

**İZOLE SIÇAN MİDE FUNDUS VE DUODENUM DÜZ KASLARI ÜZERİNDE
KARVAKROLÜN POTASYUM KANALLARINA ETKİSİ**

Doktora Tezi

Muhammed YUSUF

Eskişehir 2024

**İZOLE SIÇAN MİDE FUNDUS VE DUODENUM DÜZ KASLARI ÜZERİNDE
KARVAKROLÜN POTASYUM KANALLARINA ETKİSİ**

Muhammed YUSUF

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Süleyman AYDIN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kasım 2024

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Muhammed YUSUF'un “*İzole sıçan mide fundus ve duodenum düz kasları üzerinde karvakrolun potasyum kanallarına etkisi*” başlıklı tezi 10/Aralık/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakolji Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof.Dr. Süleyman AYDIN
Üye	: Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Üye	: Prof.Dr. Fatma Sultan KILIÇ
Üye	: Prof.Dr. Bülent ERGUN
Üye	: Prof.Dr. Engin YILDIRIM

.....

Enstitü Müdürü

Prof.Dr.Saime ÖNCE

ÖZET

İZOLE SIÇAN MİDE FUNDUS VE DUODENUM DÜZ KASLARI ÜZERİNDE KARVAKROLÜN POTASYUM KANALLARINA ETKİSİ

Muhammed YUSUF

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kasım 2024

Danışman: Prof.Dr. Süleyman AYDIN

Düz kaslarının kontraktilesinde değişiklikler, irritabl bağırsak sendromu ve akalazy gibi hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. İnsanlarda, içe doğru doğrultucu (K_{ir}), kalsiyumla aktifleşen (K_{Ca}), iki gözenekli (K_{2P}) ve voltaj kapılı (K_v) potasyum kanallarının dört ana tipi vardır. Karvakrol, çeşitli aromatik bitkilerde doğal olarak bulunabilen sentetik bir bileşiktir. Karvakrolün trakea ve aortada, antimuskarinik, antihistaminik, adrenergik agonistik, TRP ve kalsiyum girişinin inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir. Daha önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada ise, duodenumda karvakrolün yaptığı düz kas gevşemelerinin potasyum iyon kanalları inhibitörü olan tetraetilamonyum tarafından bloke edildiği gösterilmiştir. Düz kaslarda potasyum kanallarının üzerinde karvakrolün etkisini test etmek amacıyla izole sıçan mide fundus ve duodenumu kullanılmıştır. Karvakrolün $BaCl_2$, 4-aminopiridin, linopiridin, paxillin ve UCL1684 varlığında gevşetici etkisinin azaldığı, $BaCl_2$ + tetraetilamonyum varlığında gevşetici etkisinin tam olarak engellendiği, glibenklamid varlığında ise gevşetici etkisinin değişmediği gözlenmiştir. Bu bulgular, karvakrolün potasyum kanal açıcı olduğunu ve gevşetici etkisinde KCa_1 , $KCa_{2.1}$, $KCa_{2.2}$, $KCa_{2.3}$, $Kv_{1.1}$, $Kv_{1.2}$, $Kv_{1.4}$, $Kv_{2.1}$, $Kv_{2.2}$, $Kv_{4.1}$, $Kv_{4.2}$, Kv_4 , $Kv_{7.1}$, $Kv_{7.2}$, $Kv_{7.3}$, $Kv_{7.4}$, $Kv_{7.5}$, $Kir_{2.1}$ ve $Kir_{3.1}$ kanalları rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Karvakrol, İyon kanalı, Potasyum, Duodenum, Düz kas.

ABSTRACT

EFFECT OF CARVACROL ON POTASSIUM CHANNELS OF ISOLATED SMOOTH MUSCLES OF RAT GASTRIC FUNDUS, AND DUODENUM

Muhammed YUSUF

Department of Pharmacology

Anadolu University Institute of Graduate Studies, November 2024

Supervisor: Prof.Dr. Süleyman AYDIN

Changes in the contractility of smooth muscles play an important role in the pathophysiology of diseases such as irritable bowel syndrome and achalasia. In humans, there are four main types of potassium channels: inwardly rectifying (K_{ir}), calcium-activated (K_{Ca}), two-pore (K_{2P}), and voltage-gated (K_v). Carvacrol is a synthetic compound found naturally in various aromatic plants. It has been reported that carvacrol acts as an antimuscarinic, antihistaminic, and adrenergic agonist, and inhibits TRP and calcium entry into the trachea and aorta. In a previous study conducted in our laboratory, it was shown that the smooth muscle relaxation caused by carvacrol in the duodenum was blocked by tetraethylammonium, an inhibitor of potassium ion channels. Isolated rat gastric fundus and duodenum were used to test the effect of carvacrol on potassium channels in smooth muscles. It was observed that the relaxant effect of carvacrol decreased in the presence of $BaCl_2$, 4-aminopyridine, linopyridine, paxillin, and UCL1684, the relaxant effect was completely blocked in the presence of $BaCl_2$ + tetraethylammonium, and there was no change in the relaxant effect in the presence of glibenclamide. These findings show that carvacrol is a potassium channel opener, has a relaxant effect, and KCa_1 , $KCa_{2.1}$, $KCa_{2.2}$, $KCa_{2.3}$, $Kv_{1.1}$, $Kv_{1.2}$, $Kv_{1.4}$, $Kv_{2.1}$, $Kv_{2.2}$, $Kv_{4.1}$, $Kv_{4.2}$, Kv_4 , $Kv_{7.1}$, $Kv_{7.2}$, $Kv_{7.3}$, $Kv_{7.4}$, $Kv_{7.5}$, $Kir_{2.1}$ and $Kir_{3.1}$ channels play a role in its relaxant effect.

Keywords: Carvacrol, Ion channel, TRP, Potassium, Duodenum, Smooth muscle

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, yürütülmesinde, laboratuvar uygulamalarında, yazımında, istatistiksel hesaplamalarında ve sonuçların analizinde bilgi ve yardımını esirgemeyen, çok değer verdiğim ve saygı duyduğum, ondan bilimsel çalışma alanında bildiğim her şeyi öğrendiğim danışmanım Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi hocam Sayın: Prof.Dr. Süleyman AYDIN'a

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince bilgi birikiminden yararlandığım, yardımını esirgemeyen, her zaman bana rehber olabileceğini düşündüğüm, çok değer verdiğim ve saygı duyduğum Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Sayın: Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince bilgi birikiminden yararlandığım, yardımını esirgemeyen, çok değer verdiğim ve saygı duyduğum Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Sayın: Prof. Dr. Rana ARSALAN'a

En içten ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

10/12./2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

...

.....

...

Muhammed YUSUF

10/12./2024

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

...

Muhammed YUSUF

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	iv
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Karvakrol	3
1.1.1. Karvakrolün fiziksel ve kimyasal özellikleri	3
1.1.2. Karvakrolce zengin bitkilerin etnomedikal kullanımı.....	4
1.1.3. Karvakrolün farmakolojik etkileri	5
1.2. Düz Kaslar	6
1.2.1. Düz kasların tipleri	6
1.2.1.1. Çok birimli düz kaslar	6
1.2.1.2. Tek birimli düz kaslar	6
1.2.2. Düz kaslar kasılmasının kimyasal temelleri	7
1.2.3. Düz kasların kasılması ve gevşemesi	7
1.2.4. Düz kaslar kasılması için gerekli olan kalsiyumun kaynağı	10

	<u>Sayfa</u>
1.2.5. Düz kaslar kasılmasının sinirsel ve hormonal kontrolü	12
1.2.5.1. <i>Düz kasların kasılması sinir sistemi tarafından kontrolü</i>	12
1.2.5.2. <i>Hormonların düz kas kasılmasına etkileri</i>	13
1.2.6. Düz kasların elektriksel aktivitesi	14
1.2.6.1. <i>Dikensi aksiyon potansiyeli</i>	15
1.2.6.2. <i>Platolu aksiyon potansiyeli</i>	15
1.2.6.3. <i>Yavaş dalgalar</i>	15
1.2.6.4. <i>Düz kaslarda oluşan aksiyon potansiyelinde kalsiyum kanallarının rolü</i>	16
1.2.7. Rho-kinaz enzim sisteminin damarlar düz kas kasılması üzerine etkisi	16
1.3. Düz Kasların Kasılmasında ve Gevşemesinde Rol Oynayan Reseptörler ve İyon Kanalları	18
1.3.1. G-proteini ile kenetli reseptörler	18
1.3.1.1. <i>Muskarinik reseptörler</i>	20
1.3.1.2. <i>Adrenerjik reseptörler</i>	21
1.3.1.3. <i>Opioid reseptörleri</i>	22
1.3.2. İyon kanalları	22
1.3.2.1. <i>Voltaj kapılı kalsiyum kanalları</i>	23
1.3.2.2. <i>Voltaj kapılı sodyum kanalları</i>	24
1.3.2.3. <i>Potasyum kanalları</i>	24
1.3.2.4. <i>TRP kanalları</i>	28
2. MATERYAL VE YÖNTEM	30
2.1. Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları	30
2.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
2.3. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	31
2.4. İzole Sıçan Duodenum ve Mide Fundus Deneyleri	32

	<u>Sayfa</u>
2.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Hesaplamalar	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	62
5. KAYNAKÇA	66
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde BaCl ₂ ve linopiridin etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 3.2. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerini karşılaştırılması.....	47
Tablo 3.3. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL1684 etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 3.4. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde glibenklamid ve tetraetilamonyum etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerini karşılaştırılması.....	49
Tablo 3.5. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde BaCl ₂ ve linopiridin etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 3.6. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerini karşılaştırılması.....	55

Tablo 3.7. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL1684 etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 3.8. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde glibenklamid ve tetraetilamonyum etkisinin nonlinear regresyon sonucu bulunan IC ₅₀ değerlerini karşılaştırılması.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Karvakrolün kimyasal formülü	5
Şekil 1.2. Çok birimli ve tek birimli düz kaslar	8
Şekil 1.3. Düz kasların kasılması	11
Şekil 1.4. Düz kas nöromüsküler kavşaklarının anatomisi	14
Şekil 1.5. Düz kasların elektriksel aktivitesi	17
Şekil 1.6. G-proteini ile kenetlenen reseptörlerin genel yapısı	19
Şekil 1.7. Muskarinik reseptörler ile oluşan kasılmalarda, muskarinik reseptörler, TRPC ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarıyla etkileşimi	21
Şekil 1.8. Potasyum kanallarının genel yapısı	27
Şekil 1.9. TRP kanalların alt tipleri	29
Şekil 3.1. Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve BaCl ₂ varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	33
Şekil 3.2. Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve 4-aminopiridin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	34

Şekil 3.3.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve linopirdin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	34
Şekil 3.4.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve paxillin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	35
Şekil 3.5.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve UCL1684 varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	35
Şekil 3.6.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve glibenklamid varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	36
Şekil 3.7.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve BaCl ₂ + TEA varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin tam olarak engellendiğini gösteren örnek trase.....	36
Şekil 3.8.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve karvakrolün çözücüsü DMSO etkisini gösteren örnek trase.....	37
Şekil 3.9.	Karvakrolün izole sıçan duodenum pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve BaCl ₂ varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	37

Şekil 3.10. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve 4-aminopiridin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	38
Şekil 3.11. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve linopirdin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	38
Şekil 3.12. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve paxillin varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	39
Şekil 3.13. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve UCL1684 varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	39
Şekil 3.14. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve glibenklamid varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığını gösteren örnek trase.....	40
Şekil 3.15. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve BaCl ₂ + TEA varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin tam olarak engellendiğini gösteren örnek trase.....	40
Şekil 3.16. Karvakrolün izole sıçan mide fundus pasif gerimi üzerindeki gevşetici etkisi ve karvakrolün çözücüsü DMSO etkisini gösteren örnek trase.....	41

Şekil 3.17. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde BaCl ₂ ve Linopiridin etkisi.....	42
Şekil 3.18. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisi.....	43
Şekil 3.19. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL 1684 etkisi.....	44
Şekil 3.20. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl ₂ etkisi.....	45
Şekil 3.21. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde BaCl ₂ ve linopiridin etkisi.....	50
Şekil 3.22. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisi.....	51
Şekil 3.23. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL 1684 etkisi.....	52
Şekil 3.24. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl ₂ etkisi	53
Şekil 3.25. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde potasyum kanal inhibitörletin etkileri (1)	58
Şekil 3.26. İzole sıçan duodenum düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde potasyum kanal inhibitörletin etkileri (2)	59
Şekil 3.27. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde potasyum kanal inhibitörletin etkileri (1)	60
Şekil 3.28. İzole sıçan mide fundus düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde potasyum kanal inhibitörletin etkileri (2)	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ADP	: Adenozin Difosfat
ANOVA	: Analysis of Variance (Tek Yönlü Varyans Analizi)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BaCl ₂	: Baryum Klorür
CaCl ₂ .2H ₂ O	: Kalsiyum Klorür
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
C _v	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DAG	: Diasilgliserol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GDP	: Guanozin Difosfat
G _i	: G alfa i
G _o	: G alfa o
GPCR	: G Proteini İle Kenetli Reseptör
G _q	: G alfa q

GRAFS	: Glutamate, Rhodopsin, Adhesion, Frizzled , Secretin
G _s	: G alfa s
GTP	: Guanozin Trifosfat
IC ₅₀	: İnhibisyon Konsantrasyonu 50
IP ₃	: İnositol 1, 4, 5 Trifosfat
İ.P	: İntraperitoneal
K _{2P}	: İki Gözenekli Potasyum Kanalı
KaM	: Kalmodulin
K _{ATP}	: ATP'ye Duyarlı Potasyum Kanalları
K _{Ca}	: Kalsiyum İle Aktive Edilen Potasyum Kanalı
KCl	: Potasyum Klorür
KH ₂ PO ₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
K _{ir}	: İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalı
K _v	: Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı
L	: L-tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
M	: Muskarinik
MgSO ₄ .7H ₂ O	: Magnezyum Sülfat
MLC	: Myosin Light Chain (Miyozin Hafif Zincir)
MLCK	: Myosin Light Chain Kinase (Miyozin Hafif Zincir Kinaz)

N	: N-tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
N/OFQ	: Nosisseptin/Orfanin FQ
NaCl	: Sodyum Klorür
NaHCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
Nav	: Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı
P-Q	: P- Q -tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
PIP ₂	: Fosfatidilinizitol 4,5-Bifosfat
PKC	: Protein Kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
R	: R-tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
RhoA	: Ras Homolog Family Member A
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
T	: T-tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
TEA	: Tetraetilamonyum
TRP	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli)
TRPA	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Ankyrin
TRPC	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Canonical
TRPM	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Mucoipin
TRPML	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Mucoipin

TRPP	:Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Polycystin
TRPV	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli) Vanilloid
T-tip	: T-tip Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
α	: Alfa
β	: Beta
$\beta\gamma$: beta-gama
κ	: Kappa
μ	: Mü

1. GİRİŞ

Düz kaslarının kontraktilesinde değişiklikler, çeşitli hastalıkların fizyopatolojisi üzerinde önemli rol oynamaktadır (Tack vd., 2006; Longstreth vd., 2006). Düz kasların kasılmalarının arttığı hastalıkların arasında, irritabl bağırsak sendromu (Ford ve Talley, 2011; Ouyang ve Locke, 2007), akalazya, diffüz özofageal spazm (Lacy ve Weiser, 2006), fekal inkontinans (Barros vd., 2019), astım (Maddox ve Schwartz, 2002), hiperaktif mesane (Andersson ve Arner, 2004), prematüre doğum (Koucky vd., 2009), ve hipertansiyon yer almaktadır (Beevers vd., 2001).

