılığın en önemli olası nedeninin, moleküler biyolojik sistemlerde kullanılan dozlar ile in vivo deneylerde kullanılan dozların farklı olması olarak düşünülmektedir. *İn vivo* koşullarda yapılan çalışmalarımızda karvakrolün seçici şekilde mekanik aljezik uyaranlara karşı analjezik etkili olduğu gösterilmiştir.

Analjezik etki göstermiş olan karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol moleküllerinin opioid reseptör antagonisti olan nalokson ile etkileşmediği (Şekil 19, 20, 22, 23, 28, 29, 31, 32) ancak (+)-alfa-terpineolün analjezik etkisinin rutenyum kırmızısı varlığında bloke olduğu gözlenmiştir (Şekil 28). TRP kanalları ile etkileşmediği bildirilmiş olan (Vogt-Eisele ve ark., 2007), (+)-alfa-terpineolün analjezik, antienflamatuvar, antikonvulzan, motor koordinasyon inhibitörü, hipotansif, vazodilatör ve gastrointestinal düz kas gevşetici etkileri bildirilmiş (Aydin, 2003b; Aydin, 2004a; Aydin, 2004b; Beis ve Aydin, 2003; Reshidi ve Aydin, 2007; Saito ve ark., 1996; Ribeiro ve ark., 2010; Quintas-Junior ve ark., 2011; de Oliveira ve ark., 2012) ancak rutenyum kırmızısı ile etkileşme ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. rutenyum kırmızısı ile (+)-alfa-terpineol etkileşmesinin varlığı, dolayısıyla TRP kanalları üzerinde agonistik etkinin varlığı gösterilmiştir. (+)-alfa-Terpineol'ün TRP kanallarının alt tiplerinden hangisi ile etkileştiğine ilişkin veri ne daha önceki yayınlarda ne de deneylerimizde bulunmamaktadır (Şekil 28).

Çalışmamızda 100 mg/kg dozunda analjezik etkili olduğu gözlenmiş olan test maddelerinden, karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol'un hiçbirinin 10 mg/kg dozda etkili olmadığı (Şekil 18-23, 27-32, 42-47), test maddelerinden sadece karvakrolün 50 mg/kg dozunda analjezik etkili olduğu bulunmuştur (Şekil 19, 44). Timol'un 50 mg/kg dozu ile karvakrolün 50 mg/kg dozundaki etkisi arasında dramatik farklılık vardır (medyan değerler, karvakrol için 100, timol için 15.55'dir). Timol ile karvakrol arasında çalışmamız kapsamında olmak üzere farmakolojik etki açısından bu kadar büyük farklılık olduğu ilk kez bu çalışmada sunulmuştur (Şekil 19, 22).

100 mg/kg dozlarında olmak üzere deneklere uygulanan karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol etkilerinin rutenyum kırmızısı ile antagonize olduğu

gözlenmiştir (Şekil 19, 22, 28, 31). Bu test maddelerin etki mekanizmalarının TRP kanalları üzerinden olduğu daha önce bildirilmiştir. Timol'ün TRPA1, TRPV3, karvakrolün TRPV1, TRPV3, TRPC1 ve TRPM7, 1,8-sineol'ün mentol reseptörü olan TRPM8 kanallarını etkilediği gösterilmiştir. (+)-alfa-Terpineol için herhangi bir TRP kanal etkileşmesi bildirilmemiş ve TRP kanal aktivasyonu yaparak rutenyum kırmızısı ile etkileşmesi ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

Termal aljezik uyarı varlığında test edilen maddelerin hiç birisi test edilen hiçbir dozda herhangi bir anlamlı etki göstermemişlerdir (Şekil 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 41, 43, 45, 47).

o-Krezol ve m-krezol deneylerin başlangıcında kurulan hipotezi doğrulayan şekilde olmak üzere herhangi bir analjezik etki göstermemiştir (Şekil 36-41).

Fenolik halka üzerinde bulunan hidroksil grubunun pozisyonunun ilaç etkisi açısından önemi bildirilmiştir (Aydın ve ark., 2003a). Timol ve karvakrol molekülünde bulunan hidroksil grubunun (Şekil 10 ve 11) bu moleküllerin TRP kanalları üzerindeki etkisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Vogt-Eisele ve ark., 2007; Sarkozi ve ark., 2007).

Karvakrol molekülünde hidroksil grubu 2. karbonda (orto konumda), timol molekülünde ise 3.karbonda (meta konumda) bulunmaktadır. Bu farklılık 50 mg/kg dozda önemli derecede farklı etkilere neden olmuştur (karvakrol için %100 ± 0, timol için 15 ± 30) öte yandan 4. karbona bağlı hidroksil grubu taşıyan (+)-terpinen-4-ol molekülünde ise herhangi bir analjezik etki gözlenmemiştir (%2.13 ± 1.36) (Şekil 22, 27 ve 32). Hidroksil molekülünün yer değiştirmesi ile analjezik etki gücünde değişme olduğu bulunmuştur. o-Krezol ve m-krezol moleküllerinde serbest hidroksil gruplarının varlığına rağmen analjezik etkinin olmaması molekülde bulunan hidroksil grubunun tek başına yeterli bir etken olamadığını göstermiştir.

Timol ve karvakrol, m-krezol ve o-krezol moleküllerinin izopropil grubu taşıyan türevleridirler, bu nedenle timol ve karvakrolün sinonimleri arasında, karvakrol için izopropil-o-krezol, timol için izopropil-m-krezol bulunmaktadır.

Moleküllerdeki bu yapısal farklılık, timol ve karvakrolün analjezik etki göstermiş olması ile birlikte değerlendirildiğinde, analjezik etkide izopropil grubunun önemli olduğu düşünülmektedir (Şekil 10, 11 ve 15). Bu özellik dikkate alınarak, molekül yapısında aromatik halka ve hidroksil grubuna sahip olmayan ancak izopropil grubuna sahip moleküllerin de TRP kanalları üzerinde etkili olduğu düşünülebilir.

Yapısında hidroksil grubu ve aromatik halka taşımayan izopentenil pirofosfat'ın (Şekil 116) TRPA1 ve TRPV1 inhibisyonu yaptığı ve analjezik etkili olduğunun bildirilmiş olması (Bang ve ark., 2011) bu düşüncemizi desteklemektedir.

Yapısında hidroksil grubu ve aromatik halka bulunmayan farnesil pirofosfat'ın TRPV3 aktivasyonu yaparak aljezik uyarı oluşturduğu (Bang ve ark., 2010) ve benzer yapıdaki diğer bir molekül olan dimetilallil pirofosfat molekülünün TRPV4 aktivasyonu üzerinden aljezik ve enflamatuvar etkiye neden olduğunun gösterilmiş olması (Bang ve ark., 2012) (Şekil 143) izopropil grubunun analjezik mekanizmalar ve TRP kanalları üzerindeki etkisi açısından önemini desteklemektedir.

Klinikte genel anestezik olarak kullanılan propofol (diizopropilfenol) üzerinde timol ve karvakrolden farklı olarak iki adet izopropil grubu bulunmaktadır (Şekil 116). Propofol genel anestezik özelliğine ek olarak, timol ve karvakrole benzer şekilde TRP kanallarından TRPA1 ve TRPV1 ile etkileşmekte, timol ve karvakrolden farklı olarak bu kanalları uyararak nosiseptif uyarı oluşmasına neden olmaktadır (Fischer ve ark., 2010). TRPV kanallarının (vanilloid reseptör) prototip agonisti olan kapsaisin molekülünün (Şekil 7) benzerleri olan kapsaisinoidler ve kapsinoidlerin hepsinin kimyasal yapısında izopropil grubu bulunduğu görülmektedir (Luo ve ark., 2011).

Karvakrol, timol ve terpinen-4-ol moleküllerinin kimyasal yapılarındaki hidroksil grubunun sırasıyla orto, meta ve para konumlarında olması ve deneylerimizde gözlenen analjezik etkinin bu moleküllerde farklı olması, hidroksil grubunun deneylerimizde gözlenen farmakolojik etkilerde önemli rol oynadığını göstermiştir.

Aromatik halka üzerinde bulunan hidroksil grubunun farmakolojik etki üzerinde önemli rol oynadığı (Ultee ve ark., 2002: Donoso ve ark., 1986), hidroksil grubunun konumu ile etki gücü arasında orantı olduğu daha önce bildirilmiştir (Aydin ve ark., 2003a). Karvakrol, timol ve terpinen-4-ol moleküllerindeki hidroksil gruplarının, aromatik halkanın 2. karbonunda (orto-pozisyonda) olmasının analjezik etkinin kuvvetlenmesine, hidroksil grubunun 3. karbonunda (meta- pozisyonda) olmasının etkinin azalmasına ve 4. karbonda olmasının etkinin kaybolmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır. Oksijenli monoterpenlere ait etkilerin molekül yapısı üzerinde bulunan hidroksil grubunun konumundaki değişiklik ile orantılı olarak azalıp çoğaldığı bu çalışmada gösterilmiş bulunmaktadır.

Molekül yapısında sadece izopropil grubunun bulunmamasının, TRP üzerinden geliştiği düşünülen analjezik etkinin de ortadan kalkmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır. Hidroksil grubunun oynadığı role ek olarak, test edilen moleküllerin kimyasal yapısında izopropil grubunun olmaması, gözlenen analjezik etkinin kaybolmasına yol açmaktadır. o- ve m-Krezol moleküllerinde aromatik halka üzerinde hidroksil grubu olmasına rağmen izopropil grubunun yokluğu, analjezik etkinin kaybolması ile sonuçlanmıştır (Şekil 37-41) Test maddeleri arasında en güçlü etkiye sahip olan karvakrolün sadece TRP kanalları üzerinden etki eden yeni bir analjezik ilaç (Jancso ve ark., 2008) olması beklenebilir.

Timol ve karvakrol moleküllerinde olduğu gibi, kimyasal yapıda bir adet izopropil grubunun var olması analjezik etkinin ortaya çıkmasına (Şekil 17-19, 21-22), propofol molekülünde olduğu gibi izopropil grubunun birden fazla olması ise genel anestezik etkinin görülmesinin yanısıra, TRP kanallarının aktivasyonu üzerinden gelişen bir aljezik ve canlıyı rahatsız eden olumsuz etki ile sonuçlanmasına neden olmaktadır (Fischer ve ark., 2010). Molekül yapısında birden fazla izopropil grubunun var olmasının analjezik etkide daha fazla bir artış anlamına gelmediği anlaşılmaktadır.

Formalin ile oluşturulan enflamasyon üzerinde yapılan testlerde, karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol, o-krezol ve m-krezol moleküllerinde antienflamatuvar etki gözlenmiştir (Şekil 48-110). Ayçiçek

yağında ve DMSO içinde çözünmüş karvakrol arasında analjezik ve antienflamatuvar etki açısından önemli farklılıklar olduğu görülmüştür. Formalin uygulanmasından 90 dakika sonra (t90), DMSO içinde çözünmüş karvakrol istatistiksel olarak anlamlı antienflamatuvar etki gösterirken, ayçiçek yağında çözünmüş karvakrolün etki göstermediği bulunmuştur, formalin uygulanmasından 45 dakika sonra (t45) ayçiçek yağında ve DMSO içinde çözünmüş karvakrol gruplarında antienflamatuvar etki gözlenmiştir. Ayçiçek yağı içindeki karvakrol etkisi kısa süreli olmuş ve t90 ölçümlerinde etkisiz olduğu görülmüştür. DMSO da çözünmüş karvakolun t90 daki etkisinin artarak devam ettiği ve rutenyum kırmızısı ile anlamlı bir farklılık oluşturacak düzeye eriştiği görülmüştür (Şekil 51-57). Karvakrolün TRP kanal antagonisti olan rutenyum kırmızısı ile etkileşmekte olduğu bilinmektedir (Ueda ve ark., 2009). Karvakrol'un TRPA1, TRPV1, TRPV3 TRPC1 ve TRPM7 kanalları ile etkileştiği ve antienflamatuvar etkisi bilinmektedir (Earley ve ark., 2010). Rutenyum kırmızısı TRP kanallarına ek olarak potasyum kanal antagonisti olarak ve ryanodin reseptör antagonisti olarak da etki etmektedir (Alexander ve ark., 2011). Karvakrolün antienflamatuvar etkisinin (Lima ve ark., 2013a) rutenyum kırmızısı ile antagonize olduğu in vivo olarak formalin testinde 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarında etkili olduğu deneylerimizde gösterilmiş bulunmaktadır.

Timol, test edilen 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarında antienflamatuvar etki göstermiş, karvakrolden farklı olarak doza bağlı etki göstermemiş ve rutenyum kırmızısı uygulanmasıyla etkileşmemiştir (Şekil 58-63).

(+)-Terpinen-4-ol'un 45. ve 90 dakikalarda kuvvetli antienflamatuvar etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 64-69). Terpinen-4-ol'un antienflamatuvar etkisinin doza bağlı olduğu (10, 50 ve 100 mg/kg dozlarında 45. dakikada medyan ± .95 güven aralığı değerleri, sırasıyla; 63 ± 14, 27 ± 15 ve 20 ± 14), antienflamatuvar etkisinin istatistiksel olarak anlamlı derecede rutenyum kırmızısı ile antagonize olduğu görülmüştür (medyan değer: 63 ± 20) (Şekil 68). Terpinen-4-ol'un antienflamatuvar etkisi indometasin değerlerine (13 ± 3) çok yakın olması ile dikkati çekmektedir. Mekanik ve termal aljezik uyaran varlığında etkisiz olduğunu gözlemlediğimiz (+)-terpinen-4-ol'un kuvvetli antienflamatuvar etkisi sözkonusudur. Antienflamatuvar etkinin rutenyum kırmızısı ile antagonize olduğu dolayısıyla TRP kanalları ile ve/veya ryanodin reseptörleriyle etkileştiği anlaşılmıştır. Bildigimiz kadarıyla terpinen-4-ol için bu bilgi ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir. TRPA1 kanalının enflamasyonda oynadığı rol dikkate alınacak olursa (Bautista ve ark., 2013) (+)-terpinen-4-ol'un spesifik olarak TRPA1 antagonisti olduğu düşünülebilir. (+)-Terpinen-4-ol'un antienflamatuvar etkisini 40 saat boyunca devam ettiği bildirilmiştir (Selveira ve ark., 2013). Enflamasyonda önemli rol oynayan TRPA1 için (+)-Terpinen-4-ol'un enflamatuvar ağrıyı inhibe edeceği burada öngörülmekte ve yeni bir hipotez olarak ortaya konulmaktadır. Bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

(+)-alfa-Terpineol, 45 ve 90. dakikalarda sadece 100 mg/kg dozunda antienflamatuvar etki göstermiş ve rutenyum kırmızısı varlığında 45. dakikada etkisi ortadan kalkmıştır, 90. dakikada ise rutenyum kırmızısı bu etkiyi göstermemiştir (Şekil 74, 75). Bu veriler ışığında, (+)-alfa-Terpineol'un TRP kanallarıyla etkileşmediği düşünülebilir (Vogt-Eisele ve ark., 2007) fakat

analjezik etkisinin rutenyum kırmızısı ile etkileştiği dikkate alınacak olursa, rutenyum kırmızısı etkisinin 90. dakikada azalması nedeniyle bu etkinin gözlendiği düşünülebilir. Buna ek olarak, antienflamatuvar ve analjezik etkilerinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği düşünülebilir .