Potasyum kanalları, nöronlar ve kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde önemli roller oynamaktadır (Grizel vd., 2014). Düz kaslarda, bu kanalların aktivasyonu, kasların gevşemesine neden olduğu bildirilmiştir (Nausch vd., 2014; Dela Pena vd., 2009; Yeung vd., 2009; Brueggemann vd., 2014, McCallum vd., 2011). Potasyum kanallarının düz kaslarının gevşemesindeki rolleri nedeniyle, yukarıda belirtilen hastalıkların tedavisinde kullanılabilen vazodilatör (Criddle ve de Moura, 2000; Dong vd., 2016; Ng vd., 2011; Namgoong vd., 2018), bronkodilatör (Miura vd., 1993; Brueggemann vd., 2014; Buckle vd., 1993), tokolitik (Rosenbaum vd., 2012; McCallum vd., 2011; Sadlonova vd., 2011), ve spazmolitik ilaçların geliştirilmesi için hedeflenen farmakolojik etki yöresi olmuşlardır (Darblade vd., 2006; Nausch vd., 2014; Svalo vd., 2013; Curro, 2016; Dela Pena vd., 2009; Poggioli vd., 1995).

Karvakrol, kekik adıyla bilenen, çeşitli bitkilerde doğal olarak bulunan sentetik bir bileşiktir (Yadav ve Kamble, 2009; Baser, 2008). Karvakrol içeren bitkilerin çok eski devirlerden bu yana halk arasında özellikle astım, öksürük tedavisi, menstruasyon sancıları ve gastrointestinal rahatsızlıklarına karşı olmak üzere çeşitli amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (Baser, 2008). Karvakrol içeren bitki ekstraktlarının gastrointestinal kanalın düz kasları üzerinde gevşetici etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Aydın ve Seker, 2005). Deney hayvanlarında, düz kaslarla ilgili yapılan çalışmalarda, karvakrolün trakea üzerinde gevşetici etkisi olduğu, bu etkinin beta adrenerejik reseptör agonistik veya histaminerjik ve muskarinik reseptörlerde antagonistik etkiye bağlı olmadığı (Boskabady ve

Jandaghi, 2003), ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, karvakrolün trakea üzerinde antimuskarinik (Boskabady vd., 2011), antihistaminik (Boskabady vd., 2012), ve adrenerjik agonistik etkisi olduğu rapor edilmiştir (Boskabady vd., 2010). Karvakrolü aorta üzerinde etkisiz olduğu (Aydin vd., 2007), yapılan diğer çalışmalarda, aorta ve mezenterik arter üzerinde gevşetici etkisi olduğu ve muhtemelen hücre içindeki sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum çıkışını ve/veya hücre membranından kalsiyum ve TRP (Transient receptor potential) iyon kanallarından kalsiyum girişini azalttığı bildirilmiştir (Dantas vd., 2015; Peixoto-Neves vd., 2010). Daha önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada ise, duodenumda karvakrolün yaptığı düz kas gevşemelerinin potasyum iyon kanalları inhibitörü olan tetraetilamonyum tarafından bloke edildiği ve dolayısıyla bu gevşemenin tetraetilamonyum 'a duyarlı olan potasyum kanalları üzerinden olduğu gösterilmiştir (Alyousef, 2020).

Potasyum kanallarından, $K_{Ca1.1}$ (Suarez-Kurtz vd., 1991), $K_{Ca2.1}$, $K_{Ca2.2}$, $K_{Ca2.3}$ (Shen vd., 1994; Monaghan vd., 2004), $K_v1.1$, $K_v1.2$, $K_v1.4$, $K_v3.1$ (Grissmer vd., 1994; Grupe vd., 1990), $K_v2.1$, $K_v2.2$ (Schmalz vd., 1998; He vd., 2006), $K_v4.1$, $K_v4.2$, $K_v4.3$ (Jiang vd., 2000; Song vd., 1998), ve $K_v7.1$, $K_v7.2$, $K_v7.3$, $K_v7.4$, $K_v7.5$ iyon kanallarının tetraetilamonyum'a duyarlı olduğu bildirilmiştir (Hadley vd., 2002; Bal vd., 2008; Robbins, 2001). Düz kaslarda potasyum kanallarının dağılımlarına bakıldığında, gastrointestinal kanalda $K_{Ca1.1}$, $K_{Ca2.1}$, $K_{Ca2.2}$, $K_{Ca2.3}$, $K_{Ca3.1}$, $K_v2.1$, $K_v2.2$, $K_v4.1$, $K_v4.2$, $K_v4.3$, $K_v7.1$, $K_v7.2$, $K_v7.3$, $K_v7.4$, $K_v7.5$, $K_v1.2$, $K_v1.5$, $K_v2.1$, $K_v2.2$, $K_{ir6.1}$, $K_{ir6.2}$ (Petkov, 2011; Parajuli vd., 2016; Parajuli vd., 2012; Anderson vd., 2013; Bientinesi vd., 2016), damarlarda $K_v1.1$, $K_v1.2$, $K_v1.3$, $K_v1.5$, $K_v1.6$, $K_v2.1$, $K_v3.1$, $K_v4.1$, $K_v4.2$, $K_v4.3$, $K_v7.1$, $K_v7.4$, $K_v7.5$, $K_{Ca1.1}$, $K_{Ca2.3}$, $K_{Ca3.1}$, $K_{ir6.1}$, $K_{ir6.2}$, $K_{ir2.1}$, $K_{ir2.3}$ (Nieves-Cintron vd., 2018; Tykocki vd., 2017; Jackson, 2017), myometriyumda $K_{Ca1.1}$, $K_{Ca2.1}$, $K_{Ca2.2}$, $K_{Ca2.3}$, $K_v4.1$, $K_v4.2$, $K_v4.3$, $K_v7.1$, $K_v7.2$, $K_v7.3$, $K_v7.4$, $K_v7.5$, $K_{ir6.1}$, $K_{ir6.2}$ (Noble vd., 2009, Brainard vd., 2008), hava yollarında $K_v1.1$, $K_v1.3$, $K_v1.4$, $K_v2.1$, $K_v2.2$, $K_v4.1$, $K_v4.2$, $K_v4.3$, $K_v7.1$, $K_v7.2$, $K_v7.3$, $K_v7.4$, $K_v7.5$, $K_{Ca1.1}$ ve $K_{Ca2.1}$,

K_{Ca}2.2, K_{Ca}2.3, K_{Ca}3.1, K_{ir}2.1, K_{ir}6.1 ve K_{ir}6.2 kanalların bulunduğu bildirilmiştir (Valverde vd., 2011; Pelaia vd., 2002; O'Grady ve Lee, 2003; Haick ve Byron, 2016).

Karvakrol ile düz kaslar üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalar ve düz kasların gevşemesinde rol oynayan potasyum iyon kanallarının çeşitliliğine bakılacak olursa, düz kaslarında, karvakrolün etki mekanizmasının yeterince açıklanmamış ve potasyum kanallarının üzerinde yeni çalışmalara gereksinim bulunduğu görülmüştür.

Potasyum kanallarının dağılımı ile ilgili yayınlanmış olan bilgiler ve laboratuvarımızda yapılan çalışmaların sonuçları ışığında, karvakrolün düz kaslardaki etkisinde yukarıda belirtilen potasyum kanallarının hepsinin rolünün bulunmadığı ancak bazı potasyum kanallarının spesifik olarak karvakrol etkisinde rol oynadığı hipotezi kurulmuştur. Bu hipotezin test edilmesi amacıyla, potasyum kanalların blokerleri varlığında, karvakrolün izole sıçan mide fundus ve duodenum düz kasları üzerinde etkisi araştırılmıştır.

1.1. Karvakrol

Karvakrol (2-Methyl-5-isopropyl-phenol), fenolik bir monoterpen olup, sentetik olarak elde edilebilen ve doğada çeşitli aromatik bitki esansiyel yağlarında bulunan bir bileşiktir (Baser, 2008; Yadav vd., 2009).

1.1.1. Karvakrolün fiziksel ve kimyasal özellikleri

Karvakrolün kimyasal yapısı (C₁₀H₁₄O) olup, molekül ağırlığı 150.21 g/mol'dur. Suda çözünmez, dimetil sülfoksit (DMSO) ve eterde çözünebilir. Sarı uçucu bir yağdır. Yapısı küçük ve lipofiliktir. Bu özelliklere sahip olduğu için karvakrol hücre zarlarından kolaylıkla geçebilir (Yu vd., 2012; Yadav vd., 2009).

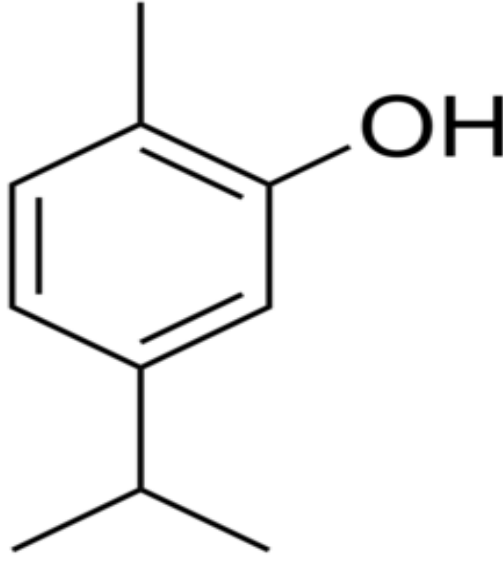
1.1.2. Karvakrolce zengin bitkilerin etnomedikal kullanımı

Karvakrol, insanlarda kekik olarak tanınan *Coridothymus*, *Origanum*, *Thymus*, *Satureja* ve *Thymbra* gibi Lamiaceae familyasına ait aromatik bitkilerde bulunmaktadır (Kırimer vd., 1995). Bu bitkilerde karvakrolün miktarı, bahar döneminde, çiçeklenme sonunda en yüksektir (Baydar, 2005). Kekik bitkisinin farklı türlerinden elde edilen uçucu yağlarda bulunan karvakrolün kekiğe lezzetini ve kokusunu verdiği ve aynı zamanda kekiğin etkilerinin karvakrola bağlı olduğu rapor edilmiştir (Aydın vd., 1996; Soycan Önenç vd., 2005).

Karvakrolce zengin bitkiler, çok eski çağlardan beri halk tarafından bitkisel tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu bitkilerin toprak üstündeki kısımları, taze olan çiçekli veya kurutulmuş yaprakları, yetişkinler için 1-2 gr demlenerek 2-3 defa içilerek kullanılabilir. Özellikle, astımda oluşan nefes darlığı, dispepsi ve gastrit gibi hastalıklarda oluşan gastrointestinal kanal spasmaları, viral ve bakterial solunum yolunun enfeksiyonlar ve buna bağlı öksürükler, ağız ve diş hastalıkları, adet krampları, romatizma ve ağrı gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Uğurlu ve Üstü, 2018; Cinbilgel ve Kurt, 2019; Baytop, 1999).

Karvakrol içeren bitkilerin hamile ve emziren kadınlar tarafından kullanıldığı biliniyor, ancak bunların güvenliği tam olarak bilinmemektedir (Uğurlu ve Üstü, 2018). Bu bitkilerin uçucu yağlarının hayvan çalışmalarında herhangi bir teratojenik etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (Domaracky vd., 2007).

İlaçlarla karvakrol içeren etnomedikal olarak kullanılan bitkilerle herhangi bir ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. Ancak karvakrolce zengin bitkiler antifungal ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu ilaçların antifungal aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (Saad ve ark., 2010).



Şekil 1.1. *Karvakrol molekülünün kimyasal yapısı (Yadav vd., 2009).*

1.1.3. Karvakrolün farmakolojik etkileri

Karvakrolün, periferik sinirlerde voltaja bağlı sodyum kanallarını kapatarak analjezik ve lokal anestezik (Joca vd., 2015; Silva vd., 2018), asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe ederek alzheimer hastalığına karşı nöroprotektif (Jukic vd., 2007), TRPM7 inhibisyonu üzerinden antiepileptik (Khalil vd., 2017), santal sinir sisteminde dopaminerjik ve gama aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinin üzerinden antidepresan ve anksiyolitik (Melo vd., 2011; Melo vd., 2010), TRPV3 kanallarını aktive ederek ve kalptaki kalsiyum kanallarını inhibe ederek hipotansif (Earley vd., 2010; Aydın vd., 2007), trombositlerde tromboksan A₂ üretimini azaltarak antitrombotik (Zeytinoglu vd., 1998), proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini inhibe ederek antienflamatuvar (Guimaraes vd., 2012), hepatoprotektif (Aristatile vd., 2011), antioksidan (Guimaraes vd., 2010), gastroprotektif (Oliveira vd., 2012), antikanser (He vd., 1997), antiviral (Pilau vd., 2011), antifungal (Chavan ve Tupe, 2014) ve antibakteriyel etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Kim vd., 1995).

1.2. Düz Kaslar

Düz kaslar, rahim, bağırsaklar, mesane, solunum yolları ve kan dolaşım sisteminin damarları dahil olmak üzere çeşitli vücut organlarında bulunurlar. Vücut organların düz kasları, (1) kasların fonksiyonları, (2) sinir sistemi tarafından innervasyon özellikleri, (3) kasların fiziksel boyutları, (4) demetler yada katmanlar halinde organizasyonu, (5) ve farklı uyaran türlerine tepkileri açısından farklılıklar göstermektedir. Ama, genellikle, düz kaslar, çok birimli ve tek birimli olarak, iki ana tipe ayrılabilirler (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.1. Düz kasların tipleri

1.2.1.1. Çok birimli düz kaslar

Birbirlerinden ayrılan bireysel liflerinden bu tip düz kaslar oluşmaktadır (Şekil 1.2.A). Her bir lif, diğer liften serbest olarak hareket eder ve genel olarak çizgili kaslarda bulunan liflerde olduğu gibi, sadece bir sinir ucu tarafından innerve edilmektedir. Buna ek olarak, bu kasların liflerinin dış yüzeyleri, çizgili kasların liflerinde olduğu gibi, liflerin birbirinden ayrılmasına yardımcı olan ince glikoprotein ve kollajen liflerinin karışımından oluşan bir bazal membran tabakası ile kaplıdır. Ayrıca, bu kasların liflerinin önemli bir özelliği, her bir lifin diğerinden bağımsız olarak kasılabilmesi ve sinir sinyalleriyle kontrol edilebilmesidir. Diğer taraftan, bu tip düz kaslar üniter düz kaslardan farklı olarak spontan kasılmalar göstermezler. Gözün siliyer kası ve gözün iris kasları bu kaslara örnek olarak verilebilir (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.1.2. Tek birimli düz kaslar

Bu tipteki düz kaslara, sinsityal düz kaslar veya visseral düz kaslar da denir. Visseral düz kaslar (Şekil 1.2.B), sindirim sisteminin kanalı, safra yolları, üreter, rahim ve dolaşım sisteminin damarları gibi vücuttaki birçok iç organın duvarlarında bulunur. Bu kaslarda, hücre zarları birçok yerde bitişiktir ve lifler genellikle katmanlar veya demetler şeklinde düzenlenir, böylece bir kas lifinde oluşan uyarı diğerine iletilebilir. Buna ek olarak, hücre membranları, aksiyon potansiyeli olduğunda, iyonların kas hücresinden bir sonraki hücreye

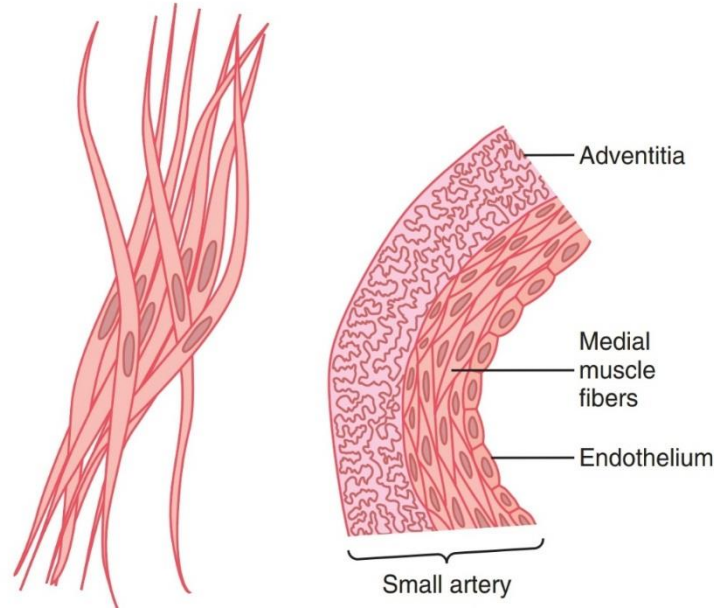
serbest hareketine izin veren birçok sık bağlantıyla (gap junction) bağlanır. Bu şekilde, kasın bir yerinde oluşan aksiyon potansiyeli kasın başka yerlerine kolayca ulaşabilir ve kas liflerinin birlikte kasılmasını sağlar. Bu kaslarda bazı hücreler pacemaker özelliğine sahiptir. Kalp pilindeki hücrelerin özelliklerine benzer özelliklere sahip olabilirler. Bu hücrelerde kaynaklanan spontan kasılmalar kaslardaki tüm hücrelere yayılarak peristaltik hareketlere neden olur (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.2. Düz kaslar kasılmasının kimyasal temelleri

Düz kaslarda, çizgili kaslarda olduğu gibi, aktin ve miyozin filamentleri vardır. Bu kaslar, çizgili kasların kasılmasında rol oynayan troponin proteini içermezler, bu nedenle düz kasların kasılmasının kontrolü farklıdır. Ancak, bu kasların kasılması için çizgili kaslara benzer şekilde kalsiyum iyonları gerekli, ve kasılma için gereken enerji, adenozin trifosfatın (ATP) adenozin difosfata (ADP) parçalanmasından elde edilir. Bu kaslarda, kasılma sırasında, çizgili kasların kasılmasına benzer şekilde, aktin ve miyozin filamentleri, birbirleriyle etkileşirler. Öte yandan, düz ve çizgili kaslarının yapısal organizasyonundan benzerlikler olmasına rağmen, kasılma sırasında harcanan enerji miktarı, uyarılma-kasılma eşleşmesi, kasılma sürecinin kalsiyumla kontrol edilmesi, ve kasılmanın süresi açısından büyük farklılıklar vardır (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.3. Düz kasların kasılması ve gevşemesi

Düz kasların kasılması için hücre içindeki kalsiyum miktarının belli bir düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir. Bu nedenle, bu kasların kasılmasına neden olan herhangi bir uyarı, hücre membranından veya hücre içindeki sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salıverilmesine neden olarak hücre içindeki kalsiyum iyonlarını artırır. Ayrıca, bu kasların kasılması için çizgili kaslardan farklı olarak, depolarizasyon sodyum akımına değil, kalsiyum akımına bağlıdır ve kasılma için depolarizasyon her zaman gerekli değildir. Kas liflerinin gerilmesi, sinirsel veya hormonal uyarılar veya bazı ilaçlarla, farklı düz kas türlerinde hiç depolarizasyon olmadan kasılma oluşturabilir (Guyton ve Hall, 2016).



A. Çok birimli düz kas.

B. Tek birimli düz kas.

Şekil 1.2. (A) Çok birimli ve (B) Tek birimli düz kaslar (Guyton ve Hall, 2016).

Düz kaslarda oluşan kasılma mekanizmasına asetilkolinin M_3 muskarinik reseptörler üzerinden yaptığı kasılma örnek olarak verilebilir, G proteini ile kenetlenen muskarinik reseptörlerin asetilkolin ile aktivasyonu, $G_{q/11}$ protein aracılığıyla düz kas hücre zarında yer alan fosfolipaz C (PLC) enzimi aktivasyonuna neden olur, sonuç olarak, hücre zarının küçük bir membran fosfolipidi olan fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat (PIP₂), inositol-1,4,5-trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserol (DAG) verecek şekilde hidrolize edilir. IP₃ sarkoplazmik retikulumdaki IP₃ reseptörlerini aktive ederek Ca^{2+} 'nın sitoplazmaya salınmasına neden olur. Ayrıca bu reseptörler hücre membranındaki bulunan kalsiyum ve TRP iyon kanallarıyla etkileştiği ve bu kanallardan hücre içine kalsiyum girişini artırdığı bildirilmiştir (Tsvilovsky vd., 2009; Brunton vd., 2017). Bu olaylar sonucunda hücre içi kalsiyum düzeyi artar ve kalsiyumun artışı düz kaslardaki kasılmanın başlamasından sorumludur.

Çizgili kasların kasılmasını düzenleyen ve kalsiyum iyonları tarafından aktive edilen troponin, düz kaslarda bulunmamaktadır. Düz kas hücrelerinde, onun yerine büyük miktarda

bulunan kalmodulin adıyla bilinen başka bir protein vardır. Bu protein troponine benziyor ama bu protein tarafından kasılmayı başlatma şekli farklıdır (Şekil 1.3). Hücredeki kalsiyum seviyesindeki artış ve ardından gelen kasılma şu sırayla gerçekleşir: (Guyton ve Hall, 2016; Tsvilovsky vd., 2009; Brunton vd., 2017).

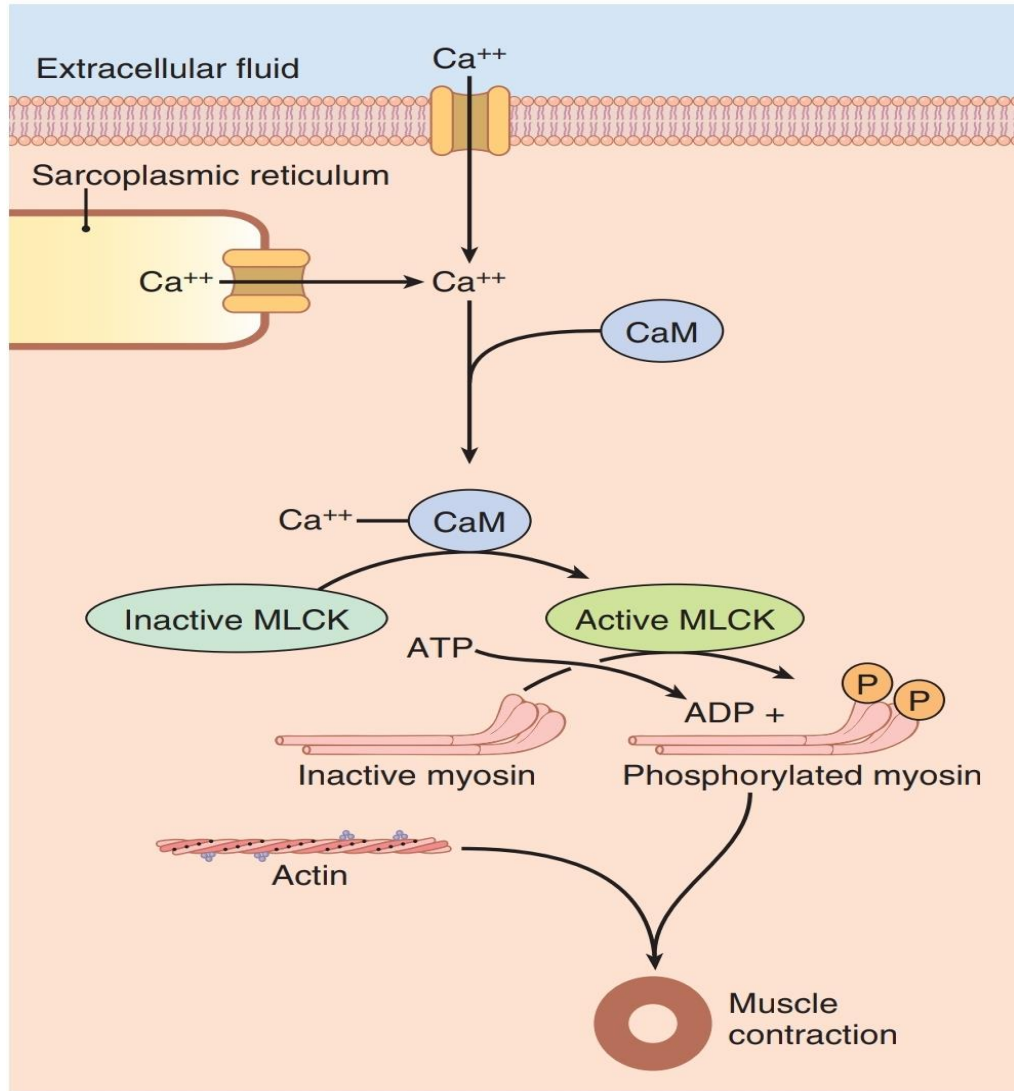
1. Kalsiyum iyonların, hücre dışından, kalsiyum ve TRP iyon kanalları yoluyla ve hücre içindeki sarkoplazmik retikulumdan girişinin sonucunda, sarkoplazmik Ca^{2+} seviyesi belirli bir eşik değerinin üzerine çıktığında kalmodulin'e bağlanır.
2. Kalmodulin-kalsiyum kompleksi, fosforile edici bir enzim olan miyozin hafif zincir kinaza bağlanır ve onu aktive eder.
3. Her miyozin düzenleyici hafif zincirlerinden biri, miyozin kinaz tarafından fosforile edilir. Bu zincir fosforile değilse, miyozin başına bağlanma ve aktinden ayrılma döngüsü oluşmaz. Bununla birlikte, düzenleyici zincir fosforile edildiğinde, aktin uç filamentine tekrar tekrar bağlanarak kasın, tıpkı çizgili kasında olduğu gibi, periyodik "çekme " sürecinin döngüsü sırasında kasılmasına neden olabilir.

Düz kasların gevşemesi ve kasılmanın durmasında miyozin fosfataz rol oynar. Beta 2 agonistler, cAMP ile miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonunu hızlandırarak ve kalsiyum kanallarını kapatarak, hücre içi kalsiyum düzeyin düşmesine neden olurlar. Hücre içinde kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu belli bir seviyenin altına düşüldükten sonra, yukarıdaki bahs edilen olaylar tersine döner. Bu olayın çevrilmesi, düz kasların sitozolünde yer alan miyozin fosfataz enzemi tarafından gerçekleştirilir, ve bu kasların gevşemesi için gereken süre, hücre içindeki aktif miyozin fosfataz miktarına göre bağlıdır (Guyton ve Hall, 2016; Katzung vd., 2018).

1.2.4. Düz kaslar kasılması için gerekli olan kalsiyumun kaynağı

Kalsiyum iyonları çizgili kaslarda olduğu gibi düz kaslarda da kasılma sürecini aktive etse de, bu iki kasta kalsiyum iyonlarının kaynağı farklıdır. Hemen hemen tüm çizgili kasların kasılmaları için kalsiyum kaynağı olan sarkoplazmik retikulum, birçok düz kasta yeterli derecede gelişmemiş, ve kasılmadan sorumlu kalsiyum iyonlarının çoğu, aksiyon potansiyeli veya düz kasların kasılmasına neden olan başka uyarılar olunca, hücre dışı sıvıdan Ca_{v3} , Ca_{v1} kalsiyum kanalları, ve TRPC4, TRPC6, TRPM4 iyon kanallarından hücre içine girer (Tsvilovskyy vd., 2009; Furukawa, 2013; Dolphin, 2016; Alum vd., 2019; Giriftin vd., 2016).

Gennellikle, hücre dışı sıvıda kalsiyum iyonu konsantrasyonu 10^{-3} molar, ancak bu konsantrasyon düz kasların hücrelerinde 10^{-7} molardan fazladır; onun için kasılmaya neden olan uyarı olunca, Ca_{v3} , Ca_{v1} kalsiyum kanalları, ve TRPC4, TRPC6, TRPM4 gibi TRP iyon kanallarını açarak, bu kanallardan kalsiyum iyonlarının hücre dışı sıvıdan hücre içine hızlı bir şekilde girmesini sağlar. Bu olay, genel olarak 200-300 bir süre içinde gerçekleşir. Düz kasların kasılması başlamadan önce geçen süre gizli periyod olarak adlandırılır. Çizgili kaslarda bu periyod düz kasların kasılmasına göre neredeyse 50 kat daha kısadır (Alum vd., 2019; Tsvilovskyy vd., 2009; Furukawa, 2013; Dolphin, 2016; Giriftin vd., 2016).