1,8-sineol sadece 50 mg/kg dozunda ve sadece formalin uygulanmasından 45 dakika sonra zayıf bir antienflamatuvar etki göstermiş, 90. dakikada bu etki kaybolmuştur. 90. dakikada uygulanan hiçbir dozda etki göstermemiş fakat sadece rutenyum kırmızısı (100 mg/kg) varlığında antienflamatuvar etki gözlenmiştir. Karvakrol ve terpinen-4-ol'den farklı olarak rutenyum kırmızısı ile antagonize olmamıştır. (Şekil 83-87). 1,8-Sineol'un TRP kanalları ile etkileştiği bilinmektedir (Takaishi ve ark., 2012). In vivo koşullarda deneylerimizde alınan bu sonuçlar ile 1,8-sineol'un TRP kanaları üzerindeki etkisini bildiren çalışmaların in vitro ve izole hücre sistemlerinde yapılmış ve dolayısıyla kullanılan dozlardaki farklılıktan ileri geldiği düşünülebilir.

Deneylerimizde analjezik etkisi gözlenmemiş olan 1,4-sineol'un formalin ile oluşturulan enflamasyon testlerinde 45 ve 90. dakikalarda antienflamatuvar etkili olduğu görülmüştür (Şekil 76-81). İlk 45 dakikada 50 ve 100 mg/kg dozlarında, 90. dakikada ise sadece 50 mg/kg dozunda antienflamatuvar etkili olduğu, 90. dakikada ise azaldığı bulunmuştur (Şekil 80 ve 81). Dolayısıyla 1,4-sineolun etkisinin 1,8-sineol'den farklı olduğu bulunmuştur.

1,4-sineol'un rutenyum kırmızısı ile birlikte antienflamatuvar etkisinde artış olmaktadır (Şekil 81 ve 82). Bu özelliği ile deneylerimizde test edilen m-krezol ve o-krezole benzemektedir (Şekil 80 ,81, 92, 93, 98-101).

m-Krezol formalin uygulanmasından 45 dakika sonra etki göstermemiş fakat rutenyum kırmızısı ile birlikte kuvvetli antienflamatuvar etki göstermiştir. 90. dakikada ise etki kaybolmuştur (Şekil 94-101). o-Krezol ise 45. dakikada 50 mg/kg dozunda ve 90. dakikada ise 50 ve 100 mg/kg dozlarda artarak devam eden antienflamatuvar etki göstermiştir (Şekil 88-93, 100, 101). Bir krezol türevi olan 4-kloro-m-krezol ryanodine reseptör agonisti olarak kullanılan standard maddeler arasındadır (Mackrill, 2010), ayrıca krezollerin TRPV3 agonisti oldukları bildirilmiştir (Vriens ve ark., 2009). orto- ve meta-Krezol moleküllerinin antienflamatuvar etkileri, TRP kanal antagonisti olan rutenyum kırmızısı varlığında istatistiksel olarak 0.001 düzeyinde olmak üzere çok daha kuvvetlenmiştir (Şekil 92-101). Bu bulgular o-krezol ve m-krezol moleküllerinin rutenyum kırmızısı ile sinerjistik olarak etkileşmekte olduğunu, dolayısıyla rutenyum kırmızısı gibi TRP kanallarını antagonize ettiklerini göstermektedir.

4-kloro-m-Krezol'un ryanodin reseptör agonisti olmasının yanısıra aynı zamanda sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompa inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Al-Mousa ve Michelangeli, 2009). Toksik etkili maddelerden polibromlu difenil eter yapısındaki maddelerin ryanodin reseptörleri üzerinden toksik etki gösterdikleri ve bu toksik maddelerin üzerindeki fonksiyonel grupların orto- ya da para-konumlarında olmalarının çok önemli olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2011). Fenolik hidroksil grubun orto konumda olmasının klor kanallarının aktivasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (Mohammadi ve ark., 2001). Dolayısıyla orto konumundaki hidroksil grubuna sahip moleküller olan o-krezol

ve karvakrolun inhibitör etkili olmalarında klor kanallarının rolünün olabileceği düşünülebilir.

Rutenyum kırmızısı ile sinerjistik etki göstererek orto- ve meta-krezol moleküllerinin antienflamatuvar etki gösterdikleri deneysel olarak ilk kez burada bildirilmektedir. Nitekim m-krezol molekülünün, hayvanlarda spesifik bir özellik olan feromon olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bulgularımız, krezollerin toksik etkilerinin ortaya çıkmasında TRP kanalları ve ryanodin reseptörlerinin etki mekanizmasında çok önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Feromonların çok düşük dozlarda etkili oldukları dikkate alınacak olursa, deneylerimizde kullanılmış en düşük doz olan 10 mg/kg 'dan daha düşük dozlarda bile krezollerin spesifik TRP kanalları ve ryanodin reseptörleri üzerinde etkili olmaları beklenebilir.

Analjezik etki üzerinde deneylerimizde test edilen moleküllerin yapısında bulunan izopropil grubunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Antienflamatuvar etki açısından, izopropil grubunun öneminin azaldığı anlaşılmıştır.

İzole fare distal kolonu, TRP kanallarının çalışılması için uygun preparatlar arasında bulunmaktadır (Penuelas ve ark., 2007; Ueda ve ark., 2009). Deneylerimizde test edilen maddelerden karvakrol hem analjezik hem antienflamatuvar etki açısından güçlü etki göstermiştir. Bu nedenle karvakrolün sağlıklı ve enflame olmak üzere iki farklı denek grubuna ait izole fare distal kolonunda denenmesi tercih edilmiştir.

Balb/c albino farelere ait izole distal kolon preparatları üzerinde yapılan deneylerde, karvakrolün sağlıklı dokularda ACh ile oluşturulan kasılmaları doza bağlı olarak inhibe ettiği, bu inhibisyonun 10^{-4} M dozda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür. Enflame dokularda ise karvakrolün inhibisyon yapıcı özelliği ortadan kalkmıştır. Nalokson, nitro-L-arjinin ve rutenyum kırmızısı varlığında karvakrolün kolinerjik muskarinik kasılmalar üzerindeki etkisinin sağlıklı ve enflame dokularda çok farklı olmadığı bulunmuştur (Şekil 111-115). Karvakrol, TRPV3 agonisti olarak bilinmekte ve TRPV3 reseptörünün fare distal kolon epitelinde bulunduğu bildirilmiştir (Ueda ve ark., 2009). Distal kolon epitelinde bulunan TRPV3 kanalının karvakrolün kasılmayı inhibe edici etkisinde herhangi bir rol oynamadığı görülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla, karvakrolün enflame ve sağlıklı izole fare distal kolon düz kas kasılmaları üzerindeki etkisi ilk kez bu çalışmada gösterilmiş bulunmaktadır. Analjezik ve antienflamatuvar etkiye sahip olan ve bu etkilerini TRP kanalları üzerinden yaptığı gösterilmiş olan karvakrolün, distal kolon üzerindeki inhibitor etkisinin rutenyum kırmızısı ile etkileşmemiş olması, karvakrolun distal kolondaki etki mekanizmasında rutenyum kırmızısı ile etkileşmeyen başka mekanizmaların rol oynamakta olduğunu göstermektedir. rutenyum kırmızısı ile yeterince antagonize olmayan TRP kanalları arasında TRPA1 bulunduğu bildirilmiştir (Matsushita ve ark., 2013), bu nedenle bulgularımız karvakrolun izole kolon üzerindeki etkisinin TRPA1 üzerinden ya da rutenyum kırmızısı etkisine dirençli diğer kanallar üzerinden olduğunu düşündürmektedir.

Karvakrolün izole sıçan fundus, ileum, vas deferens ve mesane düz kaslarında kasılmaları inhibe ettiği (Duman, 2005; Arı, 2005; Çakmakçı, 2010) izole sıçan mide fundus düz kasları üzerinde kolinerjik kasılmaları inhibe etmediği

bildirilmiştir (Aydin ve Şeker 2005). Karvakrolun izole fare distal kolon düz kasları üzerindeki etkisine ait bulguların ise ilk kez çalışmamızda sunulmuş olması nedeniyle etki mekanizmasının anlaşılabilmesi açısından bu konuda yapılacak yeni araştırmalara gerek vardır.

Deneylerimiz sonucunda karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol moleküllerinin farklı derecelerde olmak üzere analjezik etki gösterdikleri, bu moleküller arasında karvakrolün en güçlü etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.

1,4-Sineol, o-krezol ve m-krezol moleküllerinin rutenyum kırmızısı ile etkileştiği ve dolayısıyla etki mekanizmalarında TRP kanallarının rol oynadığı gösterilmiştir.

Enflamasyon, doku harabiyeti ve ekzojen maddelerin varlığında gelişen bir reaksiyonlar zinciridir. Enflamasyonda mast hücrelerinin lökositlerin aktivasyonu, vasküler dilatasyon, lokal ödem afferent sinir uçlarının aktivasyonu ve endojen mediyatör salıverilmesi görülmektedir (Kayaalp, 2012; Kumar ve ark., 2007). Kortizol benzeri kortikosteroidler ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAII) antienflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları esas olarak enflamasyonda rol oynayan prostaglandinler gibi arakidonik asid türevlerinin oluşmasını engellemek şeklinde olmaktadır. Arakidonik asid yolağında rol oynayan fosfolipaz A2 ve COX enzimlerinin yanısıra (Kayaalp 2012; Kumar ve ark., 2007; Rao ve ark., 2010), Interleukinler, TNF-alfa ve TRP kanallarının enflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir. Interleukin-1, TNF-alfa ve interleukin-6 proenflamatuvar sitokinler olarak da bilinmektedir (Dinarello ve ark., 2012; Warren ve ark., 1988; Schumacher, 2010). Karvakrol timol, alfa-terpineol ve 1,8-sineol'un COX-2 inhibisyonu yaptıkları bildirilmiştir (Hotta ve ark., 2010; Landa ve ark., 2009; Wagner ve ark., 1986; Trinh ve ark., 2011). orto- ve meta-Krezol moleküllerinin de COX enzimleri ile etkileştiği bildirilmiştir (Chan ve ark., 2005). 1,4-sineol ve terpinen-4-ol için COX enzim inhibisyonu bildirilmemiştir. Antienflamatuvar etkisi deneylerimizde gösterilmiş olan timol, karvakrol, terpinen-4-ol, alfa-terpineol, 1,8-sineol etkisinde COX inhibisyonu ile TRP kanalları ile etkileşmesinden hangisinin daha önemli rol oynadığı bildirilmiş değildir. COX inhibisyonu yapan fenamatların aynı zamanda TRP kanal blokajı da yaptıkları bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2012; Ilatovskaya ve ark., 2011) dolayısıyla antienflamatuvar etkisi gözlenmiş olan test maddelerimizin çeşitli derecelerde olmak üzere hem COX enzim inhibisyonu hem TRP kanal aktivasyonu yaptıkları düşünülebilir.

TRP kanalları ile ilgili çalışmalarda bugün için en fazla eksikliği duyulan konunun TRP kanallarına spesifik etkili maddelerin yokluğudur (Wu ve ark., 2010). Deneylerimizde kullanılan test maddelerinden yapılacak yeni çalışmalar ile karvakrolün analjezik ve antienflamatuvar etkisi nedeniyle, 1,4-sineol ve (+)-terpinen-4-ol'un ise antienflamatuvar etkisi nedeniyle klinik kullanıma girmesi mümkündür.

TRPV kanalları üzerinde etkili olduğu, TRPA ve TRPC1 kanalları ile etkileştiğinin de bildirilmiş olması ve analjezik antienflamatuvar etkisi nedeniyle karvakrolün kanser hastalarında kullanılma potansiyeli bulunmaktadır (Prevarskaya ve ark., 2007; Premkumar ve Abooj 2013).

Deneylerimiz sonucunda karvakrol, timol, (+)-terpinen-4-ol, (+)-alfa-terpineol, 1,8-sineol, 1,4-sineol, o-krezol ve m-krezol moleküllerinin rutenyum kırmızısı ile

etkileştiği ve dolayısıyla etki mekanizmalarında TRP kanallarının rol oynadığı gösterilmiştir. Test maddelerinden karvakrol, timol, (+)-alfa-terpineol ve 1,8-sineol moleküllerinin hem analjezik hem antienflamatuvar etkili oldukları, 1,4-sineol ve (+)-terpinen-4-ol moleküllerinin sadece antienflamatuvar etkili gösterdikleri, o-krezol ve m-krezol moleküllerinin TRP kanal antagonisti rutenyum kırmızısı ile birlikte artan antienflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Deneylerimizde gözlenmiş olan bu farmakolojik etkiler üzerinde, moleküllerin kimyasal yapısındaki aromatik halkada bulunan hidroksil molekülünün konumunun ve ayrıca molekül yapısında bulunan izopropil grubunun önemli rol oynadığı bulunmuştur.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Deneylerimizde yapılan testler sonucunda karvakrol ve timolün TRP kanalları ile kileşerek analjezik ve antienflamatuvar etkisinin güçlü olduğu (+)-terpinen-4-ol ve 1,4-sineol moleküllerinin ise analjezik etkilerinin olmadığı fakat güçlü antienflamatuvar etkilerinin olduğu bu nedenle sözkonusu moleküllerin klinik kullanıma girebilmesine yönelik çalışmalar yapılması gerektiği önerilmektedir. Analjezik etkiye yönelik yeni madde arayışlarında, yeni molekülün yapısında izopropil grubunun bulunması ve serbest hidroksil grubunun orto konumda olması farmakolojik olarak etki görülmesinde önemli rol oynacaktır. Son yıllarda giderek daha fazla çalışma konusu olduğu görülen karvakrole ek olarak (+)-terpinen-4-ol ve 1,4-sineol ile yeni çalışmaların yapılmasına gerek bulunmaktadır. Böylece klinikte kullanılan steroid olmayan antienflamatuvarlarda görülen yan tesirlere sahip olmayan, TRP kanalları üzerinden etkili olan yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi olanağı vardır.

TRP kanalları konusunda yapılan sınıflandırma amino asid dizisine göre yapılmaktadır fakat bu grubun alttiplerine ve üyelerine yeterince spesifik etkili agonist ve antagonistlerin olmadığı bilinmektedir (Wu ve ark., 2010). Bu konudaki yeni bilgiler dikkate alınacak olursa oksijenli monoterpen grubunun TRP kanalları ile etkileşmesinde yeni agonistler, antagonistler ve yeni terapötik etkili maddelerin bulunması olasıdır.

KAYNAKLAR

Abass, K., Reponen, P., Mattila, S., Pelkonen, O., Metabolism of alfa-thujone in human hepatic preparations in vitro, Xenobiotica, 41(2), 101-111 (2011).

Aeschbach, R., Löliger, J., Scott, B.C., Murcia, A., Butler, J., Halliwell, B., Aruoma, O.I., Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol, Food. Chem. Toxicol., 32(1), 31-36 (1994).

Ahmad, A., Khan, A., Manzoor, N., Reversal of efflux mediated antifungal resistance underlies synergistic activity of two monoterpenes with fluconazole, Eur. J. Pharm. Sci., 48(1-2), 80-86 (2013).

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 carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice, Pharmacol. Res., 40(2), 159-163 (1999).

Albert, A.P., Gating mechanisms of canonical transient receptor potential channel proteins: role of phosphoinositols and diacylglycerol, Adv. Exp. Med. Biol., 704, 391-411 (2011).

Al-Chaer, E.D., Feng, Y., Willis, W.D., A role for the dorsal column in nociceptive visceral input into the thalamus of primates, J. Neurophysiol., 79, 3143-3150, (1998).

Alessandra, T.P., Moretti, M.D.L., Claudia, J., Chemical composition and antimicrobial action of the essential oil of Salvia desoleana and S. sclarea, Planta Med., 65, 752-753 (1999).

Alexander, S.P.H., Mathie, A., Peters, J.A., Guide to Receptors and Channels (GRAC), 5th edition., Br. J. Pharmacol., 164 (Suppl. 1), 1-324 (2011).