Şekil 1.3 Hücre membranındaki kalsiyum kanallarından veya sarkoplazmik retikulumdan (SR) hücre içine Ca^{2+} girdiğinde hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu artar. Ca^{2+} , kalmoduline bağlanarak miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eden Ca^{2+} -kalmodulin kompleksini oluşturur. MLCK, miyozin hafif zinciri (MLC) fosforilleyerek düz kasta kasılmaya neden olur. Hücre dışına Ca^{2+} , pompalanması veya kalsiyum kanallarının kapatılması ile Ca^{2+} konsantrasyonu azaldığında, süreç tersine çevrilir ve miyozin fosfataz MLC'den fosfatı ayırarak gevşemeye neden olur (Guyton ve Hall, 2016; Katzung vd., 2018).

1.2.5. Düz kaslar kasılmasının hormonal ve sinirsel kontrolü

Çizgili kasların lifleri yalnızca sinir sistemi tarafından uyarılırken, düz kaslar, hormonalar, sinir sisteminin sinyalleri, kasların gerilmesi ve endojen maddelerin etkilerini taklit eden ilaçlar gibi, birçok türde sinyalle uyarılabilirler (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.5.1. Düz kasların kasılması sinir sistemi tarafından kontrolü

Çizgili kasların liflerinde bulunan son derece düzenli nöromusküler kavşak, düz kaslarda yoktur. Bunun yerine, şekil 1.4'te gösterildiği gibi, otonom sinir sistemin lifleri düz kasları inerve etmektedir. Genellikle, bu sinir lifleri düz kas liflerinin hücre zarıyla doğrudan temas halinde değildir; bunun yerine, kas hücrelerinden transmitter maddeleri kavşak içine salgılanır ve düz kasların liflerinin üzerindeki reseptörlere bağlanarak kaslar üzerinde etki gösterirler (Brunton vd., 2017; Guyton ve Hall, 2016).

Düz kasların uyarılması, dış tabakada oluşan, aksiyon potansiyelinin kas kütlelerinin iç tabakalarına iletilmesiyle yayılır. Düz kasların liflerini innerve eden sinirlerin aksonları, motor uç plakasındaki çizgili kas liflerinin tipik dallanma pediküllerinden yoksundur. Bunun tersine, ince terminal aksonlarda birçok varikoziteler bulunur ve bunların çoğu aksonlar boyunca dağılmıştır. Schwann hücrelerinin dolaşmış aksonları bu bölgelerde kesildiğinde transmitterler, varikozitelerin duvarından salgılanabilir. Bu varikozitelerde, çizgili kasların uç plakasında olduğu gibi transmitterler içeren kesecikler bulunur. Düz kasları innerve eden sempatik ve parasempatik otonom sistemin sinirleri tarafından salgılanan ana nörotransmitterler asetilkolin ve norepinefrindir. Asetilkolin bazı organların düz kaslarını kastırırken diğer organların düz kaslarını gevşetir. Genellikle, asetilkolin düz kas liflerini uyarırken, norepinefrin bu lifleri gevşetir. Öte yandan asetilkolin kas liflerini gevşetirken, norepinefrin genellikle bu lifleri kastırır (Brunton vd., 2017; Guyton ve Hall, 2016).

Gastrointestinal kanalda, düz kaslarının kasılması, sempatik ve parasempatik otonomik sinirler yanında, gastrointestinal kanalının duvarında yerleşmiş olan ve bu kanalda hareket ve salgıda önemli rol oynayan enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir.

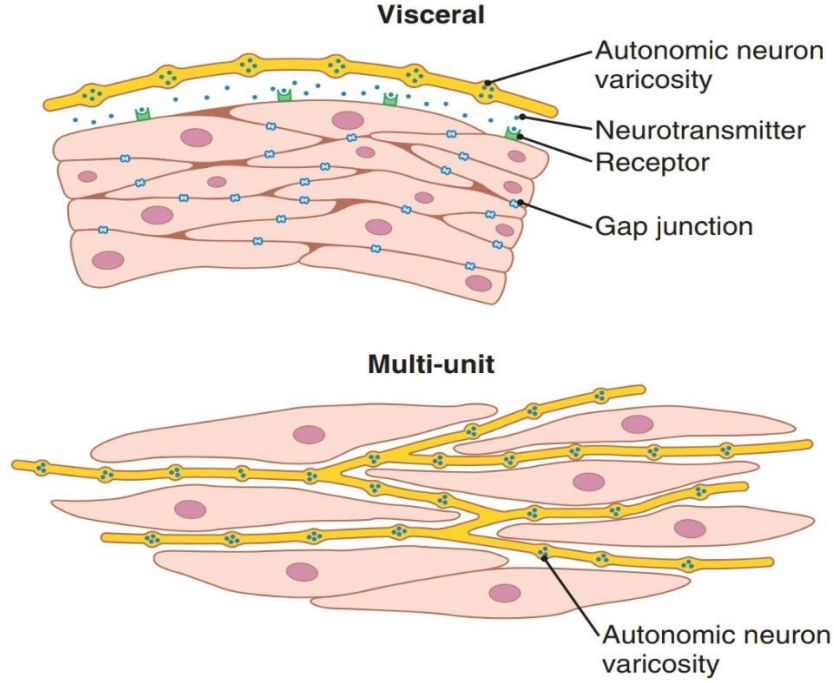
Longitudinal ve sirküler kas tabakaların arasında bulunan miyenterik pleksus, ve submukozal tabakada bulunan meissner pleksusu, bu nöronlardan en yaygın olanıdır. Enterik sinir sistemin nöronları arasında, dopaminerjik, purinerjik, peptiderjik ve nitreerjik nöronlar yer almaktadır (Brunton vd., 2017; Guyton ve Hall, 2016).

1.2.5.2. Düz kaslar kasılmasına hormonların etkileri

Düz kasların kasılmasını etkileyen ve dolaşımında bulunan hormonlar arasında, serotonin, asetilkolin, oksitosin, epinefrin, anjiyotensin, histamin, norepinefrin, endotelin ve vazopresin yer almaktadır. Bu hormonlar, düz kasların hücre zarında bulunan reseptörlerin tipine (kastırıcı yada gevşetici) ve egemen olarak bulunan sayılarına göre kasılma yada gevşeme oluşturabilirler (Guyton ve Hall, 2016).

Düz kasların membranında bulunan ve hormonlar tarafından aktive edildiğinde, bazı reseptörler, ikinci habercilerle kalsiyum kanallarını indirekt şekilde açarak, kasılmaya neden olur. Tersine, bazı hormon reseptörleri, kalsiyum kanallarını bloke ettiğinde ve bu pozitif iyonların girişini engellediğinde gevşeme meydana gelir; ayrıca, dinlenim halindeyken kapalı durumda bulunan potasyum kanallarının açılmasına bağlı olarak pozitif olan potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasıyla da gevşeme meydana gelir. Her iki olay da kas kasılmalarını güçlü bir şekilde engelleyen bir hiperpolarizasyon durumuyla sonuçlanır; bu durumda kas hücresi negatifliğinin derecesi attırır (Brunton vd., 2017; Guyton ve Hall, 2016).

Nörotransmitterler ve hormonlar düz kasların farklı tipi ve yerlerinde, farklı yanıt oluşturabilirler. Örneğin, asetilkolin muskarinik reseptörler üzerinden damarlarda gevşeme yaparken, barsaklarda kasılma yapar, onun tersine, norepinefrin, kan damarlarında, adrenerjik reseptörler üzerinden kasılma yaparken, bağırsaktaki düz kas kasılmasını inhibe eder (Brunton vd., 2017; Guyton ve Hall, 2016).



Şekil 1.4. *Düz kasların, kas lifi tabakasının üzerinde dallanan ve varislerden nörotransmitterleri salgılayan otonom sinir lifleri tarafından innerve edilmesi. Tek birimli düz kas hücreleri, haberleşme bağlantılarıyla (Gap junction) bağlanır, böylece depolarizasyon, bir hücreden diğerine hızla yayılabilir ve kas hücrelerinin tek bir birim olarak kasılmasına izin verir. Çok birimli düz kasta, her bir hücre bağımsız olarak yakından ilişkili otonomik sinir varislerinden salınan bir nörotransmitter tarafından uyarılmaktadır (Guyton ve Hall, 2016).*

1.2.6. Düz kasların elektriksel aktivitesi

Dinlenim halindeyken, düz kasların hücre içi potansiyeli yaklaşık -50 ila -60 milivolttur. Bu değer, çizgili kasların hücre içi potansiyelinden neredeyse 30 milivolt daha az negatiftir. Genel olarak, tek birimli (viseral) tipteki düz kaslarda, dikensi aksiyon potansiyeller, platolu aksiyon potansiyeller ve yavaş dalgalar oluşabilmektedir (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.6.1. Dikensi aksiyon potansiyeli

Dikensi aksiyon potansiyeli, düz kas üzerinde uygulanan bir dış uyarımla oluşur ve düz kas kasılmasına neden olur. Düz kaslarda, hücre zarın dinlenme potansiyeli, -40 milivolttan daha pozitif olduğunda ortaya çıkar. Bu tip aksiyon potansiyeli 10-50 milisaniyelik bir süreye sahiptir ve sinir lifi aksiyon potansiyelinden 10-40 milisaniye daha uzun sürer (Şekil 1.5. A). Hormonların düz kas üzerindeki etkileri, elektriksel uyarı, nörotransmitterlerin sinir lifleri üzerindeki etkileri veya kas liflerinin gerilemesi gibi çeşitli yollarla bu tür aksiyon potansiyelleri üretilebilir (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.6.2. Platolu aksiyon potansiyeli

Düz kaslarda oluşan, platolu aksiyon potansiyeller (Şekil 1.5.C) 'de gösterilmektedir. Bu aksiyon potansiyelinin oluşumu ve başlaması, dikensi potansiyel gibidir. Bununla birlikte, kaslar lifin zarının hızlı bir şekilde yeniden polarizasyonu yerine repolarizasyon aşaması 1 saniye kadar geciktirilir. Bu tür aksiyon potansiyellerinde oluşan plato, ureter, rahim ve kan damarlarının düz kaslarında oluşan uzun süreli kasılma için önemlidir. Kasılma süresi uzun olan kalp kası liflerinde de bu tip aksiyon potansiyelleri görülür (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.6.3. Yavaş dalgalar

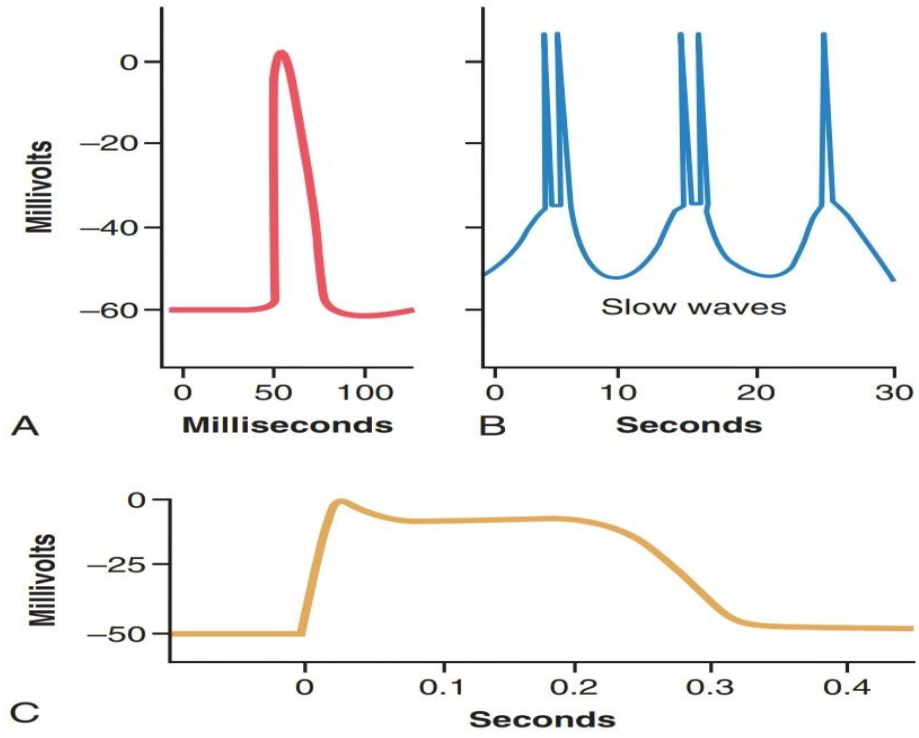
Yavaş dalgalar (Şekil 1.5.B), gastrointestinal kanalının düz kaslarında spontan ve ritmik olarak meydana gelir. Bu dalgalar aksiyon potansiyeli değil, hücre zarının dinlenme potansiyelindeki yavaş ve değişken değişikliklerdir. Bu dalgaların yoğunluğu insanlarda sindirim sisteminin farklı kısımlarında 5 ila 15 milivolt, frekansı ise dakikada 3 ila 12 milivolt arasında değişmektedir. Yavaş dalgaların sebebi ve oluşuma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ama, gastrointestinal kanalının düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunan ve elektriksel uyarı oluşturucu (pacemaker) görevi yapan cajal hücreleri, bu dalgaların oluşmasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.6.4. Düz kaslarda oluşan aksiyon potansiyelinde kalsiyum kanallarının rolü

Düz kasların hücre membranları, çizgili kaslardan farklı olarak daha fazla voltaja bağlı kalsiyum kanallarına ve daha az voltaja bağlı sodyum kanallarına sahiptir. Bu nedenle, düz kaslarda, sodyumun düz kasların çoğunda aksiyon potansiyeli oluşumuna katkısı çok azdır. Bunun yerine, kalsiyum iyonlarının lif içerisine akışı esas olarak aksiyon potansiyeline neden olur. Bu, çizgili kas ve sinir liflerinde sodyum kanallarında olduğu gibi kendi kendini yenileyen bir şekilde gerçekleşir. Ancak kalsiyum kanalları, sodyum kanallarına göre daha uzun bir süre açık kalır ve daha yavaş açılır. Düz kaslarda oluşan platolu aksiyon potansiyelinin oluşmasında ana olarak bu olaya bağlıdır. Ayrıca, düz kaslarda kalsiyum iyonların iki işlevi vardır. Bu kaslarda, kalsiyum iyonları, aksiyon potansiyelinin tetiklemesi ve hücre içine giren kalsiyum almoduline bağlandıktan sonra kasılmanın oluşmasıdır (Guyton ve Hall, 2016).