Alkahtani, R., Mahavadi, S., Al-Shboul, O., Alsharari, S., Grider, J.R., Murthy K.S., Changes in the Expression of Smooth Muscle Contractile Proteins in TNBS- and DSS-Induced Colitis in Mice, Inflammation, DOI:10.1007/s10753-013-9669-0 (2013).

Al-Mousa, F., Michelangeli, F., Commonly used ryanodine receptor activator, 4-chloro-m-cresol (4CmC), is also an inhibitor of SERCA Ca^{2+} pumps, Pharmacol. Rep., 61(5), 838-842 (2009).

Ambudkar, I.S., Trafficking of TRP channels: determinants of channels function, Handb. Exp. Pharmacol., 179, 541-557 (2007).

Andersen, A., Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol, Int. J. Toxicol., 25 (1), 29-127 (2006).

Andreev, K.P., Vanovich, G.I., Kudryavtseva, Soboleva, R.G., New insect repellents for protection of humans and animals from bloodsucking flies, mosquitoes, midges and gnats, Chem. Abstr., 54, 12463 (1960).

Angerer, J., Krämer, A., Occupational chronic exposure to organic solvents. XVI. Ambient and biological monitoring of workers exposed to toluene, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 69(2), 91-96 (1997).

Arı, S., Karvakrol, Timol, orto- ve meta-Kresezol'ün İzole Sıçan Mide-Fundus, İleum ve Aorta Üzerinde $CaCl_2$ Kasılmalarına Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2005).

Aristatile, B., Al-Assaf, A.H., Pugalendi, K.V., Carvacrol suppresses the expression of inflammatory marker genes in D-galactosamine-hepatotoxic rats, Asian Pac. J. Trop. Med., 6(3), 205-211 (2013).

Aristatile, B., Al-Numair, K.S., Al-Assaf, A.H., Pugalendi, K.V., Pharmacological effect of carvacrol on D: -galactosamine-induced mitochondrial enzymes and DNA damage by single-cell gel electrophoresis, J. Nat. Med., 65(3-4), 568-577 (2011).

Aristatile, B., Al-Numair, K.S., Veeramani, C., Pugalendi, K.V., Antihyperlipidemic effect of carvacrol on D-galactosamine-induced hepatotoxic rats, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 20(1), 15-27, (2009a).

Aristatile, B., Al-Numair, K.S., Veeramani, C., Pugalendi, K.V., Effect of carvacrol on hepatic marker enzymes and antioxidant status in D-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats, Fundam. Clin. Pharmacol., 23(6), 757-765 (2009b).

Armstead, W.M., Nociceptin/orphanin phenylalanine glutamine (FQ) receptor and cardiovascular disease, Cardiovasc. Ther., 29 (1), 23-28 (2011).

Arniges, M., Fernández-Fernández, J.M, Albrecht, N., Schaefer, M., Valverde, M.A., Human TRPV4 channel splice variants revealed a key role of ankyrin domains in multimerization and trafficking, J. Biol. Chem., 281(3), 1580-1586 (2006).

Astani, A., Reichling, J., Schnitzler, P., Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils, Phytother. Res., 24(5), 673-679 (2010).

Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C., Ege yöresinde yetişen Origanum onites L. (İzmir kekiği) üzerinde etnofarmakolojik araştırmalar, X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs, İzmir, 45 (1993).

Aydin, S., Analgesic activity of terpinen-4-ol. Fund. Clin. Pharmacol., 18(suppl.1), 51 (2004a).

Aydin, S., Anticonvulsive effect of alpha-terpineol on mice, III. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi Bildiri Kitabı, III. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, 7-11 Nisan, Denizli, (2004b).

Aydin, S., Arslan, R., Cakmak, A., Role of carvacrol on the analgesic actions of natural products, J. Physiol. Sci., 59 (Suppl.1), 381 (2009).

Aydin, S., Başer, K.H.C., Ozturk, Y., The chemistry and pharmacology of Origanum (Kekik) Water. Proceedings of the 27th International Symposium on Essential Oils. (Eds., Ch. Franz, A. Mathe and G. Buchbauer), Allured Publ., 52-60 1996a.

Aydin, S., Beis, R., Can, O.D., Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2-nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: Evidence for the importance of the 2-(o-substituted phenyl) group, Pharmazie, 58, 405-408 (2003a).

Aydin, S., Beis, R., Naloxone sensitive analgesic activity of 1,4-cineole, Pharmacologist, XIVth World Congress of Pharmacology, July 7-12, San Francisco, California USA. 2002, 44(suppl. 1), 34.2, (2002).

Aydin, S., Cakmak, A., Karvakrolün izole fare vas deferens üzerindeki inhibitor etkisinde izopropil grubunun rolü, 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-7 Kasim, Manavgat-Antalya, 261 (2009).

Aydin, S., Cakmak, A., Ozturk, Y., A comparative investigation on the anti-inflammatory action of carvacrol, Türk Nörol. Derg., 9.Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 13-17 April, İstanbul 16 (Ek-1), 129 (2010).

Aydin, S., Demir, T., Ozturk, Y., Baser, K.H.C., Analgesic activity of Nepeta italica L., Phytother. Res., 13 ,20-23 (1999).

Aydin, S., Demir, T., Öztürk, Y., Baser, K.H.C., Analgesic effects of Nepeta italica L., Evidence for a new compound; 1,8-sineol, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 358 (Suppl.1), 35 (1998).

Aydin, S., Inhibitory effect of alpha-terpineol on motor coordination, Abstract Book, 7th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 24-27, Ankara, 279 (2003b).

Aydin, S., Ozturk, Y., Beis, R., Baser, K.H.C., Investigation of Origanum onites, Sideritis congesta and Satureja cuneifolia essential oils for analgesic activity, Phytother. Res., 10, 342-344 (1996b).

Aydin, S., Öztürk, Y., Beis, R., Başer, K.H.C., Karvakrol'ün farelerde in vivo analjezik etkisi. XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-8 Kasım, Tekirova/Antalya. Özet kitabı, 147 (1996c)

Aydin, S., Seker, E., Effect of an aqueous distillate of Origanum onites L. on isolated rat fundus, duodenum and ileum: evidence for the role of oxygenated monoterpenes, Pharmazie, 60(2), 147-150 (2005).

Aydin, Y., Kutlay, O., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., Aydin, S., Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats, Planta Med., 73, 1365-1371 (2007).

Azirak, S., Rencuzogullari, E., The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells, Environ. Toxicol., 23(6), 728-735 (2008).

Azizi, Z., Ebrahimi, S., Saadatfar, E., Kamalinejad, M., Majlessi, N., Cognitive-enhancing activity of thymol and carvacrol in two rat models of dementia, Behav. Pharmacol., 23(3), 241-249 (2012).

Bagamboula, C.F., Uyttendaele, M., Debevere, J., Inhibitory effects of spices and herbs towards Shigella sonnei and S. Flexneri, Meded. Rijksuniv. Gent. Fak. Landbouwkd. Toegep. Biol. Wet., 66 (3b), 523-530 (2001).

Bandell, M., Macpherson, L.J., Patapoutian, A., From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs, Curr. Opin. Neurobiol., 17, 490–497 (2007).

Bang, S., Yoo, S., Yang, T.J., Cho, H., Hwang, S.W., Farnesyl Pyrophosphate Is a Novel Pain-producing Molecule via Specific Activation of TRPV3, J. Biol. Chem., 285(25), 19362–19371 (2010).

Bang, S., Yoo, S., Yang, T.J., Cho, H., Hwang, S.W., Isopentenyl pyrophosphate is a novel antinociceptive substance that inhibits TRPV3 and TRPA1 ion channels, Pain, 152, 1156-1164 (2011).

Bang, S., Yoo, S., Yang, T.J., Cho, H., Hwang, S.W., Nociceptive and pro-inflammatory effects of dimethylallyl pyrophosphate via TRPV4 activation, Br. J. Pharmacol., 166(4), 1433–1443 (2012).

Bastos, V.P., Brito, T.S., Lima, F.J., Pinho, J.P., Lahlou, S., Abreu Matos, F.J., Santos, A.A., Caldas Magalhães, P.J., Inhibitory effect of 1,8-cineole on guinea-pig airway challenged with ovalbumin involves a preferential action on electromechanical coupling, Clin. Exp. Pharmacol., Physiol., 36(11), 1120-1126 (2009).

Bastos, V.P., Gomes, A.S., Lima, F.J., Brito, T.S., Soares, P.M., Pinho, J.P., Silva, C.S., Santos, A.A., Souza, M.H., Magalhães, P.J., Inhaled 1,8-cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged Guinea pigs, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 108(1), 34-39 (2011).

Bautista, D.M., Pellegrino, M., Tsunozaki, M., TRPA1: A Gatekeeper for Inflammation, Annu. Rev. Physiol., 75, 181–200 (2013).

Beech, D.J., Muraki, K., Flemming, R., Non-selective cationic channels of smooth muscle and the mammalian homologues of Drosophila TRP, J. Physiol., 559(3), 685-706 (2004).

Beer, A.M., Lukanov, J., Sagorchev, P., Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles, Phytomedicine, 14(1), 65-69 (2007).

Begrow, F., Engelbertz, J., Feistel, B., Lehnfeld, R., Bauer, K., Verspohl, E.J., Impact of thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance, Planta Med., 76, 311-318 (2010).

Behrendt, H.J., Germann, T., Gillen, C., Hatt, H., Jostock, R., Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay, Br. J. Pharmacol., 141, 737-745 (2004).

Beis, R., Aydin, S., Endothelium independent relaxing effect of alpha-terpineol on isolated rat aorta, Abstract Book, 7th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, Ankara, June 24-27, 281 (2003).

Ben Arfa, A., Combes, S., Preziosi-Belloy, L., Gontard, N., Chalier, P., Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure, Lett. Appl. Microbiol., 43 (2), 149-154 (2006).

Bendahou, M., Muselli, A., Grignon-Dubois, M., Benyoucef, M., Desjobert, J.M., Bernardini, A.F., Costa, J., Antimicrobial activity and chemical composition of Origanum glandulosum Desf. essential oil and extract obtained by microwave extraction: Comparison with hydrodistillation, Food Chem., 106 (1), 132-139 (2008).

Bhatia, S.P., Letizia, C.S., Api, A.M., Fragrance material review on alpha-terpineol, Food Chem. Toxicol., 46 (280-285) (2008).

Bianchi, C., Franceschini, J., Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs, Br. J. Pharmacol. , 9, 280-284 (1954).

Blackshaw, L.A., Brierley, S.M., Harrington, A.M., Hughes, P.A., TRP Channels in Visceral Pain, Open Pain J., 6, (Suppl 1), 23-30 (2013).

Bonjardim, L.R., Cunha, E.S., Guimarães, A.G., Santana, M.F., Oliveira, M.G., Serafini, M.R., Araújo, A.A., Antoniolli, A.R., Cavalcanti, S.C., Santos, M.R., Quintans-Júnior, L.J., Evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive properties of p-cymene in mice, Z. Naturforsch. C., 67(1-2), 15-21 (2012).

Boskabady, M.H., Jafari, Z., Pouraboli, I., The effect of carvacrol on muscarinic receptors of guinea-pig tracheal chains, Phytother. Res., 25(4), 530-535 (2011).

Boskabady, M.H., Jandaghi, P., Relaxant effects of carvacrol on guinea pig tracheal chains and its possible mechanisms, Pharmazie, 58(9), 661-663 (2003).

Boskabady, M.H., Tabanfar, H., Gholamnezhad, Z., Sadeghnia, H.R., Inhibitory effect of Zataria multiflora Boiss and carvacrol on histamine (H(1)) receptors of guinea-pig tracheal chains, Fundam. Clin. Pharmacol., 26(5), 609-620 (2012).

Botelho, M.A., Nogueria, N.A.P., Bastos, G.M., Fonseca, S.G.C., Lemos, T.L.G., Matos, F.J.A., Montenegro, D., Heukelbach, J., Rao, V.S., Brito, G.A.C., Antimicrobial activity of the essential oil from Lippa sidoides, carvacrol and thymol against oral pathogens, Braz. J. Biol. Res., 40 (3), 349-456 (2007).

Bounatirou, S., Smiti, S., Miguel, M.G., Faleiro, F., Rejeb, M.N., Neffati, M., Costa, M.M., Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Pedro, L.G., Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian Thymus capitatus Hoff. Et Link., Food Chem., 105 (1), 146-155 (2007).

Bourne, K.Z., Bourne, N., Reising, S.F., Stanberry, L.R., Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vivo and in vitro activity against herpes simplex virus type 2, Antiviral Res., 42 (3), 219-226 (1999).

Braga, P.C., Dal Sasso, M., Culici, M., Bianchi, T., Bordoni, L., Marabini, L., Anti-inflammatory activity of thymol: inhibitory effect on the release of human neutrophil elastase, Pharmacology, 77(3), 130-136 (2006).

Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., N.Y., (2006).

Bruze, M., Zimerson, E., Contact allergy to o-cresol--a sensitizer in phenol-formaldehyde resin, Am. J. Contact Dermat., 13(4), 198-200 (2002).

Bukovská, A., Cikos, S., Juhás, S., Il'ková, G., Rehák, P., Koppel, J., Effects of a combination of Thyme and Oregano essential oils on TNBS-induced colitis in mice, Mediators Inflamm., 23296 (2007).

Burger, B.V., le Roux, M., Garbers, C.F., Spies, H.S., Bigalke, R.C., Pachler, K.G., Wessels, P.L., Christ, V., Maurer, K.H.: Further compounds from the pedal gland of the bontebok (Damaliscus dorcas dorcas), Z. Naturforsch. [C], 32, 49-56 (1977).

Burt, S.A., Fledderman, M.J., Haagsman, H.P., van Knapen, F., Veldhuizen, E.J., Inhibition of Salmonella enterica serotype Enteritidis on agar and raw chicken by carvacrol vapour, Int. J. Food Microbiol., 119 (3), 346-350 (2007).

Cahill, C.M., Holdridge, S.V., Morinville, A., Trafficking of delta-opioid receptors and other G-protein-coupled receptors: implications for pain and analgesia, Trends Pharmacol. Sci., 28 (1), 23-31 (2007).

Cahill, C.M., Morinville, A., Hoffert, C., O'Donnell, D., Beaudet, A., Up-regulation and trafficking of delta opioid receptor in a model of chronic inflammation: implications for pain control, Pain, 101(1-2), 199-208 (2003).

Cakmak, A., Aydin, S., Variation of the analgesic effect of carvacrol: Influence of solvents, 6th European Congress of Pharmacology (EPHAR 2012), (17-20)-07.2012, Granada, Spain, Proceedings of the British Pharmacological Society at http://www.pA2online.org/abstracts/Vol10Issue3abst496P.pdf

Calay, E.S., Hotamisligil, G.S., Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames, Nature Med., 19, 265-267 (2013).

Calderón-Guzmán D., Hernández-Islas J.L., Espitia Vázquez, I.R., Barragán-Mejía G., Hernández-García, E., Del Angel, D.S., Juárez-Olguín, H., Effect of toluene and cresols on Na^+,K^+-ATPase, and serotonin in rat brain, Regul. Toxicol. Pharmacol., 41(1), 1-5 (2005).

Calixto, J.B., Kassuya, C.A., Andre, E., Ferreira, J., Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. Pharmacol. Ther., 106, 179–208 (2005).

Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., Koken, T., Uslu, S., Demirustu, C., Aral, E., Baser, K.H.C., Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver, Phytomedicine, 15(6-7), 447-452 (2008).

Carson, C.F., Riley, T.V., Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of melaleuca alternifolia, J. Appl. Bacteriol., 78 (3), 264-269 (1995).

Cavalcante, Melo, F.H., Rios, E.R., Rocha, N.F., Citó Mdo, C., Fernandes, M.L., de Sousa, D.P., de Vasconcelos, S.M., de Sousa, F.C., Antinociceptive activity of carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice, J. Pharm. Pharmacol., 64(12), 1722-1729 (2012).

Cetin, H., Erler, F., Yanikoglu, A., A comparative evaluation of Origanum onites essential oil and its four major components as larvicides against the pine processionary moth, Thaumetopoea wilkinsoni Tams, Pest. Manag. Sci., 63 (8), 830-833 (2007).

Cetin, H., Yanikoglu, A., A study of the larvicidal activity of Origanum (Labiatae) species from southwest Turkey, J. Vector Ecol., 31 (1), 118-122 (2006).

Chamblee, T.S., Clark, B.C., Radford, T., Iacobucci, G.A., General method for the high-performance liquid chromatographic prefractionation of essential oils and flavor mixtures for gas chromatographic-mass spectrometric analysis, J. Chromatogr., 330, 141-151 (1985).

Chami, N., Bennis, S., Chami, F., Aboussekhra, A., Remmal, A., Study of anticandidal activity of carvacrol and eugenol in vitro and in vivo, Oral Microbiol. Immunol., 20 (2), 106-111 (2005).

Chan, C.P., Yuan-Soon, H., Wang, Y.J., Lan, W.H., Chen, L.I., Chen, Y.J., Lin, B.R., Chang, M.C., Jeng, J.H.,Toxicology, Inhibition of cyclooxygenase activity, platelet aggregation and thromboxane B2 production by two environmental toxicants: m- and o-cresol, 208(1), 95-104 (2005).

Choi, Y.J., Sim, W.C., Choi, H.K., Lee, S.H., Lee, B.H.. alpha-Terpineol induces fatty liver in mice mediated by the AMP-activated kinase and sterol response element binding protein pathway, Food Chem. Toxicol., 55, 129-136 (2013).

Clapham, D.E., TRP channels as cellular sensors, Nature, 426, 517–524 (2003).

Coats, J.R., Karr, L.L., Drewes., Charles., D., Toxicity and neurotoxic effects of monoterpenoids in insects and earthworms, Chem. Abstr., 113, 36025 (1991).

Coelho-de-Souza, L.N., Leal-Cardoso, J.H., de Abreu Matos, F.J., Lahlou, S., Magalhães, P.J., Relaxant effects of the essential oil of Eucalyptus tereticornis and its main constituent 1,8-cineole on guinea-pig tracheal smooth muscle, Planta Med., 71(12), 1173-1175 (2005).

Cosens, D.J., Manning, A., Abnormal electroretinogram from a Drosophila mutant, Nature, 224, 285–287 (1969).

Cox, S.D., Markham, J.L., Susceptibility and intrinsic tolerance of pseudomonas aeruginosa to selected plant volatile compounds, J. Appl. Microbiol., 103 (4), 930-936 (2007).

Curran-Everett, D., Explorations in statistics: confidence intervals, Adv. Physiol. Educ., 33(2), 87-90 (2009).

Çakmakçı, Y., Elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan izole sıçan ileum, mesane, vas deferens ve sol atrium kasılmaları üzerinde 1,4-sineol, 1,8-sineol ve karvakrol'ün etkileri, Doktora tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2010).

Daemon, E., Maturano, R., Monteiro, C.M., Goldner, M.S., Massoni, T., Acaricidal activity of hydroethanolic formulations of thymol against Rhipicephalus sanguineus (Acari: Ixodidae) and Dermacentor nitens (Acari: Ixodidae) larvae, Vet. Parasitol., 186(3-4), 542-545 (2012).

Davidson, S., Giesler, G.J., Ascending nociceptive pathways, In:Encyclopedia of Neuroscience. (Eds: Marc D. Binder, Nobutaka Hirokawa and Uwe Windhorst), Springer-Verlag, Heidelberg, 185-190 2008.

de Groot, A.C., Weyland, J.W., Systemic contact dermatitis from tea tree oil, Contact Dermatitis, 274, 279-280 (1992).

de Oliveira, A., Fidalgoneto, A.A., Paumgartten, F.J.R., In-vitro inhibition of liver monooxygenases by beta-ionone, 1,8-cineole, (-)-menthol and terpineol. Toxicology, 135, 33-41 (1999).

de Oliveira, M.G., Marques, R.B., de Santana, M.F., Santos, A.B., Brito, F.A., Barreto, E.O., De Sousa, D.P., Almeida, F.R., Badauê-Passos, D. Jr., Antoniolli

A.R., Quintans-Júnior, L.J., alfa-terpineol reduces mechanical hypernociception and inflammatory response, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 111(2), 120-125 (2012).

de Petrocellis, L, Orlando, P., Moriello, A.S., Aviello, G., Stott, C., Izzo, A.A., Di Marzo, V., Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation, Acta Physiol. (Oxf). 204(2), 255-266 (2012).

de Sousa D.P., Nóbrega F.F., de Morais L.C., de Almeida R.N., Evaluation of the anticonvulsant activity of terpinen-4-ol, Z. Naturforsch. C., 64(1-2), 1-5 (2009).

de Sousa, J.P., Torres, R. de A., de Azerêdo, G.A., Figueiredo, R.C., Vasconcelos M.A., de Souza, E.L., Carvacrol and 1,8-cineole alone or in combination at sublethal concentrations induce changes in the cell morphology and membrane permeability of Pseudomonas fluorescens in a vegetable-based broth, Int. J. Food Microbiol., 158(1), 9-13 (2012).

de Vincenzi, M., Silano, M., de Vincenzi, A., Maialetti, F., Scazzocchio, B., Constituents of araomatic plants: eucalyptol, Fitoterapia, 73, 269-275 (2002).

de Vincenzi, M., Stammati, A., De Vincenzi, A., Silano, M., Constituents of aromatic plants: carvacrol, Fitoterapia, 75(7-8), 801-804 (2004).

Deb, D.D., Parimala, G., Saravana Devi, S., Chakraborty, T., Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60, Chem. Biol. Interact., 193(1), 97-106 (2011).

Deichmann, W., Keplinger, M.L., Phenols and phenolic compounds. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, (G.D. Clayton and FJE. Clayton, Eds.), Wiley and Sons, New York, VoL 2A, 2567-2627 1981.

Demirci, F., Paper, D., Franz G., Başer, K.H.C., Investigation of the Origanum onites L. essential oil using the chorioallantoic membrane (CAM) assay, J. Agric. Food Chem., 52 (2), 251-254 (2004).

Deval, E., Gasull, X., Noël, J., Salinas, M., Baron, A., Diochot, S., Lingueglia, E., Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain., Pharmacol. Ther., 128(3), 549-558 (2010).

Didry, N., Dubreuil, L., Pinkas, M., Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria, Pharm. Acta. Helv., 69(1), 25-28 (1994).

Dinarello, C.A., Simon, A., van der Meer, J.W., Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat. Rev. Drug Discov., 11(8), 633-526 (2012).

Dong, R.H., Fang, Z.Z., Zhu, L.L., Ge, G.B., Cao, Y.F., Li, X.B., Hu, C.M., Yang, L., Liu, Z.Y., Identification of CYP isoforms involved in the metabolism of thymol and carvacrol in human liver microsomes (HLMs), Pharmazie, 67(12), 1002-1006 (2012).

Donoso, M.V., Huidobro-Toro, J.P., Pierre, S.St., Gastrointestinal neurotensin receptors: contribution of the aromatic hydroxyl group in position 11 to peptide potency, Br. J. Pharmacol., 87(3), 483–485 (1986).

Dray, A., Peripheral mediators of pain. In: The Pharmacology of Pain (Eds: A. Dickenson ve J. M. Besson), Springer, Heidelberg (1997).

Drummond, G.B., Tom, B.D., Presenting data: can you follow a recipe?, Br. J. Pharmacol., 165(4), 777-781 (2012).

du Prel, J.B., Hommel, G., Röhrig, B., Blettner, M., Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications., Dtsch. Arztebl. Int., 106(19), 335-339 (2009).

Dubin, A., Patapoutian, A., Nociceptors, J. Clin. Invest., 120, 3760-3772 (2010).

Duisken, M., Sandner, F., Blömeke, B., Hollender, J., Metabolism of 1,8-cineole by human cytochrome P450 enzymes: identification of a new hydroxylated metabolite, Biochim. Biophys. Acta., 1722(3), 304-311 (2005).

Duman, S., Timol, Karvakrol, orto- ve meta-Krezol'ün İzole Sıçan Aorta, İleum Ve Mide Fundus Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2005).

Earley, S., Gonzales, A.L., Garcia, Z.I., A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation, Mol. Pharmacol., 77(4), 612-620 (2010).

Editorial, Cresol, Chemical Business, 25, 37-44 (2011).

Elunhöfer-Ressler, M.M., Fricke, K., Pignitter, M., Walker, J.M., Walker, J., Rychlik, M., Somoza, V., Identification of 1,8-cineole, borneol, camphor, and thujone as anti-inflammatory compounds in a Salvia officinalis L. infusion using human gingival fibroblasts, J. Agric. Food. Chem., 61(14), 3451-3459 (2013).

Elissondo, M.C., Albani, C.M., Gende, L., Eguaras, M., Denegri, G., Efficacy of thymol against Echinococcus granulosus protoscoleces, Parasitol. Int., 57(2), 185-190 (2008).

Elliott, A.A., Elliott, J.R., Voltage-dependent inhibition of RCK1 K+ channels by phenol, p-cresol, and benzyl alcohol, Mol. Pharmacol., 51(3), 475-483 (1997).

Emila Garica, M., The chirality of alpha-terpineol in aromatic wines. Detection of chiral of chiral or racemic linalool addition in wines, Chem. Abstr., 132, 22340 (2000).

Eminagaoglu, O., Tepe, B., Yumurutas, O., Akpulat, H.A., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, A., The in vitro antioxidative properties of the essential oils and methanol extracts of Satureja spicigera (K. Koch.) Boiss. and Satureja cuneifolia ten, Food Chem., 100 (1), 339-343 (2007).

Enomoto, S., Asano, R., Iwahori, Y., Narui, T., Okada, Y., B.Singan, A.N., Okuyama, T., Hematological studies on black cumin oil from the seeds of Nigella sativa L., Biol. Pharm. Bull., 24 (3), 307-310 (2001).

Erken, S., Malyer, H., Demirci, F., Demirci, B., Baser, K.H.C., Chemical investigations on some Hypericum L. Species Growing in Turkey-I., Chem. Nat. Prod., 37, 434-438 (2001).

Fachini-Queiroz, F.C., Kummer, R., Estevão-Silva, C.F., Carvalho, M.D., Cunha, J.M., Grespan, R., Bersani-Amado, C.A., Cuman, R.K., Effects of Thymol and

Carvacrol, Constituents of Thymus vulgaris L. Essential Oil, on the Inflammatory Response, Evid. Based Complement. Alternat. Med., doi:10.1155/2012/6570262012 (2012).

Faleiro, L., Miguel, G., Gomes, S., Costa, L., Venâncio, F., Teixeira, A., Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Pedro, L.G., Antibacterial and Antioxidant Activities of Essential Oils Isolated from Thymbra capitata L. (Cav.) and Origanum vulgare L., J. Agric. Food Chem., 53 (21), 8162-8168 (2005).

Farag, R.S., Shalaby, A.S., El-Baroty, G.A., Ibrahim, N.A., Ali, M.A., Hassan, E.M., Chemical and Biological Evaluation of the Essential Oils of Different Melaleuca Species, Phytother. Res., 18 (1), 30-35 (2004).

Ferreira-da-Silva, F.W., Barbosa, R., Moreira-Júnior, L., dos Santos-Nascimento, T., de Oliveira-Martins, M.D., Coelho-de-Souza, A.N., Cavalcante, F.S., Ceccatto, Ferreira-da-Silva, F.W., Barbosa, R., Moreira-Júnior, L., dos Santos-Nascimento, T., de Oliveira-Martins, M.D., Coelho-de-Souza, A.N., Cavalcante, F.S., Ceccatto, V.M., de Lemos, T.L., Magalhães, P.J., Lahlou, S., Leal-Cardoso, J.H., Effects of 1,8-cineole on electrophysiological parameters of neurons of the rat superior cervical ganglion, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 36(11), 1068-1073 (2009).

Fichna, J., Janecka, A., Costentin, J., Do Rego, J.C., The endomorphin system and its evolving neurophysiological role, Pharmacol. Rev., 59(1), 88-123 (2007).

Fillingim, R.B., Gear, R.W., Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings, Eur. J. Pain, 8(5), 413-425 (2004).

Fischer, M.J., Leffler, A., Niedermirtl, F., Kistner, K., Eberhardt, M., Reeh, P.W., Nau, C., The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than $GABA_A$ receptors, J. Biol. Chem., 285(45), 34781-34792 (2010).

Flockerzi, V., An introduction on TRP channels, Handb. Exp. Pharmacol., 179, 1-19 (2007).

Forster, A., Reeh, P.W., Messlinger, K., Fischer, M.J.M., High concentrations of morphine sensitize and activate mouse dorsal root ganglia via TRPV1 and TRPA1 receptors, Mol. Pain., 5, 17 (2009).

Freichel, M., Flockerzi, V., Biological functions of TRPs unravelled by spontaneous mutations and transgenic animals, Biochem. Soc. Trans., 35, 120–123 (2007).

Gavliakova, S., Biringerova, Z., Buday, T., Brozmanova, M., Calkovsky, V., Poliacek, I., Plevkova, J., Antitussive effects of nasal thymol challenges in healthy volunteers, Respir. Physiol. Neurobiol., 187(1), 104-107 (2013).

Ghaznia, N.F., Cahill, C.M., Stroman, P.W., Tactile sensory and pain networks in the human spinal cord and brain stem mapped by means of functional MR imaging, Am. J. Neuroradiol., 31, 661–667 (2010).

Ghelardini, C., Galeotti, N., Mazzanti, G., Local-Anesthetic Activity of Monoterpenes and Phenylpropanes of Essential Oils, Planta Medica, 67, 564-566 (2001).

Gill, A.O., Holley, R.A., Disruption of Escherichia coli, Listeria monocytogenes and Lactobacillus sakei cellular membranes by plant oil aromatics, Int. J. Food Microbiol., 108 (1), 1-9 (2006).

Gomes, P.B., Feitosa, M.L., Silva, M.I., Noronha, E.C., Moura, B.A., Venâncio, E.T., Rios, E.R., de Sousa, D.P., de Vasconcelos, S.M., Fonteles, M.M., de Sousa, FC., Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice, Pharmacol. Biochem. Behav., 96(3), 287-293 (2010).

Gomes-Carneriro, M.R., Felzenswalb, I., Paumgartten, F.J.R., Mutagenicity testing of (+/-)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the salmonella/microsome assay, Mutation Res., 416, 129-136 (1998).

Grabesteiner, E., Arshad, N., Hell, M., Differences in the in vitro susceptibility of mono-eukaryotic cultures of Histomonas meleagridis, Tetratrichomonas gallinarum and Blastocystis sp. to natural organic compounds, Parasitol. Res., 101 (1), 193-199 (2007).

Guimarães, A.G., Oliveira, G.F., Melo, M.S., Cavalcanti, S.C., Antoniolli, A.R., Bonjardim, L.R., Silva, F.A., Santos, J.P., Rocha, R.F., Moreira, J.C., Araújo, A.A., Gelain, D.P., Quintans-Júnior, L.J., Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 107(6), 949-957 (2010).