1.2.7. Rho-kinaz enzim sisteminin damarlar düz kas kasılması üzerine etkisi

Damarlarda bazal tonus; vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonun dengelenmesine bağlıdır. Tonus düzenlenmesinde, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve baroreseptörler rol oynar. Damarlarda kasılma yapan noradrenalin, endotelin, ve anjiyotensin II gibi endojen maddeler, onların reseptörlerini aktive ederek damar düz kas hücrelerinde Ca^{+2} düzeyini artırır. Daha sonra kalsiyum kalmodulin ile birleşerek, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) enzimini aktif formuna çeviren Ca^{+2} -CaM kompleksi oluşturur. MLCK, miyozin hafif zincirlerini (MLC) fosforilleyerek miyozin ile aktin etkileşimi başlatır ve düz kasta kasılmaya neden olur. Ayrıca bu maddeler aynı reseptör üzerinden kenetli oldukları G proteini aracılığı ile RhoA'yı aktive ederler, o da RhoA-kinazı aktive eder. RhoA-kinazı ise miyozin hafif zincir fosfatazını inaktive ederek ayrıca kasılma uzamasına neden olur (Guyton ve Hall, 2016; Katzung vd., 2018).



Şekil 1.5. *Düz kaslarda, harici bir uyarı tarafından ortaya çıkan, tipik dikensi potansiyel. B, ince bağırsağın düz kaslarında kendiliğinden oluşan yavaş ritmik elektriksel dalgaların neden olduğu tekrarlayan dikensi potansiyeller. C, rahim düz kasların liflerinden kayıt edilen platolu aksiyon potansiyeli (Guyton ve Hall, 2016).*

1.3. Düz Kasların Kasılmasında ve Gevşemesinde Rol Oynayan Reseptörler ve İyon Kanalları

1.3.1. G-proteini ile kenetli reseptörler

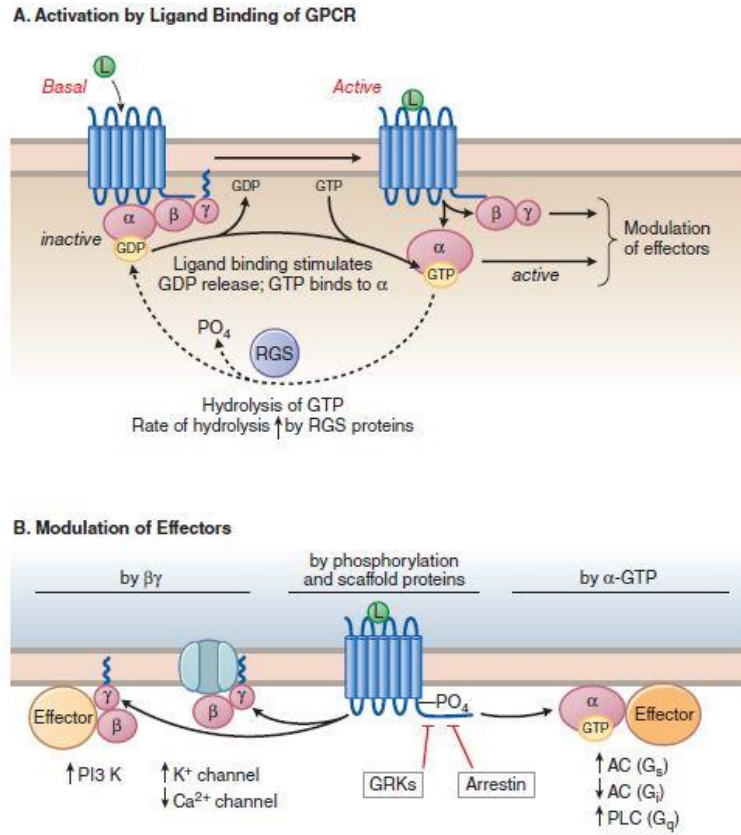
G-proteini ile kenetlenen reseptörler (GPCR), tek bir uzun peptid zincirinden oluşan membran proteinleridir. Bu reseptörlerde, peptid zincirleri, reseptöre bağlı olarak farklı uzunlukta, N-uçları hücre dışında, C-uçları hücrenin içinde ve hücre zarını bir taraftan diğer tarafa 7 kez geçerek hücrenin içinde ve dışında kıvrımlar oluşturur (Şekil 1.6). Bu nedenle 7 transmembranal reseptörler adlandırılır (Alexander vd., 2019; Weis ve Kobilka, 2018).

G-proteini ile kenetlenen reseptörler, insan genomunda membran proteinlerinin en geniş ailesini oluştururlar. İnsanda reseptör proteinlerini kodlayan yaklaşık 800 gen tanımlanmıştır. Bu ailenin üyeleri arasında birçok hormon, nörotransmitter, çeşitli kokular, tatlar ve hatta ışık fotonları için reseptörler bulunmaktadır (Alexander vd., 2019; Pierce vd., 2002).

Omurgalı G-proteini ile kenetlenen reseptörleri için GRAFS (Glutamate, Rhodopsin, Adhesion, Frizzled / Taste2, Secretin) adlı bir sınıflandırma sistemi vardır. Rodopsin benzeri reseptörler ailesinde; orphan reseptörler ve koku reseptörleri ile muskarinik, adrenerjik ve dopaminerjik, histaminerjik, kemokin, lökotrien, opioid, nöropeptid Y, somatostatin reseptörleri gibi, çok çeşitli küçük moleküller, nörotransmitterler, peptidler ve hormonlar için reseptörler vardır. Sekretin reseptör ailesinde; glukagon, kalsitonin, kortikotropin salgıtıcı hormon, paratiroid hormon ve vazoaaktif intestinal peptid reseptörleri vardır. Metabotropik glutamat reseptör ailesinde ise tat, GABA_B ve kalsiyum sensörü reseptörleri vardır (Basith vd., 2018; Rosenbaum vd., 2009; Alexander vd., 2019).

Genel olarak, G-proteini ile kenetlenen reseptörler, hormon, nörotransmitter veya diğer ligandlar tarafından aktive edildiklerinde membran içinde yerleşmiş G_s, G_i, G_q veya G_{12/13} G-proteinlerini aktive ederler. Örneğin, beta adrenerjik G_s, opioid G_i, muskarinik1 G_q-proteinlerini aktive ederler. G-proteini, alfa, beta ve gama alt birimlerinin bağlanması ile

oluşan bir trimer yapısına sahiptir. Bazal durumda, reseptöre bağlı bir ligand yokken, G proteininin alfa alt birimi GDP (guanozindifosfat) ile bağlı ve üç birim birleşik halde bulunur. Reseptörün aktive edildiğinde GDP ayrılır, yerini GTP (guanozintrifosfat) bağlanır ve sonuçta alfa alt birimi ile beta ve gama alt birimlerinin ayrılmasına neden olur (Brunton vd., 2017).



Şekil 1.6. *G-proteinine bağlı reseptörlerin bir ligand tarafından uyarılması. Bazal durumda, reseptöre bağlı ligandın yokken, reseptör ve G proteininin birimleri, hücre membranında GDP'ye bağlı olarak, G_α alt-birimi ile bir kompleks oluşturur. Bir ligand bağlandıktan sonra, GDP reseptör ve G proteininin α alt-biriminden ayrılır, GTP bağlanır, ve oluşan kompleksin ayrılmasına neden olan bir değişikliğe uğrar. Aktive olan GTP-bağlı, G_α alt-birimi ve serbest kalan beta-gama ($\beta\gamma$) dimeri efektörlerle bağlanarak onları aktive eder ve hücre yanıtını oluşturur (Brunton vd., 2017).*

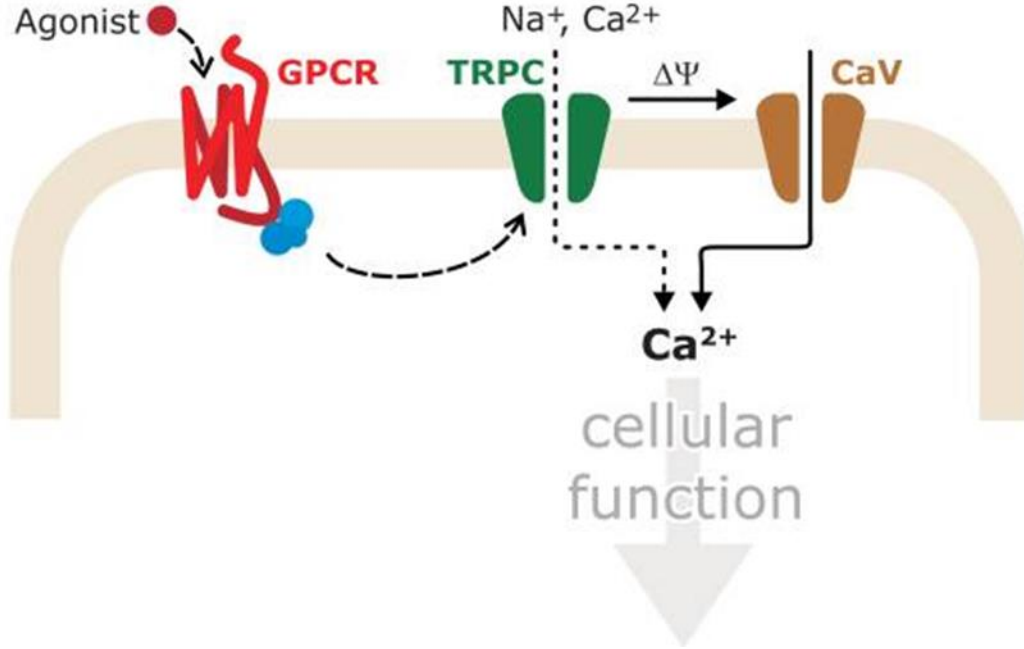
Aktive edilmiş GDP'ye bağlı olan, G_{α} alt-birimi ve serbest kalan beta-gama ($\beta\gamma$) dimeri efektörlerle bağlanır ve onları aktive eder (Şekil 1.6). $\beta\gamma$ dimerinin çoğunun sinyal yollarının henüz açıklanmış durumda değildir, ama, kalsiyum ve potasyum kanallarının serbest $\beta\gamma$ dimerlerinin efektörlerinden bazıları olduğu bilinmektedir. GTP ile bağlanmış alfa alt birimi ise hücre membranında bulunan adinilil siklaz, guanilil siklaz ve fosfolipaz C enzimleri gibi efektör molekülleri stimüle veya inhibe ederek, ligandın reseptöre aktardığı kimyasal sinyal transdüklenir yani kimyasal sinyal bir enzim kaskadının aktivasyonu veya iyon kanalının açılması gibi başka türlü biyolojik bir sinyale dönüşür. Enzimlerin aktivasyonu, sitoplazma içinde, diasilgliserol (DAG), inozitol-1, 4, 5-trifosfat (IP_3), siklik guanozin monofosfat, (sGMP) ve siklik adenozin monofosfat (sAMP), gibi ikinci ulaklar adı verilen kimyasal araçların oluşması, hücre içinde Ca^{2+} artması, protein kinazların aktivasyonu ve sonunda kasılma, salgılama ve diğer hücre yanıtları oluşmasına neden olmaktadır (Brunton vd., 2017; Tuteja, 2009; Kamato vd., 2015; Pierce vd., 2002; Zhou vd., 2019).

G-proteini ile kenetlenen reseptörler, insan vücudunda geniş dağılım gösterirler ve görme, tat alma, koku alma, davranış ve ruh halinin düzenlenmesi, bağışıklık sistemi aktivitesinin düzenlenmesi, hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemleri tarafından kan basıncı, kalp atış hızı, sindirim süreçleri ve vücudun birçok işlevinin kontrolü gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynarlar (Kayaalp, 2012; Brunton vd., 2017).

1.3.1.1. Muskarinik reseptörler

Muskarinik reseptörler, asetilkolin tarafından aktive edilen M_1 , M_2 , M_3 , M_4 ve M_5 olarak adlandırılan beş alt tipe ayrılmaktadır. Düz kaslarda, $G_{q/11}$ proteiniyle kenetli olan M_3 reseptörler aktive edildiğinde, fosfoinozidit hidrolizine bağlı oluşan DAG ve IP_3 aracılığı ile endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya Ca^{2+} salıverilmesi, hücre membranındaki TRP ve kalsiyum iyon kanallarının açılması ve bu kanallarından sitoplazmaya Ca^{2+} girişine, sonuçta düz kasların kasılmalarına neden olurlar (Şekil 1.7). G_i proteiniyle kenetli olan M_2 reseptörün uyarılması ise, düz kaslarda, voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu ve hücre içine doğru işleyen K^+ kanallarının aktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda, düz kaslarda

hiperpolarizasyon ve düz kaslar gevşemesine neden olur (Tsvilovskyy vd., 2009; Brunton vd., 2017; Kayaalp, 2012).



Şekil 1.7. Muskarinik kasılmalarda muskarinik reseptörler, voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve TRPC iyon kanalları ile etkileşim (Tsvilovskyy vd., 2009).

1.3.1.2. Adrenerjik reseptörler

Noradrenalin tarafından aktive edilen alfa (α) ve beta (β) adrenerjik reseptörlerin α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve β_3 alt tipleri vardır. Damarlar düz kaslarında ve jenoitöriner kanalda, $G_{q/11}$ proteiniyle kenetli olan α_1 reseptörler, fosfolipaz C enzimini aktive ederek ve voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarını açarak, hücre içinde Ca^{2+} iyonların artmasına ve bunun sonucunda düz kasın kasılmasına neden olur. Ama gastrointestinal kanalda, bu reseptörlerin aktivasyonu, düz kasların hücre içinde oluşan Ca^{2+} yoğunluğu artışı, Ca^{2+} bağımlı K^+ kanallarının aktivasyonuna ve bunun sonucunda hiperpolarizasyon ve gevşemeye neden olur. Ayrıca

damarlarda, G_i proteiniyle kenetli olan α_2 adrenerjik reseptörler, voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarını açarak hücre içinde Ca^{2+} miktarının yükselmesine ve sonuçta düz kasın kasılmasına sebep olurlar. β_2 adrenerjik reseptörler ise, G_s ile kenetli ve farklı düz kaslarda, sAMP oluşumu, protein kinaz A ve adenilil siklazın aktivasyonuna, kalsiyum kanallarının kapanmasına ve buna bağlı olarak, düz kaslarda gevşeme yaparlar (Kayaalp, 2012; Brunton vd., 2017).

1.3.1.3 Opioid reseptörleri

Opioid reseptörleri, Nosiseptin/OrfaninFQ, mü (μ), kappa (κ) ve Delta (δ) reseptörleri olmak üzere dört alt tipi vardır. N/OFQ reseptörleri, diğer opioid reseptörlerine benziyor ama opioidlere bağlanma afiniteleri çok az veya yoktur. Opioid reseptörleri, G_i G-proteini ile kenetlidir. Bu reseptörler nöronlarda ve düz kaslarda kenetli oldukları G_i proteinleri aracılığıyla voltaj kapılı kalsiyum kanalların kapanması, potasyum kanallarının açılması, ve adenil siklaz inhibisyonuna neden olurlar. Vücutta enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler adlandırılan ve morfin gibi opioid reseptörleri üzerinde etki yapan endojen opioid peptidler vardır. Bu peptidler, opioid reseptörleri üzerinden gastrointestinal kanalının motilitesi ve salgılanması kontrolünde önemli rol oynar (Holzer, 2009; Holzer, 2007; Brunton vd., 2017). Gastrointestinal kanalının düz kaslarında δ , κ ve μ opioid reseptörlerinin bulunduğu ve bu reseptörleri agonistler ile aktivasyonu, peristaltik hareketlerin inhibisyonuna ve düz kasların gevşemesine neden olduğu bildirilmiştir (De Luca ve Coupar, 1996; Waterman vd., 1992).