Guimarães, A.G., Quintans, J.S., Quintans, L.J. Jr., Monoterpenes with analgesic activity--a systematic review, Phytother. Res., 27(1), 1-15 (2013).

Guimarães, A.G., Silva, F.V., Xavier, M.A., Santos, M.R., Oliveira, R.C., Oliveira, M.G., Oliveira, A.P., De Souza, C.C., Quintans-Júnior, L.J., Orofacial analgesic-like activity of carvacrol in rodents, Z. Naturforsch. C., 67(9-10), 481-485 (2012b).

Guimarães, A.G., Xavier, M.A., de Santana, M.T., Camargo, E.A., Santos, C.A., Brito, F.A., Barreto, E.O., Cavalcanti, S.C., Antoniolli, A.R., Oliveira, R.C., Quintans-Júnior, L.J., Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 385(3), 253-263 (2012a).

Gunthorpe, M.J., Chizh, B.A., Clinical development of TRPV1 antagonists: targeting a pivotal point in the pain pathway, Drug Discov. Today, 14, 56–57 (2012).

Guo, N., Liu, J., Wu, X., Bi, X., Meng, R., Wang, X., Xiang, H., Deng, X., Yu, L., Antifungal activity of thymol against clinical isolates of fluconazole-sensitive and -resistant Candida albicans, J. Med. Microbiol., 58(Pt 8), 1074-1079 (2009).

Haigou, R., Miyazawa, M., Metabolism of (+)-terpinen-4-ol by cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes, J. Oleo. Sci., 61(1), 35-43 (2012).

Haleva-Toledo, E., Naim, M., Zehavi, U., Rouseff, R.L., Formation of alpha-terpineol in citrus juices, model and buffer solutions, J. Food Sci., 64, 838-841 (1999).

Hart, P.H., Brand, C., Carson, C.F., Riley, T.V., Prager, R.H., Finlay-Jones, J.J., Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of Melaleuca alternifolia

(tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes, Inflamm. Res., 49, 619–626 (2000).

Hassan, S.B., Gali-Muhtasib, H., Göransson, H., Larsson, R., Alpha terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF-kappaB signalling, Anticancer Res., 30(6), 1911-1919 (2010).

Heiner, I., Eisfeld, J., Lückhoff, A., Role and regulation of TRP channels in neutrophil granulocytes, Cell Calcium, 33, 533-540 (2003).

Held, S., Schieberle, P., Somoza, V., Characterization of alpha-Terpineol as an anti-inflammatory component of orange juice by in vitro studies using oral buccal cells, J. Agric. Food. Chem., 55(20), 8040-8046 (2007).

Hendry, E.R., Worthington, T., Conway, B.R., Lambert, P.A., Antimicrobial efficacy of eucalyptus oil and 1,8-cineole alone and in combination with chlorhexidine digluconate against microorganisms grown in planktonic and biofilm cultures, J. Antimicrob. Chemother., 64(6), 1219-1225 (2009).

Herrmann-Frank, A., Richter, M., Lehmann-Horn, F., 4-Chloro-m-cresol: a specific tool to distinguish between malignant hyperthermia-susceptible and normal muscle, Biochem. Pharmacol., 52(1), 149-155 (1996).

Ho, K.W., Ward, N.J., Calkins, D.J, TRPV1: a stress response protein in the central nervous system, Am. J. Neurodegener. Dis., 1(1), 1-14 (2012).

Hotta, M., Nakata, R., Katsukawa, M., Hori, K., Takahashi, S., Inoue, H., Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX-2 expression, J. Lipid Res., 51(1), 132-139 (2010).

Hsu, S.S., Lin, K.L., Chou, C.T., Chiang, A.J., Liang, W.Z., Chang, H.T., Tsai, J.Y., Liao, W.C., Huang, F.D., Huang, J.K., Chen, I.S., Liu, S.I., Kuo, C.C., Jan, C.R., Effect of thymol on Ca^{2+} homeostasis and viability in human glioblastoma cells, Eur. J. Pharmacol., 670(1), 85-91 (2011).

Hu, H., Tian, J., Zhu, Y., Wang, C., Xiao, R., Herz, JM., Wood, J.D., Zhu, M.X., Activation of TRPA1 channels by fenamate nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pflugers Arch., 459(4), 579-592 (2010).

Ilatovskaya, DV, Levchenko, V, Ryan, RP, Cowley, AW Jr, Staruschenko, A., NSAIDs acutely inhibit TRPC channels in freshly isolated rat glomeruli, Biochem. Biophys. Res. Commun., 408(2), 242-247 (2011).

Inoue K., Takano H., Therapeutic effects of inhaled 1,8-cineole on allergic airway inflammation, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 108(5), 295-296 (2011).

Inoue, R., Jian, Z., Kawarabayashi, Y., Mechanosensitive TRP channels in cardiovascular pathophysiology, Pharmacol. Ther., 123, 371-385 (2009).

Ipek, E., Zeytinoglu, H., Okay, S., Tuylu, B.A., Kurkcuoglu, M., Baser, K.H.C., Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames salmonella/microsomal test, Food Chem., 93 (3), 551-556 (2005).

Jancso, G., Dux, M., Oszlács, O., Sántha, P., Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief, Br. J. Pharmacol., 155(8), 1139-1141 (2008).

Jeong, E.Y., Lim, J.H., Kim. H.G., Lee, H.S., Acaricidal activity of Thymus vulgaris oil and its main components against Tyrophagus putrescentiae, a stored food mite, J. Food Prot.,71 (2), 351-355 (2008).

Jiang, Y., He, X., Ortiz de Montellano, P.R., Radical intermediates in the catalytic oxidation of hydrocarbons by bacterial and human cytochrome P450 enzymes, Biochemistry, 45 (2), 533-542 (2006).

Joy, B., Rajan, A., Abraham, E., Antimicrobial activity and chemical composition of essential oil from Hedychium coronarium, Phytother. Res., 21 (5), 439-443 (2007).

Juergens, U.R., Dethlefsen, U., Steinkamp, G., Gillissen, A., Repges, R., Vetter, H., Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial, Respir. Med., 97(3), 250-256 (2003).

Juergens, U.R., Engelen, T., Racke, K., Stober, M., Gillissen, A., Vetter, H., Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes, Pulm. Pharmacol. Ther., 17, 281–287 (2004).

Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., Milos, M., In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone, Phytother. Res., 21(3), 259-261 (2007).

Kahru, A, Maloverjan, A, Sillak, H, Põllumaa, L.: The toxicity and fate of phenolic pollutants in the contaminated soils associated with the oil-shale industry, Environ. Sci. Pollut. Res. Int.Spec., 1:27-33 (2002).

Kaji, I., Karaki, S., Kuwahara, A., Effects of luminal thymol on epithelial transport in human and rat colon, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol., 300(6), 1132-1143 (2011).

Kampranis, S.C., Ioannidis, D., Purvis, A., Mahrez, W., Ninga, E., Katerelos, N.A., Anssour, S., Dunwell, J.M., Degenhardt, J., Makris, A.M., Goodenough, P.W., Johnson, C.B., Rational conversion of substrate and product specificity in a Salvia monoterpene synthase: structural insights into the evolution of terpene synthase function, Plant Cell., 19(6), 1994-2005 (2007).

Karioti, N., Skaltsa, H., Perdetzoglou, D., Effect of solution conductivity on the volatile constituents of Origanum dictamnus L. in nutrient film culture, J. Agric. Food Chem., 53 (5), 1656-1660 (2005).

Karkabounas S., Kostoula O.K., Daskalou T., Veltsistas P., Karamouzis M., Zelovitis I., Metsios A., Lekkas P., Evangelou A.M., Kotsis N., Skoufos I., Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol, Exp. Oncol., 28(2), 121-125 (2006).

Kaya, A., Demirci, B., Baser, K.H.C., Micromorphology of glandular trichomes of Nepeta congesta Fisch. & Mey. Var. congesta (Lamiaceae) and chemical analysis of the essential oil, S. Afr. J. Bot., 73 (1), 29-34 (2007).

Kayaalp, S.O., Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Yay., Ankara, (2012).

Khaw-on P., Banjerdpongchai R., Induction of intrinsic and extrinsic apoptosis pathways in the human leukemic MOLT-4 cell line by terpinen-4-ol, Asian Pac. J. Cancer Prev., 13(7), 3073-3076 (2012).

Kieffer, B.L., Evans, C.J., Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo, Neuropharmacology, 56 (Suppl 1), 205-212 (2009).

Kim, K.H., Bose, D.D., Ghogha, A., Riehl, J., Zhang, R., Barnhart, C.D., Lein, P.J., Pessah, I.N., Para- and ortho-substitutions are key determinants of polybrominated diphenyl ether activity toward ryanodine receptors and neurotoxicity, Environ. Health. Perspect., 119(4), 519-526 (2011).

Kim, N.H., Hyun, S.H., Jin, C.H., Lee, S.K., Lee, D.W., Jeon, T.W., Lee, J.S., Chun, Y.J., Lee, E.S., Jeong, T.C., Pretreatment with 1,8-cineole potentiates thioacetamide-induced hepatotoxicity and immunosuppression, Arch. Pharm. Res., 27(7), 781-789 (2004).

Kim, S.J., Jung, Y.S., Yoon, M.Y., Kim, Y.C., Comparative effects of dimethylsulfoxide on metabolism and toxicity of carbon tetrachloride and dichloromethane. J. Appl. Toxicol., 27(1), 25-31 (2007).

Kirimer, N., Baser, K.H.C., Tümen, G., Carvacrol rich plants in Turkey, Chem. Nat. Compounds, 31, 37–42 (1995).

Kiselyov, K., van Rossum, D.B., Patterson, R.L., TRPC channels in pheromone sensing, Vitam. Horm., 83, 197-213 (2010).

Knio, K.M., Usta, J., Dagher, S., Zournajian, H., Kreydiyyeh, S., Larvicidal activity of essential oils extracted from commonly used herbs in Lebanon against the seaside mosquito, Ochlerotatus caspius, Bioresour. Technol., 99 (4), 763-768 (2008).

Koch, T.; Höllt, V., Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence, Pharmacol. Ther., 117 (2), 199-206 (2008).

Kokkini, S., Vokou, D., Carvacrol-rich plants in Greece, Flav. Fragr. J., 4 (1), 1-7 (2006).

Kosar, M., Tunalier, Z., Ozek, T., Kürcüglu, M., Baser, K.H.C., A simple method to obtain essential oils from Salvia triloba L. and Laurus nobilis L. by using microwave-assisted hydrodistillation, Z. Naturforsch. C., 60 (5-6), 501-504 (2005).

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R.N., Robbins Basic Pathology, 8th Ed., Saunders, China (2007).

Kym, P.R., Kort, M.E., Hutchins, C.W., Analgesic potential of TRPV1 antagonists, Biochem. Pharmacol., 78, 211-216 (2009).

Lahlou S., Galindo C.A., Leal-Cardoso J.H., Fonteles M.C., Duarte G.P., Cardiovascular effects of the essential oil of Alpinia zerumbet leaves and its main constituent, Terpinen-4-ol, in rats: role of the autonomic nervous system. Planta Med. 68(12), 1097-1102 (2002a).

Lahlou, S., Figueiredo, A.F., Magalhães, P.J., Leal-Cardoso, J.H., Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats, Can. J. Physiol. Pharmacol., 80(12), 1125-1131 (2002b).

Lahlou, S., Interaminense, L.F., Leal-Cardoso, J.H., Duarte, G.P., Antihypertensive effects of the essential oil of Alpinia zerumbet and its main constituent, terpinen-4-ol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats, Fundam. Clin. Pharmacol., 17(3), 323-330 (2003).

Lai, W.L., Chuang, H.S., Lee, M.H., Wei, C.L., Lin, C.F., Tsai, Y.C., Inhibition of herpes simplex virus type 1 by thymol-related monoterpenoids, Planta Med., 78(15), 1636-1638 (2012).

Lambert, D.G., The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential, Nat. Rev. Drug. Discov., 7 (8), 694-710 (2008).

Lana, E.J.L., da Silva Rocha, K.A., Kozhevnikov, I.V., Gusevkskaya, E.V., Synthesis of 1,8-cineole and 1,4-cineole by isomerization of alpha-terpineol catalyzed by heteropoly acid, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 259, 99-102 (2006).

Landa, P., Kokoska, L., Pribylova, M., Vanek, T., Marsik, P., In vitro anti-inflammatory activity of carvacrol: Inhibitory effect on COX-2 catalyzed prostaglandin E(2) biosynthesis, Arch. Pharm. Res., 32(1), 75-78 (2009).

Larcan, A., Lambert, H., Laprevote-Heully, M.C., Acute intoxication by cresyl: concerning an observation with acute massive hemolysis, methemoglobinemia and Heinz body, Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg., 7, 5-8 (1974).

Latorre, R., Brauchi, S., Orta, G., Zaelzer, C., Vargas, G., ThermoTRP channels as modular proteins with allosteric gating, Cell Calcium, 42(4-5), 427-38 (2007).

Lee, J., Jung, E., Yu, H., Kim, Y., Ha, J., Kim, Y.S., Park, D.J., Mechanisms of carvacrol-induced expression of type I collagen gene, Dermatol. Sci., 52(3), 160-169 (2008a).

Lee, S.P., Buber, M.T., Yang, Q., Cerne, R., Cortés, R.Y., Sprous, D.G., Bryant, R.W., Thymol and related alkyl phenols activate the hTRPA1 channel, Br. J. Pharmacol., 153(8), 1739-1749 (2008b).

Lev, E., Reconstructed materia medica of the Medieval and Ottoman al-Sham, J. Ethnopharmacol. 80(2-3), 167-179 (2002).

Lew, M.J., Bad statistical practice in pharmacology (and other basic biomedical disciplines): you probably don't know P, Br. J. Pharmacol., 166(5), 1559-1567 (2012).

Liang W.Z., Chou C.T., Lu T., Chi C.C., Tseng L.L., Pan C.C., Lin K.L., Kuo C.C., Jan C.R., The mechanism of carvacrol-evoked [Ca2+]i rises and non-Ca2+-triggered cell death in OC2 human oral cancer cells, Toxicology, 303, 152-161 (2013).

Liapi, C., Anifandis, G., Chinou, I., Kourounakis, A.P., Theodosopoulos, S., Galanopoulou, P., Antinociceptive properties of 1,8-Cineole and beta-pinene, from the essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaves, in rodents, Planta Med., 73(12), 1247-1254 (2007).

Lima, M. da S., Quintans-Júnior, L.J., de Santana W.A., Martins Kaneto C., Pereira Soares M.B., Villarreal, C.F., Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10, Eur. J. Pharmacol., 699(1-3), 112-117 (2013a).

Lima, P.R., de Melo, T.S., Carvalho, K.M., de Oliveira, Í.B., Arruda, B.R., de Castro Brito, G.A., Rao, V.S., Santos, F.A., 1,8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF-kB activity in mice, Life Sci., 92(24-26), 1195-1201 (2013b).

Link, T.M., Park, U., Vonakis, B.M., Raben, D.M., Soloski, M.J., Caterina, M.J., TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis, Nat. Immunol., 232-239 (2010).

Lischetzki, G., Rukwied, R., Handwerker, H.O., Dr.Schmelz, M., Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin, Eur. J. Pain, 5, 49-57, (2001).

Lumpkin, E. A., Caterina, M.J., Mechanisms of sensory transduction in the skin, Nature, 445, 858-865 (2007).

Luo, X.J., Peng, J., Li, Y.J., Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids, Eur. J. Pharmacol., 650, 1-7 (2011).

Macchioni, F., Cioni, P.L., Flamini, G., Morelli, I., Perrucci, S., Franceschi, A., Macchioni, G., Ceccarini, L., Acarisidal activity of pine essential oils and their main components against Tyrophagus putrescentiae, a stored food mite, J. Agric. Food Chem., 50 (16), 4586-4588 (2002).

Mackrill, J.J., Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets, Biochem. Pharmacol., 79(11), 1535-1543 (2010).

Macpherson, L.J., Hwang, S.W., Miyamoto, T., Dubin, A.E., Patapoutian, A., Story, G.M., More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds, Mol. Cell Neurosci., 32, 335–343 (2006).

Magalhaes, P.J.C., Criddle, D.N., Tavares, R.A., Melo, E.M., Mota, T.L., Leal-Cardoso, J.H., Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of Croton nepetaefolius, and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol, Phytother. Res., 12, 172–177 (1998).

Magyar, J., Szentandrássy, N., Bányász, T., Fülöp, L., Varró, A., Nánási, P.P., Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes, Eur. J. Pharmacol., 487(1-3), 29-36 (2004).

Maione, S., Starowicz, K., Luigia Cristino, L., Guida, F., Palazzo, E., Luongo, L., Rossi, F., Marabese I., de Novellis V., Di Marzo V., Functional Interaction Between TRPV1 and μ-Opioid Receptors in the Descending Antinociceptive Pathway Activates Glutamate Transmission and Induces Analgesia, J. Neurophysiol., 101, 2411-2422 (2009).

Maldonado, R., Severini, C., Matthes, H.W.D., Kieffer, B. L., Melchiorri, P., Negri, L., Activity of mu- and delta-opioid agonists in vas deferens from mice deficient in MOR gene, Br. J. Pharmacol., 132(7), 1485–1492 (2001).

Mansour, S.A., Messeha, S.S., El-Gengaihi, S.E., Botanical biocides. 4. Mosquitocidal activity of certain Thymus capitatus constituents, J. Nat. Toxins, 9, 49–62 (2000).

Manzanilla, E.G., Nofrarías, M., Anguita, M, Castillo, M., Perez, J.F., Martín-orúe, S.M., Kamel, C., Gasa, J., Effects of butyrate, avilamycin, and a plant extract combination on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs, J. Anim. Sci., 84 (10), 2743-2751 (2006).

Marco, N., Mons, T.G., Bougault, I., Le Fur, G., Soubrie, P., Steinberg, R., Activation of dopaminergic and cholinergic neurotransmission by tachykinin NK3 receptor stimulation: an in vivo microdialysis approach in guinea pig, Neuropeptides, 22, 481–488 (1998).

Marwah, R.G., Fatope, M.O., Deadman, M.L., Ochei, J.E., Al-Saidi, S.H., Antimicrobial activity and the major components of the essential oil of Plectranthus cylindraceus, J. Appl. Microbiol., 103 (4), 1220-1226 (2007).

Masamoto Y., Kawabata F., Fushiki T., Intragastric administration of TRPV1, TRPV3, TRPM8, and TRPA1 agonists modulates autonomic thermoregulation in different manners in mice, Biosci. Biotechnol. Biochem., 73(5), 1021-1027 (2009).

Mastelic, J., Jerkovic, I., Blazevic, I., Poljak-Blazi, M., Borovic, S., Ivancic-Bace, I., Smrecki, V., Zarkovic, N., Brcic-Kostic, K., Vikic-Topic, D., Müller, N., Comparative study on the antioxidant and biological activities of carvacrol, thymol, and eugenol derivatives, J. Agric. Food Chem., 56(11), 3989-3996 (2008).

Matsumoto, K, Kurosawa, E, Terui, H, Hosoya, T, Tashima, K, Murayama, T, Priestley, J.V., Horie, S., Localization of TRPV1 and contractile effect of capsaicin in mouse large intestine: high abundance and sensitivity in rectum and distal colon, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol., 297(2), 348-360 (2009).

Matsushita, A., Ohtsubo, S., Fujita, T., Kumamoto, E., Inhibition by TRPA1 agonists of compound action potentials in the frog sciatic nerve, Biochem. Biophys. Res. Commun., 434(1), 179-184 (2013).

Meeran, M.F., Prince, P.S., Protective effects of thymol on altered plasma lipid peroxidation and nonenzymic antioxidants in isoproterenol-induced myocardial infarcted rats, J. Biochem. Mol. Toxicol., 26(9), 368-373 (2012).

Melo, F.H., Moura, B.A., de Sousa, D.P., de Vasconcelos, S.M., Macedo, D.S., Fonteles, M.M., Viana, G.S., de Sousa, F.C., Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system, Fundam. Clin. Pharmacol., 25(3), 362-367 (2011).

Melo, F.H., Venâncio, E.T., de Sousa, D.P., de França Fonteles, M.M., de Vasconcelos, S.M., Viana, G.S., de Sousa, F.C., Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission, Fundam. Clin. Pharmacol., 24(4), 437-443 (2010).

Mericli, F. and Tanker, M., The Volatile Oils of Some endemic Thymus species growing in Southern Anatolia, Planta Med., 52, 340 (1986).

Mezzoug, N., Elhadri, A., Dallouh, A., Amkiss, S., Skali, NS., Abrini, J., Zhiri, A., Baudoux, D., Diallo, B., El Jaziri, M., Idaomar, M., Investigation of the mutagenic and antimutagenic effects of Origanum compactum essential oil and some of its constituents, Mutat. Res., 629 (2), 100-110 (2007).

Mills, C., Cleary, B.J., Gilmer, J.F., Walsh, J.J., Inhibition of acetylcholinesterase by tea tree oil, J. Pharm. Pharmacol., 56 (3), 375-379 (2004).

Minke, B., Cook, B., TRP channel proteins and signal transduction, Physiol. Rev., 82, 429-472 (2002).

Minke, B., TRP channels and Ca2+ signaling. Cell Calcium, 40(3), 261-275 (2006).

Minke, B., Wu, C., Pak, W.L., Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in Drosophila mutant, Nature, 258, 84-87 (1975).

Mohammadi B., Haeseler G., Leuwer M., Dengler R., Krampfl K., Bufler J., Structural requirements of phenol derivatives for direct activation of chloride currents via GABA(A) receptors, Eur. J. Pharmacol., 421(2) ,85-91 (2001).

Montell, C., Jones, K., Hafen, E., Rubin, G., Rescue of the Drosophila phototransduction mutation trp by germline transformation, Science, 29 [230(4729)], 1040-1043 (1985).

Montell, C., Rubin, G.M., Molecular characterization of the Drosophila trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction, Neuron, 2, 1313–1323 (1989).

Monzote, L., Stamberg, W., Staniek, K., Gille, L., Toxic effects of carvacrol, caryophyllene oxide, and ascaridole from essential oil of Chenopodium ambrosioides on mitochondria, Toxicol. Appl. Pharmacol., 240 (3), 337-347 (2009).

Moqrich, A., Hwang, S.W., Earley, T.J., Petrus, M.J., Murray, A.N., Spencer, K.S., Andahazy, M., Story, G.M., Patapoutian, A., Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin, Science, 307, 1468-1472 (2005).

Morcia, C., Malnati, M., Terzi, V., In vitro antifungal activity of terpinen-4-ol, eugenol, carvone, 1,8-cineole (eucalyptol) and thymol against mycotoxigenic plant pathogens, Food Additives and Contaminants, 29, 415–422 (2012).

Moreira, M.R., Cruz, G.M.P., Lopes, M.S., Albuquerque, A.A.C., Lealcardoso, J.H., Effects of Terpineol on the Compound Action-Potential of the Rat Sciatic-Nerve, Braz. J. .Med. . Biol. Res., 34(10), 1337-1340 (2001).

Morgan, M.M., Christie, M.J., Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human, Br. J. Pharmacol., 164, 1322-1334 (2011).

Moteki, H., Hibasami, H., Yamada, Y., Katsuzaki, H., Imai, K., Komiya, T., Specific induction of apoptosis by 1,8-cineole in two human leukemia cell lines, but not a in human stomach cancer cell line, Oncol. Rep., 9 (4), 757-760 (2002).

Mozuraitis, R., Buda, V., Kutrad, J., Borg-Karlsona, A.K., p- and m-Cresols emitted from estrous urine are reliable volatile chemical markers of ovulation in mares, Animal Reproduction Sci., 130, 51-56 (2012).

Nafees, S., Ahmad, S., Arjumand, W., Rashid, S., Ali, N., Sultana, S., Carvacrol ameliorates thioacetamide-induced hepatotoxicity by abrogation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in liver of Wistar rats, Hum. Exp. Toxicol., doi: 10.1177/0960327113499047, 1-13 (2013).

Narayanan, D., Adebiyi, A., Jaggar, J.H., Inositol trisphosphate receptors in smooth muscle cells, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 302(11), 2190-2210 (2012).

Nascimento, N.R., Leal-Cardoso, J.H., Lessa, L.M., Roriz-Filho, J.S., Cunha, K.M., Fonteles, M.C., Terpinen-4-ol: mechanisms of relaxation on rabbit duodenum., J. Pharm. Pharmacol., 57(4), 467-474 (2005).

Nascimento, N.R., Refosco, R.M., Vasconcelos, E.C., Kerntopf, M.R., Santos, C.F., Batista, F.J., De Sousa, C.M., Fonteles, M.C., 1,8-Cineole induces relaxation in rat and guinea-pig airway smooth muscle, J. Pharm. Pharmacol., 61(3), 361-336 (2009).

Nilius, B., TRP channels in disease, Biochim. Biophys. Acta, 1772, 805-812 (2007).

Ninomiya, K., Hayama, K., Ishijima, S.A., Maruyama, N., Irie, H., Kurihara, J., Abe, S., Suppression of inflammatory reactions by terpinen-4-ol, a main constituent of tea tree oil, in a murine model of oral candidiasis and its suppressive activity to cytokine production of macrophages in vitro, Biol. Pharm. Bull., 36(5), 838-844 (2013).

Ninomiya, K., Maruyama, N., Inoue, S., Ishibashi, H., Takizawa, T., Oshima, H., Abe, S., The essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil) and its main component, terpinen-4-ol protect mice from experimental oral candidiasis, Biol. Pharm. Bull., 35(6), 861-865 (2012).

Nishida, M., Hara, Y., Yoshida, T., Inoue, R., Mori, Y., TRP channels: molecular diversity and physiological function, Microcirculation, 13(7), 535-550 (2006).

Nofrarías, M, Manzanilla, E.G., Pujols, J., Gibert, X., Majó, N., Segalés, J., Gasa, J., Effect of spray-dried porcine plasma and plant extracts on intestinal morphology and on leukocyte cell subsets of weaned pigs, J. Anim. Sci., 84 (10), 2735-2742 (2006).

O'Neil MJ., The Merck index, 14th ed., Merck and Co., Inc., N.J. 2006.

Ocete, M.A., Risco, S., Zarzuelo, A., Jimenez, J., Pharmacological activity of the essential oil of Bupleurum gibraltaricum: anti-inflammatory activity and effects on isolated rat uteri, J. Ethnopharmacol., 25 (3), 305-313 (1989).

Okuhara, D.Y., Hsia, A.Y., Xie, M., Transient receptor potential channels as drug targets. Expert Opin Ther Targets. 11(3), 391-401 (2007).

Oliveira, I.S., da Silva, F.V., Viana, A.F., dos Santos, M.R., Quintans-Júnior, L.J., Martins Mdo, C., Nunes, P.H., Oliveira, F. de A., Oliveira, R. de C.,

Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents, Naunyn Schmiedebergs Arch, Pharmacol., 385(9), 899-908 (2012).

Orav, A., Arak, E., Raal, A., Phytochemical Analysis of the essential oil of Achillea millefolium L. from various European Countries, Nat. Prod. Res., 20 (12), 1082-1088 (2006).

Orhan, I., Kartal, M., Kan, Y., Sener, B., Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase, Z. Naturforsch. C., 63 (7-8), 547-553 (2008).

Ortar, G., Morera, L., Moriello, A.S., Morera, E., Nalli, M., Di Marzo, V., De Petrocellis, L., Modulation of thermo-transient receptor potential (thermo-TRP) channels by thymol-based compounds, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22(10), 3535-3539 (2012).

Otsuka, M., Nonomura, Y., The action of phenolic substances on motor nerve endings, J. Pharmacol. Exp. Ther., 140, 41-45 (1963).

Ozkan, A., Erdogan, A., A comparative study of the antioxidant/prooxidant effects of carvacrol and thymol at various concentrations on membrane and DNA of parental and drug resistant H1299 cells, Nat. Prod. Commun., 7(12), 1557-1560 (2012).

Palá-Paúl, J., Brophy, J.J., Goldsack, R.J., Fontaniella, B., Analysis of the volatile components of Lavandula canariensis (L.) Mill., a Canary Islands endemic species, growing in Australia, Biochem. Syst. Ecol., 32 (1), 55-62 (2004).

Pandey, S.K., Upadhyay, S., Tripathi, A.K., Insecticidal and repellent activities of thymol from the essential oil of Trachyspermum ammi (Linn) Sprague seeds against Anopheles stephensi, Parasitol. Res., 105(2), 507-512 (2009).

Panella, N.A., Dolan, M.C., Karchesy, J.J., Xiong, Y., Peralta-Cruz, J., Khasawneh, M., Montenieri, J.A., Maupin, G.O., Use of novel compounds for pest control: insecticidal and acaricidal activity of essential oil components from heartwood of Alaska yellow cedar, J. Med. Entomol., 42 (3), 352-358 (2005).

Park, S.N., Lim, Y.K., Freire, M.O., Cho, E., Jin, D., Kook, J.K., Antimicrobial effect of linalool and alpha-terpineol against periodontopathic and cariogenic bacteria, Anaerobe, 18(3), 369-372 (2012).

Parnas, M., Peters, M., Dadon, D., Lev, S., Vertkin, I., Slutsky, I., Minke, B., Carvacrol is a novel inhibitor of Drosophila TRPL and mammalian TRPM7 channels, Cell Calcium, 45(3), 300-309 (2009).

Patapoutian, A., Peier, A.M., Story, G.M., Viswanath, V., ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation, Nat. Rev. Neurosci., 4, 529–539 (2003).

Pattnaik, S., Subramanyam, V.R., Bapaji, M., Kole, C.R., Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils, Microbios, 89 (358), 39-46 (1997).

Paunescu, H., Coman, O.A., Coman, L., Ghita, I., Georgescu, S.R., Draghia, F., Fulga, I., Cannabinoid system and cyclooxygenases inhibitors, Med. Life, 4(1), 11-20 (2011).

Peixoto-Neves, D., Silva-Alves, K.S., Gomes, M.D., Lima, F.C., Lahlou, S., Magalhães, P.J., Ceccatto, V.M., Coelho-de-Souza, A.N., Leal-Cardoso, J.H., Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta, Fundam. Clin. Pharmacol., 24(3), 341-350 (2010).

Penuelas, A., Tashima, K., Tsuchiya, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Horie, S., Yano, S., Contractile effect of TRPA1 receptor agonists in the isolated mouse intestine, Eur. J. Pharmacol., 576(1-3), 143-150 (2007).

Perez-Alfonso, C.O., Martínez-Romero, D., Zapata, P.J., Serrano, M., Valero, D., Castillo, S., The effects of essential oils carvacrol and thymol on growth of Penicillium digitatum and P. italicum involved in lemon decay, Int. J. Food Microbiol., 158(2), 101-106 (2012).

Perry, N.S., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E.K., In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by salvia lavandulaefolia essential oil and constituent terpenes, J. Pharm. Pharmacol., 52 (7), 895-902 (2000).

Peters, M., Trembovler, V., Alexandrovich, A., Parnas, M., Birnbaumer, L., Minke, B., Shohami, E., Carvacrol together with TRPC1 elimination improve functional recovery after traumatic brain injury in mice, J. Neurotrauma, 29(18), 2831-2834 (2012).