1.3.2. İyon kanalları

İyon kanalları, hücre membranı boyunca iyonların akışına izin veren gözenek oluşturan proteinlerdir. Uyarılabilir hücrelerde (kas hücreleri ve nöronlar gibi) eksitasyon ve inhibisyon olaylarında Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ve K^+ iyonları önemli rol oynar. Hücre zarı lipofilik olduğundan elektrik yüklü iyonların doğrudan geçişi mümkün değildir. Bu nedenle iyonlar hücre zarındaki su dolu iyon kanallarından hızla geçerek hücreye girip çıkarlar (Brunton vd., 2017; Curro, 2016).

Genel olarak iyon kanalları, eksojen veya endojen ligandlar, sinyal iletim proteinleri (G proteinleri) ve membran depolarizasyonu (voltaj kapılı kanallar) ile açılırlar. Yapısal olarak, iyon kanalları, her biri belirli bir role sahip olan üç işlevsel alandan oluşur; 1) seçicilik filtresi görevi gören ve içinden geçmesine izin verilen iyonları ayırt eden iyon iletken gözenekler; 2) iyonların iletimi için gözenegın açılması ve kapanmasından sorumlu olan kapılar ve 3) sensörler (hücre içi alan), kapılarla birlikte iyonların iletimi için elektrik potansiyelindeki ve kimyasal sinyallerdeki değişime yanıt verirler (Vyas vd., 2019; Curro, 2016).

1.3.2.1. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları

Eksitabl hücreler, istirahat halinde kalsiyuma pek geçirgen değildir; böylece Ca^{2+} iyonu gibi hücre fonksiyonlarında önemli ve kapsamlı etkileri olan ve dışarda hücre içindekinden yaklaşık 10.000 kez daha yüksek (yaklaşık 1 mM) konsantrasyonda bulunan bir iyonun hücre içine girmesi önlenir. Ca^{2+} , hücre uyarıldığında, hücre zarında bulunan voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasının ardından, hücre dışından, hücre içine şekilde girer ve hormon salgısı, kas kasılması, sinir sinyal iletimi ve nörotransmitter salınımı gibi farklı hücresel olayları başlatan elektriksel sinyalinin ikinci habercisi olarak işlev görür (Catterall, 2011; Dolphin, 2016).

Voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalların, dinlenme durumunda, uyarılabilir hücrelere uygulanması gereken voltajın miktarına göre, düşük voltaj ve yüksek voltajla açılan, iki ana ailesi vardır. Yüksek voltajla açılan kanallar arasında, L (Ca_{v1}), N (Ca_{v2}), P- Q (Ca_{v2}) ve R (Ca_{v2}) kanalları yer almaktadır. Düşük voltajla açılan T (Ca_{v3}) kanalların açılması için, hücre zarın potansiyelinin dinlenme potansiyelinden, -70 mV gibi düşük bir değere çıkması yeterli olabilmektedir (Furukawa, 2013; Dolphin, 2016).

N (Ca_{v2}) kalsiyum kanalları, periferik ve santral sinir sistemindeki aksonların terminallerinde, presinaptik olarak bulunan kanallardır. Bu kanallardan, Ca^{2+} 'nin bu terminallere girerek nörotransmitterleri salgılanmasını sağlar (Kayaalp, 2012).

R-tipi kanalları, santral sinir sisteminde dağılım göstermektedir. P-Q tipi kanalların ise fonksiyon ve yerleri açısından N-tipi kanallarına gibidir. L ve T kanalları, kalp damar sisteminde önemli rol oynarlar. Bu kanallarından, kalbin iletim sistemin ve damarların düz kaslarının hücrelerinde, dışardan hücre içine Ca^{2+} girmektedir. Bu kanalların açılması için, dinlenme halindeki hücelere membran potansiyeli 0 mV'a çıkarmak için, yüksek voltajlı bir uyarı uygulanmak gerekmektedir (Kayaalp, 2012).

Damar ve diğer düz kas hücrelerinde Ca^{2+} iyonu bu hücrelerin depolarizasyonu ve kasılmasından sorumlu katyondur. Düz kaslarda görülen iki tip aksiyon potansiyelinin oluşmasında düz kasların membranındaki yer alan voltaja bağlı, L kalsiyum kanallarının açıldıktan sonra, hücre içine yavaş olarak, Ca^{2+} akışı rol oynar. Dihidropiridinler, verapamil ve diltiazem gibi antihipertansif ilaçlar, L kanallarını bloke ederek, damarların düz kasların gevşemesine neden olurlar (Beyder ve Farrugia, 2012).

1.3.2.2. Voltaja bağlı sodyum kanalları

Voltaja bağlı sodyum kanalları, sinir sistemin ve kalp hücrelerinde aksiyon potansiyelinin oluşmasında ana rol oynar. Bu kanallar içinde, Nav 1.1'den Nav 1.9'a dokuz iyon kanalı vardır. K_v kanalları, gastrointestinal kanalının mide fundus, kolon, ileum, duodenum ve jejunumun Cajal ve düz kas hücrelerinde dağılım gösterir. Bu düz kaslarda yavaş dalgaların oluşmasında rolü olabildiği, bu kanalları lidokain ile bloke edilmesi, yavaş dalgaların frekansının azalmasına neden olduğu ve Nav 1.5 kanalını kodlayan genin mutasyonu, irritable barsak sendromunun oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (Catterall vd., 2003; Beyder ve Farrugia, 2012).

1.3.2.3. Potasyum kanalları

Memelilerde, potasyum kanallarını kodlayan en az 80 gen vardır. İyon kanalların arasında potasyum kanalları, en fazla alt tipe ve en büyük çeşitliliğe sahip aileyi oluştururlar. İnsanlarda, potasyum kanalları çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar; bunların arasında, bağışıklık sistemin fonksiyonu, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, hücre hacmi ve

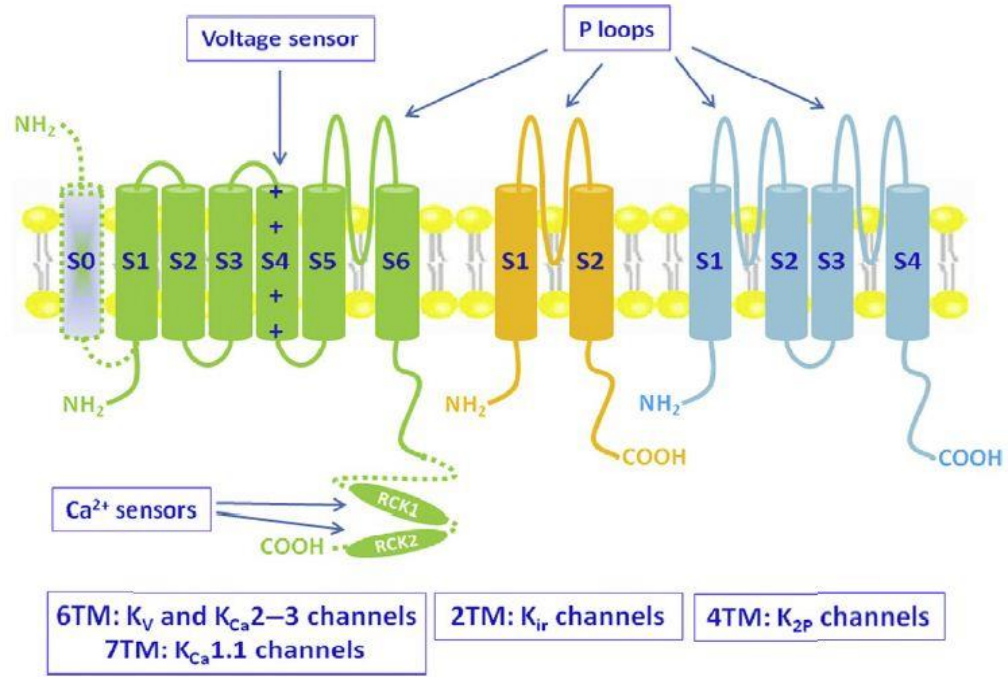
çoğalmasa regülasyonu, insülin sekresyonu, kalp ritimi, nörotransmitter salınımı, aksiyon potansiyelinin süresinin modülasyonu ve düz kas hücrelerinin gevşemesi yer alır. Potasyum kanallarının disfonksiyonu, insanlarda epilepsi, parkinson hastalığı, demans, anksiyete, nöropatik ağrı, alzheimer hastalığı, depresyon, şizofreni, aritmi, kronik hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve kanser gibi çeşitli hastalıkların oluşmasında rol oynar (Vyas vd., 2019; Curro, 2016).

Potasyum kanalları, voltaja bağılı (K_V), iki gözenekli (K_{2P}), kalsiyum ile aktive edilen (K_{Ca}), ve içeri doğrultucu (K_{ir}), dört ana gruba ayrılırlar. Voltaj kapılı (K_V) ve kalsiyum ile aktive edilen (K_{Ca}) potasyum kanallarının tek gözenekli, altı veya yedi transmembran bölgesi, içeri doğrultucu (K_{ir}) potasyum kanallarının tek gözenekli iki transmembran bölgesi, iki gözenekli (K_{2P}) potasyum kanallarının iki gözenekli dört transmembran bölgesi bulunmaktadır (Şekil 1.8). K_V kanallarının ailesi, kalp, santral sinir sistemi, düz kaslar ve diğer dokularda geniş dağılım gösteren, K_V1 'den K_V12 'ye kadar 12 alt ailesi ve 40 alt tiplerini içerir. K_V kanalları, eksitabile hücrelerde, dinlenme membran potansiyelinin ayarlanmasına katkıda bulunarak ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazına aracılık ederek hücrelerin uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde önemli roller oynar. Bu kanallar membran depolarizasyonu ile aktive edilirler. K_V kanalları üzerinden etki yapan ve antiepileptik olarak kullanılan ezogabine, K_V kanallarını açarak nöronlarda hiperpolarizasyona ve eksitabilitenin azalmasına neden olur. K_{Ca} kanalları beş tipte (K_{Ca1-5}) ayrılırlar. Düz kaslarda ve diğer dokularda dağılım gösterirler. K_{Ca2} kanallarının üç ve K_{Ca4} kanallarının iki alt tipleri vardır. K_{Ca4} kanalları, hücre içi Na^+ ve Cl^- seviyelerinde artışla aktive edilirken, K_{Ca5} , hücre içi pH değişmesiyle aktive edilir. K_{Ca1} , K_{Ca2} , K_{Ca3} kanalları ise, hücre içi Ca^{2+} seviyelerinde artışla aktive edilir. Bu kanallar ayrıca, büyük, küçük ve orta iletkenlik yapan (sırasıyla BK_{Ca} , SK_{Ca} ve IK_{Ca}) kanalları olarak adlandırılırlar. K_{Ca1} , K_{Ca2} , K_{Ca3} kanalları, damarlar, gastrointestinal kanal, hava yolları ve diğer düz kaslarda geniş dağılım gösterirler. BK_{Ca} kanalları üzerinde etki yapan ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan hidralazin vardır. Hidralazin bu kanalları açarak hücre dışına potasyum akışına, düz kasın hiperpolarizasyonuna ve gevşemesine neden olur. K_{ir} yedi tipte (K_{ir1-7}) ayrılırlar. Bu kanallar arasında, ($K_{ir3.1-3.4}$) kanalları G proteini ile kenetli, ($K_{ir6.1-6.2}$) kanalları ise

ATP'ye duyarlıdır. ATP'ye duyarlı olanlar K_{ATP} olarak bilinir, bu kanallar pankreasın beta hücreleri içinde ATP düzeyi yükselmesiyle kapanırlar ve hücre membranında depolarizasyon oluşmasına, voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılmasına ve insulin salgılanmasına neden olurlar. $K_{ir6.1-6.2}$ kanalları ayrıca düz kaslarda dağılırlar. $K_{ir6.1-6.2}$ kanalları üzerinden etki yapan ve hipertansiyon tedavisinde vasodilatör olarak kullanılan minoksidil vardır. Minoksidil bu kanalları açarak hücre dışına potasyum akışına, düz kasın hiperpolarizasyonuna ve gevşemesine neden olur. Ayrıca, bu kanallar üzerinden etki yapan diazoksit, bu kanalları açarak, düz kas ve pankreatik beta hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olur. Arteriyel genişleme özelliği nedeniyle, hipertansif acil durumları tedavi etmek için nadir olarak kullanılır. Ayrıca bu ilaç, pankreastan insulin salınımını inhibe ettiği için sekunder hipoglisemi tedavisinde kullanılır. K_{ir} kanallarının bazı alt tipleri santral sinir sisteminde dağılır ve genel anesteziğler tarafından açılarak nöronlarda inhibisyon yapar. K_{2P} potasyum kanal ailesi, K_{2P1} 'den K_{2P18} 'e kadar 18 kanal tipini içerir. Bu kanallar, kalp, beyin, böbrek, akciğer, arterler ve adrenal bezler dahil olmak üzere birçok organda yaygın olarak dağılım gösterir ve pH, mekanik gerilme, nörotransmitterler ve G protein kenetli reseptörler dahil olmak üzere çeşitli uyaranlarla kontrol edilir. Bu kanallar, genel anesteziğler tarafından açılarak nöronlarda inhibisyon yapar (Vyas vd., 2019; Curro, 2016; Sandhiya ve Aibor Dkhar, 2009; Grizel vd., 2014; Petkov, 2009; Katzung vd., 2018; Brunton vd., 2017).