Pfäffli, P., Savolainen, H., Kalliomäki, P.L., Kalliokoski, P., Urinary o-cresol in toluene exposure, Scand. J. Work Environ. Health, 5(3), 286-289 (1979).

Piñeyro, G., Archer-Lahlou, E., Ligand-specific receptor states: implications for opiate receptor signalling and regulation. Cell. Signal., 19, 8-19 (2007).

Pinto, N.V., Assreuy, A.M., Coelho-de-Souza, A.N., Ceccatto, V.M., Magalhães, P.J., Lahlou, S., Leal-Cardoso, J.H., Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of Alpinia zerumbet and its main constituent 1,8-cineole in rats, Phytomedicine, 16(12), 1151-1155 (2009).

Pitarokili, D., Tzakou, O., Loukis, A., Harvala, C., Volatile metabolites from Salvia fruticosa as antifungal agents in soilborne pathogens, J. Agric. Food Chem., 51 (11), 3294-3301 (2003).

Porta, C., Larghi, P., Rimoldi, M., Totaro, M.G., Allavena, P., Mantovani, A., Sica, A., Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer, Immunobiology, 214(9-10), 761-77 (2009).

Pradhan, A.A., Walwyn, W., Nozaki, C., Filliol, D., Erbs, E., Matifas, A.; Evans, C.; Kieffer, B.L., Ligand-directed trafficking of the delta-opioid receptor in vivo: two paths toward analgesic tolerance. J. Neurosci., 30 (49), 16459-16468 (2010).

Prates, H.T., Santos, J.P., Waquil, J.M., Fabris, J.D., Oliveira, A.B., Foster, J.E., Insectisidal activity of monoterpenes against Rhyzopertha dominica (F.) and Tribolium castaneum (Herbst), J. Stored Prod. Res., 34 (4), 243-249 (1998).

Premkumar, L.S., Abooj, M., TRP channels and analgesia, Life Sci., 92, 415–424 (2013).

Preverskaya, N., Zhang, L., Baritt, G., TRP channels in cancer, Biochim. Biophys. Acta, 1772, 937-946 (2007).

Priestley, C.M., Williamson, E.M., Wafford, K.A., Sattelle, D.B., Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA(A) receptors and a homo-oligomeric GABA receptor from Drosophila melanogaster, Br. J. Pharmacol., 140(8), 1363-1372 (2003).

Putney, J.W.Jr., Inositol lipids and TRPC channel activation, Biochem. Soc. Symp., 74, 37-45 (2007).

Qian, K., Zhu, J.J., Sims, S.R., Taylor, D.B., Zeng, X., Identification of volatile compounds from a food-grade vinegar attractive to house flies (Diptera: Muscidae), Econ. Entomol. 106(2), 979-987 (2013).

Quintans Júnior, L.J., Oliveira, M.G., Santana, M.F., Santana, M.T., Guimarães, A.G., Siqueira, J.S., De Sousa, D.P., Almeida, R.N., alpha-Terpineol reduces nociceptive behavior in mice, Pharm. Biol., 49(6), 583-586 (2011).

Rakoff-Nahoum, S., Why Cancer and Inflammation?, Yale J. Biol. Med., 79(3-4), 123-130 (2006).

Ramage, G., Milligan, S., Lappin, D.F., Sherry, L., Sweeney, P., Williams, C., Bagg, J., Culshaw, S., Antifungal, cytotoxic, and immunomodulatory properties of tea tree oil and its derivative components: potential role in management of oral candidosis in cancer patients, Front Microbiol., 3, 220 (2012).

Rao, P.P.N., Kabir, S.N., Mohamed, T., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Progress in small molecule drug development, Pharmaceuticals, 3, 1530-1549 (2010).

Redasani, V.K., Bari, S.B., Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol, Eur. J. Med. Chem., 56, 134-138 (2012).

Reiner, G.N., Delgado-Marín, L., Olguín, N., Sánchez-Redondo, S., Sánchez-Borzone, M., Rodríguez-Farré, E., Suñol, C., García, D.A., Gabaergic Pharmacological Activity of Propofol Related Compounds as Possible Enhancers of General Anesthetics and Interaction with Membranes, Cell Biochem. Biophys., DOI: 10.1007/s12013-013-9537-4 (2013).

Reshidi, N. Aydin, S., alfa-Terpineol'ün izole sıçan fundus ve ileum üzerindeki inhibitor etkisi, 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi Kongre Kitabı, 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24-27 Ekim, Trabzon, 364 (2007).

Ribeiro, D.A., Marques, M.E.A., Salvadori, D.M.F., In vitro cytotoxic and non-genotoxic effects of gutta-percha solvents on mouse lymphoma cells by single cell gel (comet) assay, Braz. Dent. J., 17 (3), 228-232 (2006).

Ribeiro, T.P., Porto, D.L., Menezes, C.P., Antunes, A.A., Silva, D.F., de Sousa, D.P., Nakao, L.S., Braga, V.A., Medeiros, I.A., Unravelling the cardiovascular effects induced by alpha-terpineol: A role for the nitric oxide-cGMP pathway, Clin. Exp. Pharmacol., 37, 811-816 (2010).

Riella, K.R., Marinho, R.R., Santos, J.S., Pereira-Filho, R.N., Cardoso, J.C., Albuquerque-Junior, R.L., Thomazzi, S.M., Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpene of the essential oil from Lippia gracilis, in rodents, J. Ethnopharmacol., 143(2), 656-663 (2012).

Ritter, D.M., Ho, C., Oleary, M.E., Covarrubias, M., Modulation of Kv3.4 channel N-type inactivation by protein kinase C shapes the action potential in dorsal root ganglion neurons, J. Physiol., 590, 145-161 (2012).

Rothwell, P.M., Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk, Ann. Intern. Med., 159(2), 148-150 (2013).

Rua, J., Fernández-Álvarez, L., de Castro, C., Del Valle, P., de Arriaga, D., García-Armesto, M.R., Antibacterial activity against foodborne Staphylococcus aureus and antioxidant capacity of various pure phenolic compounds, Foodborne Pathog. Dis., 8(1), 149-157 (2011).

Rutherford, T., Nixon, R., Tam, M., Tate, B., Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years, Australas. J. Dermatol., 48(2), 83-87 (2007).

Saito, K., Okabe, T., Inamori, Y., Tsujibo, H., Miyake, Y., Hiraoka, K., Ishida, N., The biological properties of monoterpenes: Hypotensive effects on rats and antifungal activities on plant pathogenic fungi of monoterpenes, Mokuzai Gakkaishi, 42, 677-680 (1996).

Salminen, A., Lehtonen, M., Suuronen, T., Huskoonen, J., Terpenoids: Natural inhibitors of NF-kB signalling with anti-inflammatory and anticancer potential, Cell. Mol. Life Sci., 65, 2979-2999 (2008).

Sanchez, ME., Turina, A.V., García, D.A., Nolan, MV., Perillo, MA., Surface activity of thymol: implications for an eventual pharmacological activity, Colloids Surf. B Biointerfaces, 34(2), 77-86 (2004).

Santos, F.A., Rao, V.S., Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils, Phytother. Res., 14(4), 240-244 (2000).

Santos, F.A., Rao, V.S.N., Inflammatory edema induced by 1,8-cineole in the hindpaw of rats: a model for screening antiallergic and anti-inflammatory compounds, Phytomedicine, 5(2), 115-119 (1998).

Santos, F.A., Rao,V.S.N., Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8-cineole, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils, Eur. J. Pharmacol., 3312(3), 253-258 (1997).

Santos, F.A., Silva, R.M, Campos, A.R., de Araújo, R.P., Lima Júnior, R.C., Rao, V.S., 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis, Food Chem. Toxicol., 42(4), 579-584 (2004).

Santos, F.A., Silva, R.M., Tomé, A.R., Rao, V.S., Pompeu, M.M., Teixeira, MJ., De Freitas, L.A., De Souza, V.L., 1,8-cineole protects against liver failure in an in-vivo murine model of endotoxemic shock, J. Pharm. Pharmacol., 53(4), 505-511 (2001).

Santos, P.A.G., Barroso, J.G., Figueiredo, A.C., Pedro, L.G., Salgueiro, L.R., Fontinha, S.S., Deans, S.G., Scheffer, J.J.C., Chemical polymorphism of populations of Thymus caespititius grown on the islands Corvo, Flores, São Miguel and Terceira (Azores) and on Madeira, assessed by analysis of their essential oils, Plant Sci., 169 (6), 1112-1117 (2005).

Santoyo, S., Cavero, S., Jaime, L., Ibañez, E., Señoráns, F.J., Reglero, G., Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with antimicrobial activity from Origanum vulgare L.: determination of optimal extraction parameters, J. Food Prot., 69 (2), 369-375 (2006).

Santoyo, S., Cavero, S., Jaime, L., Ibañez, E., Señoráns, F.J., Reglero, G., Chemical composition and antimicrobial activity of Rosmarinus officinalis L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction, J. Food Prot., 68 (4), 790-795 (2005).

Sarkozi, S., Almássy, J., Lukács, B., Dobrosi, N., Nagy, G., Jóna, I., Effect of natural phenol derivatives on skeletal type sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and ryanodine receptor, J. Muscle Res. Cell Motil., 28(2-3), 167-174 (2007).

Satooka, H., Kubo, I., Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells, J. Agric. Food Chem., 60(10), 2746-2752 (2012).

Schaltenbrand, W.E., Coburn, S.P., Determination of phenol and p-cresol in urine. Clin. Chem., 31, 2042-2043, (1985).

Schumacher, M.A., Transient receptor potential channels in pain and inflammation: therapeutic opportunities, Pain Pract., 10(3), 185-200 (2010).

Schwarzer, C., 30 years of dynorphins--new insights on their functions in neuropsychiatric diseases, Pharmacol. Ther., 123 (3), 353-370 (2009).

Seak, C.K., Lin, C.C., Seak, C.J., Hsu, T.Y., Chang, C.C., A case of black urine and dark skin - cresol poisoning, Clin. Toxicol. (Phila), 48(9), 959-960 (2010).

Selveira, R., Andrade, L.N., Sousa, D.P., A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes, Molecules, 18(1), 1227-1254 (2013).

Sezik, E., Tumen, G., Kirimer, N., Ozek, T., Baser, K.H.C., Essential oil composition of four origanum vulgare subspecies of Anatolian origin, J. Essent. Oil Res., 5, 425-431 (1993).

Sherkheli, M.A., Benecke, H., Doerner, J.F., Kletke, O., Vogt-Eisele, A.K., Gisselmann, G., Hatt, H., Monoterpenoids induce agonist-specific desensitization of transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) ion channels, J. Pharm. Pharm. Sci., 12(1), 116-128 (2009).

Sherrington, C.S., Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus, J. Physiol., 30, 39–46 (1903).

Shintaku, K., Uchida, K., Suzuki, Y., Zhou, Y., Fushiki, T., Watanabe, T., Yazawa, S., Tominaga, M., Activation of transient receptor potential A1 by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate, Br. J. Pharmacol., 165(5), 1476-1486 (2012).

Sibille, K.T., Kindler, L.L., Glover, T.L., Gonzalez, R.D., Staud, R., Riley, J.L., Fillingim, R.B., Individual differences in morphine and butorphanol analgesia, a laboratory pain study, Pain Med., 12(7), 1076–1085 (2011).

Silva, F.V., Guimarães, A.G., Silva, E.R., Sousa-Neto, B.P., Machado, F.D., Quintans-Júnior, L.J., Arcanjo, D.D., Oliveira, F.A., Oliveira, R.C., Anti-

inflammatory and anti-ulcer activities of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano, J. Med. Food., 15(11), 984-991 (2012).

Silva, W.J., Dória, G.A.A., Maia, R.T., Nunes, R.S., Carvalho, G.A., Blank, A.F., Alves, P.B., Marçal, R.M, Cavalcanti, S.C.H., Effects of essential oils on Aedes aegypti larvae: Alternatives to environmentally safe insecticides, Bioresour. Technol., 99 (8), 3251-3255 (2007).

Simmons, M. A., Pharmacology, Illustrated Review, Thieme, N.Y. (2012).

Smith, J.E., Levin, G. R., Nociceptors: a phylogenetic view, J. Comp. Physiol., 195, 1089–1106, (2009).

Soares, M.C., Damiani, C.E., Moreira, C.M., Stefanon, I., Vassallo, D.V., Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle, Braz. J. Med. Biol. Res., 38(3), 453-461 (2005).

Souza, R., Cardoso, M., Menezes, C., Silva, J., De Sousa, D., Batista J., Gastroprotective activity of alfa-terpineol in two experimental models of gastric ulcer in rats, Daru, 19(4), 277-281 (2011).

Sökmen, M, Serkedjivera, J., Daferera, D., Gulluce, M, Polissiou, M., Tepe, B., Akpulat, H.A., Sahin, F., Somken, A., In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of Origanum acutidens, J. Agric. Food Chem., 52 (11), 3309-3312 (2004).

Spiering, R., van der Zee, R., Wagenaar, J., Kapetis, D., Zolezzi, F., van Eden, W., Broere, F., Tolerogenic dendritic cells that inhibit autoimmune arthritis can be induced by a combination of carvacrol and thermal stress, PLoS One, 7(9), doi:10.1371(2012).

Stapleton, P.A., Goodwill, A.G., James, M.E., Brock, R.W., Frisbee, J.C. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies, J. Inflamm. (Lond)., 7, 54 (2010).

Stein, C., Zöllner, C., Opioids and sensory nerves, Handb. Exp. Pharmacol., (194), 495-518 (2007).

Subiza, J., Subiza, J.L., Valdivieso, R., Escribano, P.M, Garcia, R: Jerez, M., Subiza, E., Toothpaste flavor-induced asthma, J. Allergy Clin. Immunol., 906, 1004-1006 (1992).

Szentandrássy, N., Szentesi, P., Magyar, J., Nánási, P.P., Csernoch, L., Effect of thymol on kinetic properties of Ca and K currents in rat skeletal muscle, BMC Pharmacol., 3:9, doi:10.1186/1471-2210-3-9 (2003).

Szentandrássy, N., Szigeti, G., Szegedi, C., Sárközi, S., Magyar, J., Bányász, T., Csernoch, L., Kovács, L., Nánási, P.P., Jóna, I., Effect of thymol on calcium handling in mammalian ventricular myocardium, Life Sci., 74(7), 909-921 (2004).

Szentesi, P., Szappanos, H., Szegedi, C., Gönczi, M, Jona, I., Cseri, J., Kovács, L., Csernoch, L., Altered elementary calcium release events and enhanced calcium release by thymol in rat skeletal muscle, Biophys. J., 86(3), 1436-1453 (2004).

Tabanca, N., Demirci, B., Crockett, S.L., Baser, K.H.C., Wedge, D.E., Chemical composition and antifungal activity of Arnica longifolia, Aster hesperius, and Chrysothamnus nauseosus essential oils, J. Agric. Food Chem., 55 (21), 8430-8435 (2007).

Takaishi, M., Fujita, F., Uchida, K., Yamamoto, S., Sawada Shimizu, M., Hatai Uotsu, C., Shimizu, M., Tominaga, M., 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1, Mol. Pain, 29(8), 86, (2012).

Tamura, T., Iwamoto, H., Thymol: a classical small-molecule compound that has a dual effect (potentiating and inhibitory) on myosin, Biochem. Biophys. Res. Commun., 318(3), 786-791 (2004).

Tang, J., Lin, Y., Zhang, Z., Tikunova, S., Birnbaumer, L., Zhu, M.X., Identification of common binding sites for calmodulin and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors on the carboxyl termini of trp channels, J. Biol. Chem., 276(24), 21303-23310 (2001).