Düz kaslarda bulunan ve bu kasların kasılmasında ve gevşemesinde rol oynayan potasyum kanalları arasında $K_{Ca1.1}$, $K_{Ca2.1}$, $K_{Ca2.2}$, $K_{Ca2.3}$, $Kv2.1$, $Kv2.2$, $Kv4.1$, $Kv4.2$, $Kv4.3$, $Kv7.1$, $Kv7.2$, $Kv7.3$, $Kv7.4$, $Kv7.5$, $Kv1.1$, $Kv1.2$, $Kv1.4$, $K_{ir2.1}$, $K_{ir3.1}$, $K_{ir6.1}$ ve $K_{ir6.2}$ kanalları vardır. Genel olarak bu kanalların inhibisyonu, hücre membranın depolarizasyonuna ve bunun sonucunda voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılmasına, hücre içinde kalsiyum düzeyi artmasına ve düz kas kasılmasına neden olur. Bu kanalların aktivasyonu ise hücre dışına potasyum çıkışına ve bunun sonucunda hücre membranın hiperpolarizasyonuna neden olur, buna bağlı hücre uyarılabilirliği azalır, voltaj kapılı kalsiyum kanalları kapanır ve hücre içinde kalsiyum miktarı azalır, kalmodulin ile birleşmek için ortamda az miktarda kalsiyum olduğunda miyozin hafif zincir kinaz aktivitesi azalır ve

miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonundaki azalmalar düz kasların gevşemesine neden olur (Xin vd., 2014; Karpinska vd., 2018; Vogalis, 2000; Sakakibara vd., 2015; Curro, 2016; Dong vd., 2005; Sanders, 2008; Koh vd., 2012; Zhang ve Bolton, 1995; Beyder ve Farrugia, 2012; Huang, 1995).



Şekil 1.8. Potasyum kanallarının genel yapısı. Potasyum kanalları 6, 7, 4 ve 2 (6TM: K_V ve K_{Ca2-3}; 7TM: K_{Ca1.1}; 4TM: K_{ir}; ve 2TM: K_{2P}) transmembran segment konfigürasyonuna göre sınıflandırılabilir. K_V, K_{Ca} ve K_{ir} kanallarında bir gözenek (P döngüsü), K_{2P} kanallarında ise iki gözenek vardır. K_V kanallarının voltaj sensörü, transmembran segment S4'te bulunur. K_{Ca1.1} kanallarının iki Ca²⁺ sensör alanı vardır (Curro, 2016).

1.4.4.4. TRP Kanalları

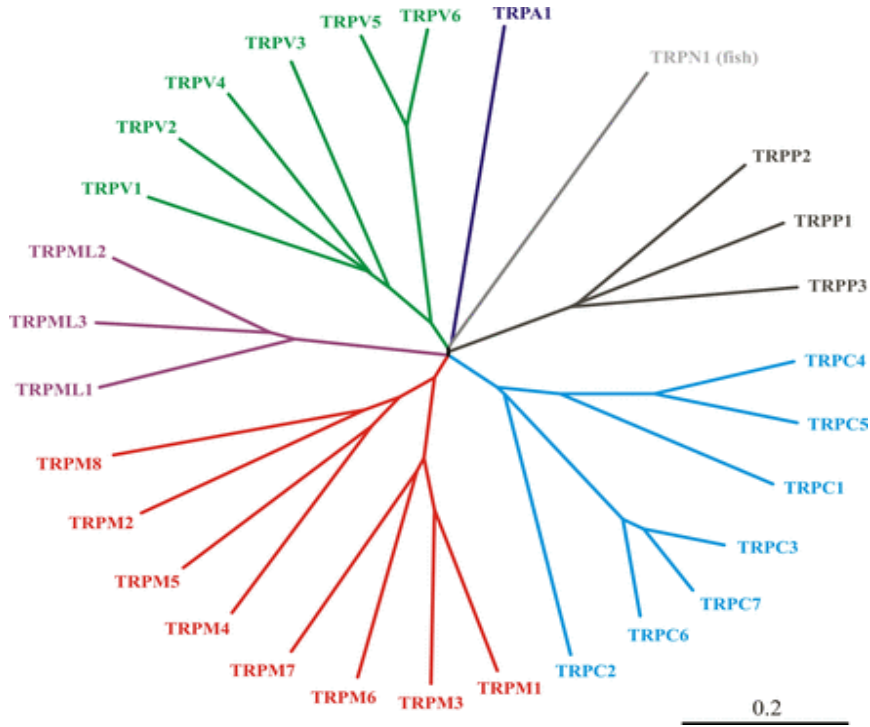
Geçici reseptör potansiyel (Transient receptor potential) iyon kanalları, hücre membranında bulunan, hücre içine sodyum ve kalsiyumu geçerebilen katyon kanallarıdır. Bu kanallar insanlarda, TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPP (polycystin), TRPA (ankyrin), TRPML (mucolipin), ve TRPC (canonical), altı ana gruba ayrılırlar (Şekil 1.9). Bu altı grubun içinde toplam 28 kanal vardır, TRPA grubun içinde bir kanal (TRPA1), TRPC grubun içinde yedi kanal (TRPC1-7), TRPM grubun içinde sekiz kanal (TRPM1-8), TRPML grubun içinde üç kanal (TRPML1-3), TRPP grubun içinde üç kanal (TRPP2-TRPP3-TRPP5) ve TRPV grubun içinde altı kanal (TRPV1-6) vardır (Benemei vd., 2015; Nilius ve Szallasi, 2014).

TRP iyon kanalları, farklı uyarılara cevap verebilirler; bu uyarılar arasında membran voltaj değişikliği, sıcaklık değişikliği, basınç, endojen ve eksojen ligandların bağlanmasıdır. Bu kanallar, vücutta düz kasların kasılması, kemosenstasyon, mekanosenstasyon, termoregülasyon, sekresyon, emilim, enflamasyon ve ağrı algılanması gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde önemli rol oynarlar (Alonso-Carbajo vd., 2017; Nilius ve Szallasi, 2014; Benemei vd., 2015).

Düz kaslarda bulunan, düz kas hücreleri içine Ca^{2+} iyonunu geçerebilen ve bu kasların kasılmasında rol oynayan TRP kanalları arasında, TRPC3, TRPC4, TRPC6, TRPM7, TRPA1, TRPM4 ve TRPV3 iyon kanalları vardır (Gees vd., 2010; Nilius ve Szallasi, 2014; Holzer, 2011).

TRPC3 kanalları özellikle damar düz kaslarında yoğun olarak bulunur. Bu kanallar, IP_3 tarafından aktive edilebilir. IP_3 ile TRPC3 kanallarının aktivasyonu, bu kanallardan hücre içine Ca^{2+} girişi ve damarların kasılmasına neden olabilir (Gees vd., 2010). TRPM4, TRPC4 ve TRPC6 iyon kanalları ise ACh ile oluşturulan kasılmalarda rol oynarlar. Düz kaslarda, muskarinik reseptörlerin TRPM4, TRPC4 ve TRPC6 aktivasyonu üzerinden kasılma yaptığı, bu iyon kanalları ile voltaj kapılı kalsiyum kanalları ile beraber etkileşerek çalıştıkları bildirilmiştir (Şekil 1.7) (Alom vd., 2019; Ambudkar, 2009; Griffin vd., 2016; Tsvilovskyy

vd., 2009). Gastrointestinal sistemin düz kaslarında, TRPM7 kanalları, yavaş dalgaların oluşmasında ve cajal hücrelerin aktivitesinin ayarlamasında önemli rol oynarlar (Kim vd., 2005). Ayrıca TRPA1, enterokromafin hücrelerinde yoğun şekilde bulunduğu, bu hücrelerde intrasellüler Ca^{2+} düzeyleri artması, serotonin salıverilmesi ve düz kasların kasılmasında rolü olduğu gösterilmiştir (Nozawa vd., 2009).



Şekil 1.9. TRP iyon Kanallarının aile tipleri (Nilius ve Szallasi, 2014).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışma, Anadolu üniversitesinin hayvan deneyleri yerel etik kurulu'nun 16.06.2021 tarih ve 2021-36 nolu kararı ile onaylanmıştır. Deneylerde Anadolu üniversitesinin Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen her iki cinsiyete ait erişkin Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları standard deney hayvanları için üretilen yem ile beslenmiş ve ad libitum suya erişimi sağlanmıştır.

2.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Karvakrol

Paxillin

UCL1684

Linopirdin

Tetraetilamonyum (TEA)

4-aminopiridin

Glibenclamid

Baryum klorür (BaCl₂)

Ketamin hidroklorür

Asetilkolin (ACh)

Dimetil sülfoksit (DMSO)

Potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄)

Kalsiyum klorür ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Magnezyum sülfat ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)

D- glukoz

Sodyum bikarbonat (NaHCO_3)

Potasyum klorür (KCl)

Sodyum klorür (NaCl)

D- glukoz

Bütün kimyasal maddeler, ticari olarak (SigmaAldrich, Almanya) satın alınmıştır.

2.3. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

1. Hassas terazi (Ohaus BH378BC, Amerika)
2. İzotonik transduser (Ugo Basile, 4526, İtalya)
3. Organ banyosu (Ugo Basile, 7030, İtalya)
4. Kaydedici (Ugo Basile, 5123, İtalya)
5. %95 O_2 %5 CO_2 içeren gaz karışım tüpü
6. Enjektörler
7. Çeşitli cerrahi malzemeler
8. Isıtmalı manyetik karıştırıcı (Isotex HS-6, Hindistan)
9. Çeşitli cerrahi malzemeler
10. Mikropipetler
11. Distile su (Distile su cihazı, Nüve, Türkiye).

2.4. İzole Sıçan Duodenum ve Mide Fundus Deneyleri

Deneyler izole organ banyo sisteminde yapılmıştır. Sıçanlara ketamin (100 mg/kg, i.p) uygulandıktan sonra servikal dislokasyon ile öldürülmüş ve organlar canlılıklarını kaybetmeden, 1-1.5 cm uzunluğunda duodenum ve mide fundus düz kas segmentleri çıkarılmıştır. Çıkarılan düz kas segmentleri, canlılıklarını devam ettirmek için Krebs-Henseleit çözeltisinin (NaCl 118 mM; KCl 4.7 mM; CaCl₂ 2.5 mM; KH₂PO₄ 1.2 mM; NaHCO₃ 25 mM; MgSO₄ 1.2 mM; glukoz 11 mM; pH 7.4) içine alınmıştır. Hazırlanan düz kaslar, pH'sı 7.4 ve sıcaklığı 37 °C olan, % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılan Krebs-Henseleit çözeltisi içeren 20 ml'lik organ banyosuna yerleştirilmiş ve 1 gram gerilim altında, izotonik bir transdüserle bağlanarak izole organ banyosunda en az 1 saat dinlendirilmiştir. Dinlenme süresi boyunca her 15 dakikada bir defa Krebs-Henseleit çözeltisi yenilmiştir. Dinlenme süresi bittikten sonra kontrol ve test maddeleri organlara uygulanmış ve doz cevaplar alınmıştır (Redemann vd., 1996; Freo ve Ori, 2004; Aydın ve Seker, 2005; Okuno vd., 2011; Swabe vd., 2019). Deneylerde, potasyum kanal blokörleri olan paxillin (10⁻⁶ M) (Xin vd., 2014), UCL1684 (10⁻⁷ M) (Karpinska vd., 2018), linopirdin (10⁻⁶ M) (Sakakibara vd., 2015), tetraetilamonyum (10⁻² M) (Dong vd., 2005), 4-aminopiridin (10⁻³ M) (Dong vd., 2005), glibenklamid (10⁻⁶ M) (Zhang ve Bolton, 1995), BaCl₂ (10⁻³ M) (Huang, 1995), su içinde, ve karvakrol, DMSO:su (1:1) içinde çözülerek (10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M) organlara uygulanmıştır. Deneylerde kullanılmış olan karvakrol dozları, daha önceki çalışmalarımızda elde edilen sonuçlar ışığında belirlenmiştir. Deneylerde, standard kastırıcı olarak asetilkolin kullanılmıştır.

2.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Hesaplamalar

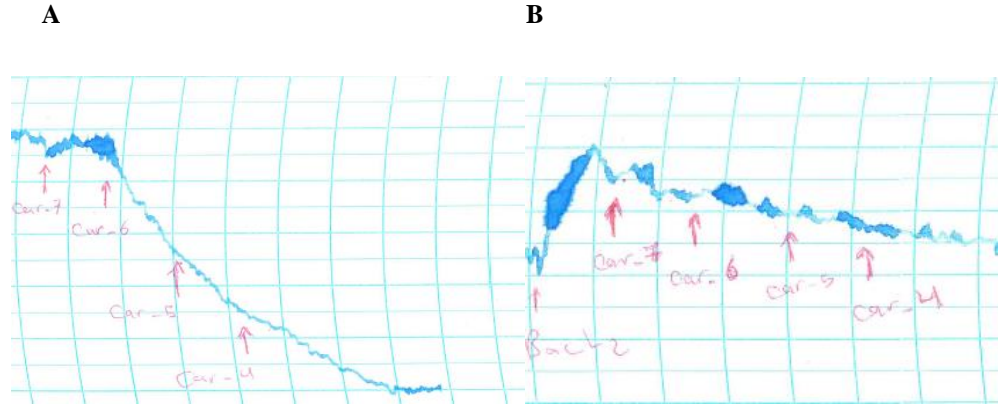
Deneysel veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, nonlinear regresyon yapılması, IC₅₀ değerlerinin hesaplanması ve doz-cevap grafiklerinin oluşturulması için R programlama dili ve paketleri kullanılmıştır (R core team, 2024).

3. BULGULAR

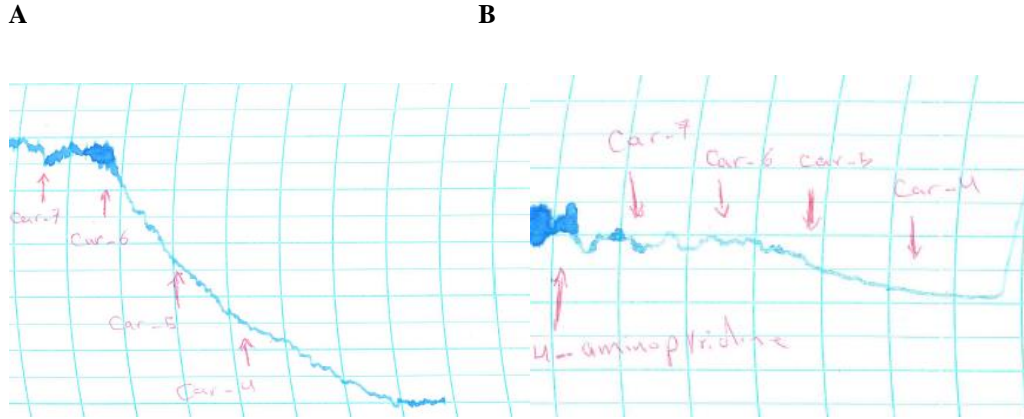
Çalışmalarımızda, karvakrolün duodenum ve mide fundusun düz kasları üzerinde gevşetici etkilerinin olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.1-3.16). Karvakrolün BaCl₂ (Şekil 3.1, 3.9, 3.17, 3.21), 4-aminopiridin (Şekil 3.2, 3.10, 3.18, 3.22), linopiridin (Şekil 3.3, 3.11, 3.17, 3.21), paxillin (Şekil 3.4, 3.12, 3.19, 3.23), ve UCL1684 (Şekil 3.5, 3.13, 3.19, 3.23), varlığında gevşetici etkisinin azaldığı bulunmuştur.