Tanker, N., Ilısulu, F., Tanker, M., Koyuncu, M., On The essential oils of some Salvia species growing in S. Anatolia (Turkey), Doga Bilim Derg. Seri A2, 92, 358-362 (1985).

Terenius, L; Johansson, B., The opioid systems--panacea and nemesis, Biochem. Biophys. Res. Commun., 396, 140-142 (2010).

Toloza, A.C., Zygadlo, J., Cueto, G.M., Biurrun, F., Zerba, E., Picollo, M.I., Fumigant and repellent properties of essential oils and component compounds against permethrin-resistant Pediculus humanus capitis (Anoplura: Pediculidae) from Argentina, J. Med. Entomol., 43 (5), 889-895 (2006).

Tominaga M., Tominaga, T., Structure and function of TRPV1, Pflugers Arch., 451, 143–150 (2005).

Tong, F., Gross, A.D., Dolan, M.C., Coats, J.R., The phenolic monoterpenoid carvacrol inhibits the binding of nicotine to the housefly nicotinic acetylcholine receptor, Pest. Manag. Sci., 69(7), 775-780 (2013).

Traboulsi, A.F., El-Haj, S., Tueni, M., Taoubi, K., Nader, N.A., Mrad, A., Repellency and toxicity of aromatic plant extracts against the mosquito Culex pipiens molestus (Diptera: Culicidae), Pest. Manag. Sci. 61(6), 597-604 (2005).

Traboulsi, A.F., Taoubi, K., el-Haj, S., Bessiere, J.M., Rammal, S., Insecticidal properties of essential plant oils against the mosquito Culex pipiens molestus (Diptera:Culicidae), Pest Manag. Sci., 58(5), 491-495 (2002).

Trinh, H.T., Lee, I.A., Hyun, Y.J., Kim, D.H., Artemisia princeps Pamp. Essential oil and its constituents eucalyptol and alfa-terpineol ameliorate bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in mice by inhibiting bacterial growth and NF-κB activation, Planta Med., 77(18), 1996-2002 (2011).

Truchon, G., Tardif, R., Brodeur, J., o-Cresol: a good indicator of exposure to low levels of toluene, Appl. Occup. Environ. Hyg., 14(10), 677-681 (1999).

Tsvilovskyy, V.V., Zholos, A.V., Aberle, T., Philipp, S.E., Dietrich, A., Zhu, M.X., Birnbaumer, L., Freichel, M., Flockerzi, V., Deletion of TRPC4 and

TRPC6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility in vivo, Gastroenterology, 137(4), 1415-1424 (2009).

Tulunay, F.C., Turker, R.K., Effect of Lithium Chloride on the Rat's Paw Edema Induced by Serotonin, Histamine and Formalin, Experientia, 28, 93-931 (1972).

Turner, C. E., Elsohly, M.A., Boeren, E. G., Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents, J. Nat. Prod., 432, 169-234 (1980).

Tütüncü, İ., Aydin, S., Inhibitory effect of 1,8- and 1,4-cineole on isolated rat vas deferens. 7th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, P-154, June 24-27 Ankara. Abstract book, 288 (2003).

Tütüncü, İ.B.İ., 1,8-Sineol ve 1,4-Sineol'un İzole Sıçan Fundus, İleum ve Vas Deferens Üzerindeki Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2003).

Ueda, N., Tsuboi, K., Uyama, T., Metabolism of endocannabinoids and related N-acylethanolamines: canonical and alternative pathways, FEBS J., 280(9), 1874-1894 (2013).

Ueda, T., Yamada, T., Ugawa, S., Ishida, Y., Shimada, S., TRPV3, a thermosensitive channel is expressed in mouse distal colon epithelium, Biochem. Biophys. Res. Commun., 383(1), 130-134 (2009).

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. Environ. Microbiol., 68(4), 1561–1568 (2002).

Uyanoglu, M., Canbek, M., Aral, E., Baser K.H.C., Effects of carvacrol upon the liver of rats undergoing partial hepatectomy, Phytomedicine, 15(3), 226-229 (2008).

Van den Broucke, C.O., Lemli, J.A., Antispasmodic activity of Origanum compactum. Part 2: Antagonistic effect of thymol and carvacrol, Planta Med., 45(3), 188-190 (1982).

van Rijn, R.M., Whistler, J.L., Waldhoer, M., Opioid-receptor-heteromer-specific trafficking and pharmacology, Curr. Opin. Pharmacol., 10 (1), 73-79 (2010).

Vay, L., Gu, C., McNaughton, P.A., Current perspectives on the modulation of thermo-TRP channels: new advances and therapeutic implications, Expert Rev. Clin. Pharmacol., 3(5), 687-704 (2010).

Veeresh G.S., Kumar, P., Mehrotra, I., Treatment of phenol and cresols in upflow anaerobic sludge blanket (UASB) process: a review, Water Res., 39(1), 154-170 (2005).

Vetter I, Lewis RJ., Natural product ligands of TRP channels. Adv Exp Med Biol., 704, 41-85 (2011).

Vicuña, G.C., Stashenko, E.E., Fuentes, J.L., Chemical composition of the Lippia origanoides essential oils and their antigenotoxicity against bleomycin-induced DNA damage, Fitoterapia, 343-349 (2010).

Vogt-Eisele, A.K., Weber, K., Sherkheli, M.A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G., Hatt, H., Monoterpenoid agonists of TRPV3, Br. J. Pharmacol., 151(4), 530-540 (2007).

Vriens, J., Appendino, G., Nilius, B., Pharmacology of Vanilloid Transient Receptor Potential Cation Channels, Mol. Pharmacol., 75, 1262-1279 (2009).

Wagner, H., Wierer, M., Bauer, R., In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds, Planta Med., 52 (3), 184-187 (1986).

Wagner, T.F., Loch, S., Lambert, S., Straub, I., Mannebach, S., Mathar, I., Dufer, M., Lis, A., Flockerzi, V., Philipp, S.E., Transient receptor potential M3 channels are ionotropic steroid receptors in pancreatic beta cells, Nat. Cell Biol., 10, 1421–1430 (2008).

Wang, H., Woolf, C.J., Pain TRPs, Neuron, 46, 9-12 2005.

Wang, W., Wu, N., Zu, Y.G., Fu, Y.J., Antioxidative activity of Rosmarinus officinalis L. essential oil compared to its main components, Food Chem., 108 (3) 1019-1022 (2008).

Wardle, E.N., Phenols, phenolic acids and sodium-potassium ATPases, J. Mol. Med., 3, 319-327 (1979).

Warren, J.S., Ward, P.A., Johnson, K.J., Tumor necrosis factor: a plurifunctional mediator of acute inflammation, Mod. Pathol., 1(3), 242-247 (1988).

Watanabe, H., Murakami, M., Ohba, T., Takahashi, Y., Ito, H., TRP channel and cardiovascular disease, Pharmacol. Ther., 118, 337–351 (2008).

Welch, R.C., Johnston, J.C., Hunter, G.L.K., Volatile constituents of the muscadine grape (Vitis rotundifolia), J. Agr. Food Chem., 304, 681-684 (1982).

Wieten, L., van der Zee, R., Goedemans, R., Sijtsma, J., Serafini, M., Lubsen, N.H., van Eden, W., Broere, F., Hsp70 expression and induction as a readout for detection of immune modulatory components in food, Cell Stress Chaperones, 15 (1), 25-37 (2010).

Will, F., Schopplein, E., Ludwig, M., Steil, A., Turner, A., Dietrich, H., Analytical and Sensory Alterations of Orange Juice After Hot Bottling in Pet, Deutsche Lebensmittel-Rundschau., 96(8), 279-284 (2000).

Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., Chavkin, C., von Zastrow, M., Schulz, S., Koch, T., Evans, C.J., Christie, M.J., Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance, Pharmacol. Rev., 65(1), 223-254 (2013).

Wissenbach, U., Niemeyer, B.A., TRPV6, Handbook Exp. Pharmacol., 179, 221-234 (2007).

Worth, H., Dethlefsen, U., Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial, J. Asthma, 49(8), 849-853 (2012).

Wu, C.S., Chen, Y.J., Chen, J.J., Shieh, J.J., Huang, C.H., Lin, P.S., Chang, G.C., Chang, J.T., Lin, C.C., Terpinen-4-ol Induces Apoptosis in Human Nonsmall Cell

Lung Cancer In Vitro and In Vivo, Evid. Based. Complement, Alternat. Med., doi: 10.1155/2012/818261 (2012).

Wu, L.J., Sweet, T.B., Clapham, D.E., International Union of Basic and Clinical Pharmacology, LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family, Pharmacol. Rev., 62(3), 381-404 (2010).

Xu, H., Delling, M., Jun, J.C., Clapham, D.E., Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels, Nat. Neurosci., 9, 628–635 (2006).

Xu, J., Zhou, F., Ji, B.P., Pei, R.S., Xu, N., The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against Escherichia coli, Lett. Appl. Microbiol., 47(3), 174-179 (2008).

Yadav, G. D., Kamble, S. B., Synthesis of carvacrol by Friedel-Crafts alkylation of o-cresol with isopropanol using superacidic catalyst UDCaT-5, J. Chem. Technol. Biotechnol., 84 (10), 1499–1508 (2009).

Yang, Y.C., Choi, H.Y., Choi, W.S., Clark, J.M., Ahn, Y.J., Ovicidal and Adulticidal Activity of Eucalyptus globulus Leaf Oil Terpenoids against Pediculus humanus capitis (Anoplura: Pediculidae), J. Agric. Food Chem., 52 (9), 2507-2511 (2004).

Yang, Z., Wu, N., Fu, Y., Yang, G., Wang, W., Zu, Y., Efferth, T., Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein., J. Biomol. Struct. Dyn., 28(3), 323-330 (2010).

Yu, H., Zhang, Z.L, Chen, J., Pei, A., Hua, F., Qian, X., He, J., Liu, C.F., Xu, X., Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice, PLoS One, 7(3), doi: 10.1371 (2012).

Yu, W., Liu, Q., Zhu, S., Carvacrol protects against acute myocardial infarction of rats via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways, Biol. Pharm. Bull., 36(4), 57-84 (2013).

Yua, Y., Cuia, Y., Wanga, X., Laia, L.L., Wanga, C-L., Fana, Y.Z., Liuc, J., Wanga, R., In vitro characterization of the effects of endomorphin 1 and 2, endogenous ligands for μ-opioid receptors, on mouse colonic motility, Biochem. Pharmacol., 73, 1384-1393 (2007).

Yuan, G., Wahlqvist, M.L., He, G., Yang, M., Li, D., Natural products and anti-inflammatory activity, Asia Pac. J. Clin. Nutr., 15(2), 143-152 (2006).

Zaccaro, S.MF., Lima, O.L.R., Carvalho, F.B., Côrte-Real, F.S., In vitro evaluation of macrophage viability after incubation in orange oil, eucalyptol, and chloroform, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 102 (3), 24-27 (2006).

Zenga, L., Wang, Y., Liu, J., Wang, L., Weng, S., Chen, K., Domino, E.F., Yang, G.Y., Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia, Neuroscience Lett., 548, 4–9 (2013).

Zeytinoglu, H., Incesu, Z., Baser, K.H.C, Inhibition of DNA synthesis by carvacrol in mouse myoblast cells bearing a human N-RAS oncogene, Phytomedicine, 10 (4), 292-299 (2003).

Zeytinoğlu, M., Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C.: Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats. Acta Pharmaceutica Turcica, 40, 93-98 (1998).

Zhang, L., Barritt, G.J., Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca^{2+} channel required for the survival of prostate cancer cells, Cancer Res., 64, 8365–8373 (2004).

Zhou, J.Y., Wang, X.F., Tang, F.D., Zhou, J.Y., Lu, G.H., Wang, Y., Bian, R.L., Inhibitory effect of 1,8-cineol (eucalyptol) on Egr-1 expression in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 cells, Acta Pharmacol. Sin., 28(6), 908-912 (2007).

Zotti, M., Colaianna, M., Morgese, M.G., Tucci, P., Schiavone, S., Avato, P., Trabace, L., Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent, Molecules, 18(6), 6161-6172 (2013).

Zuniga, B., Guevara-Fefer, P., Herrera, J., Contreras, J.L., Velasco, L., Pérez, F.J., Esquivel, B., Chemical composition and anti-inflammatory activity of the volatile fractions from the bark of eight Mexican Bursera species, Planta Med., 71(9), 825-828 (2005).

T.C.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 15/07/2011
TOPLANTI SAYISI	: 26
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2011-13
KARAR NUMARASI	: 13-11
ARAŞTIRMACILAR	: Prof.Dr.Süleyman AYDIN, Uzman Biyolog Ayça ÇAKMAK
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	: Wistar 189 , Balb-c 294

Anadolu Üniversitesi Eczacılık fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Prof. Dr.Süleyman AYDIN' ın araştırma yürütücüsü olduğu 2011-13 kayıt numaralı ve ***"Oksijenli monoterpenlerin analjezik antipiretik ve antienflamatuar etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması"*** konulu çalışma ; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir .

Prof.Dr.Yusuf ÖZTÜRK(Başkan)

Prof.Dr.Süleyman AYDIN(Üye)

Doç.Dr. A. Tansu KOPARAL(Üye)

Vet.Hek.Erdem ERKUŞ(Üye)

Yrd.Doç.Dr.Selçuk CANBEK(Üye)

Sultan DERE(Üye)

Anadolu Üniversitesi, Yunusemre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR Tel:0.222.3350580/ 3788
e-posta: hayvanevi@anadolu.edu.tr

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

GEREKÇE

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Prof . Dr . Süleyman AYDIN tarafından sunulan '**Oksijenli monoterpenlerin analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması**'' başlıklı çalışması tarafımızdan değerlendirilmiştir .

Çalışmada 189 adet her iki cins sıçan ve 294 adet her iki cins fare kullanılacağı belirtilmiştir.

Test maddelerinin, ticari olarak elde edilen o-krezol, m-krezol, timol , karvakrol, alfa terpinol, terpinon-4-ol, 1,8-sineol, 1,4-sineol 'un intraperitoneal olarak kullanılacağı, tail-clip tail immersion ve asetik asid yöntemleri ile analjezik etkilerin 9 gruba ayrılmış 63 adet fare kullanılarak ölçülecegi, % 15 lik maya çözeltisinin s.c. uygulanmasıyla oluşturulan piresis için i.p. uygulanan test maddelerin antipiretik etkilerinin 9 gruba ayrılmış 63 adet fare kullanılarak ölçülecegi, intraplantar uygulan formaldehid, karagenan ve deri altına uygulanan cotton pellet yöntemi ile oluşturulan enflamasyon için her biri 7 adetten denekten oluşan 9 gruba ayrılmış 189 adet sıçan kullanılarak antienflamatuvar etkinin ölçüleceği anlaşılmıştır.

İzole fare kolon düz kaslarındaki enflamasyonlu doku yanıtlarının in vitro ortamda ölçümü için, asetilkolin KCl ve CaCl2 ile uyarılan izole organ banyosundaki kasılma yanıtları ölçülecek, bu amaçla her birisi 7 adet denekten oluşan 12 gruba ayrılmış toplam 168 fare kullanılacaktır. Cotton pellet ve izole organ çalışmalarında deneklere servikal dislokasyon uygulanacaktır.

Sonuçlar istatistiksel oalrak tek yönlü varyans analizi ve Tukey HSD çoklu karşılaştırma yöntemi ile değerlendirilecektir.

Çalışmanın yapılmasında Komisyonumuzun olumsuz görüşü bulunmamaktadır .