Glibenklamid varlığında, karvakrolün gevşetici etkisinde bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (Şekil 3.6, 3.14, 3.18, 3.22).

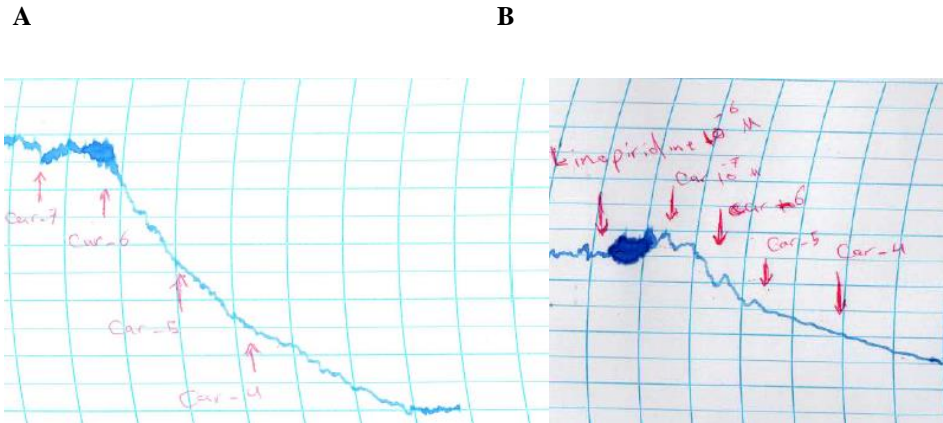
BaCl₂ + tetraetilamonyum varlığında ise karvakrolün gevşetici etkisinin tam olarak engellendiği gözlenmiştir (Şekil 3.7, 3.15, 3.20, 3.24).



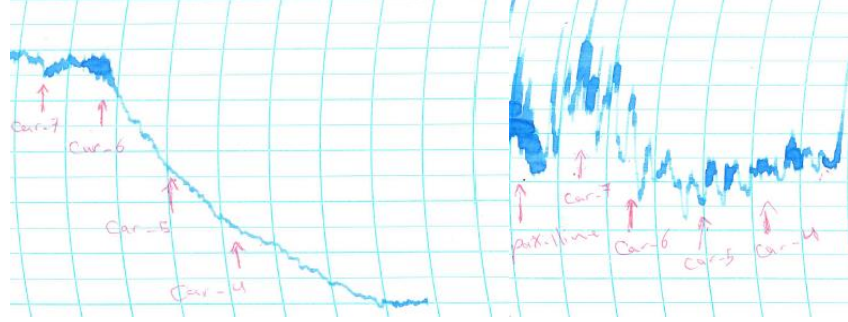
Şekil 3.1. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), BaCl₂ (10^{-3} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.



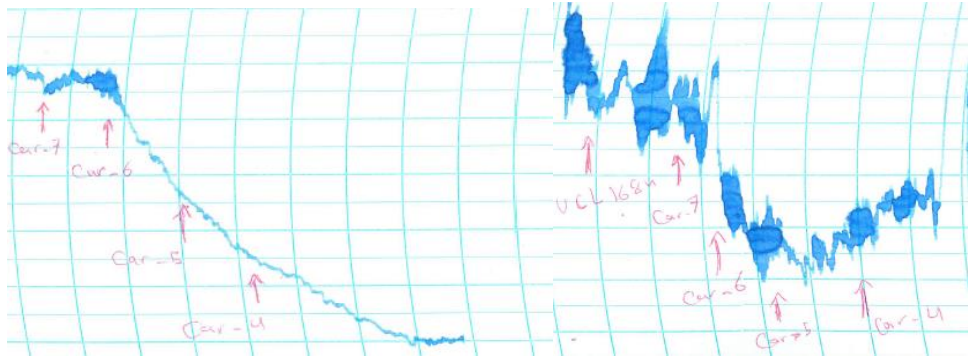
Şekil 3.2. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), 4-aminopiridin (10^{-3} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.



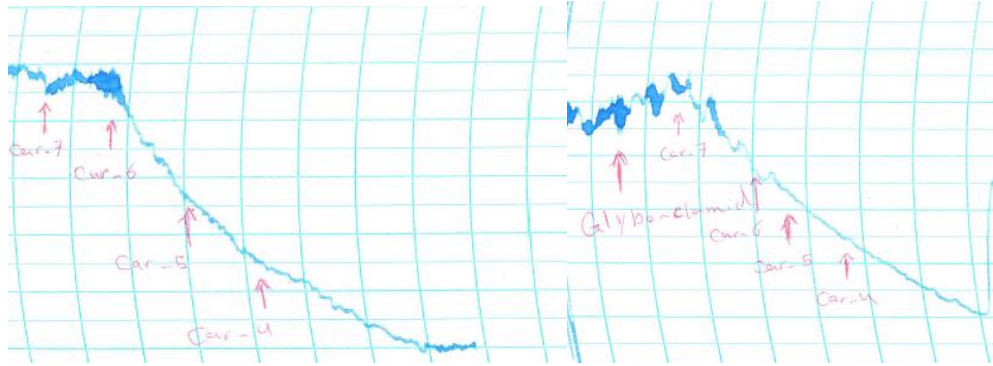
Şekil 3.3. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), linopiridin (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

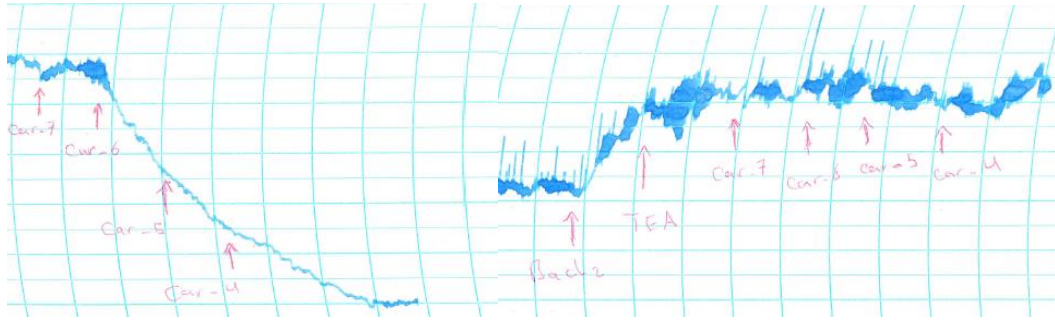
Şekil 3.4. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), paxillin (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

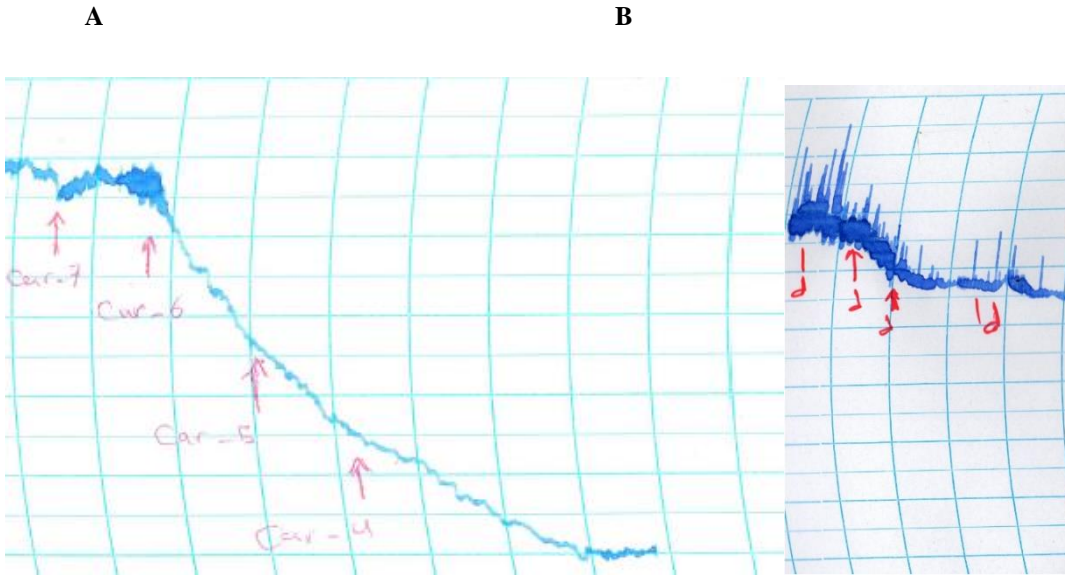
Şekil 3.5. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), UCL1684 (10^{-7} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

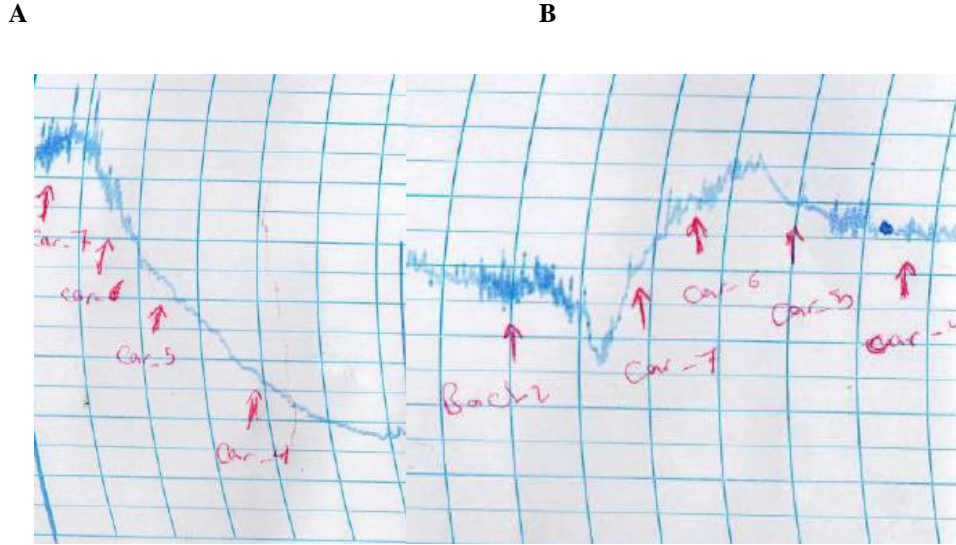
Şekil 3.6. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), glibenclamid (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

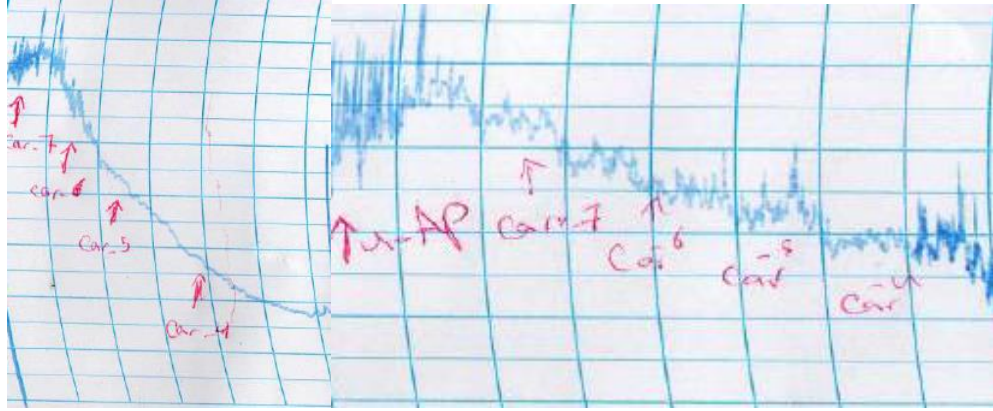
Şekil 3.7. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), $BaCl_2$ (10^{-3} M) + TEA (10^{-2} M) varlığında etkisinin tam olarak engellenmesini gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.



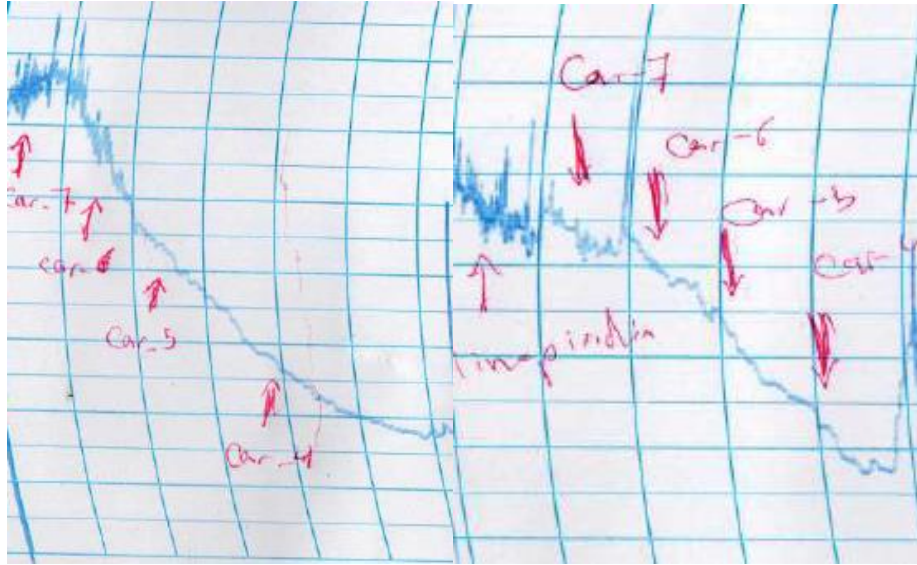
Şekil 3.8. Duodenum düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), karvakrolün çözücüsü DMSO etkisini gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.



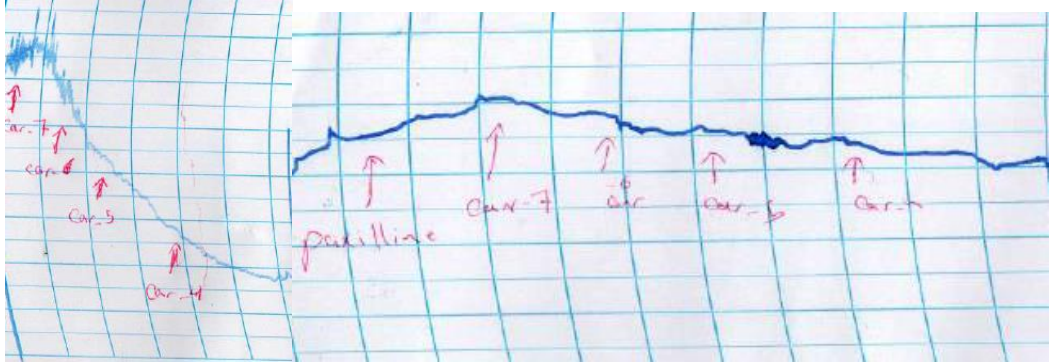
Şekil 3.9. Mide fundus düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), $BaCl_2$ (10^{-3} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

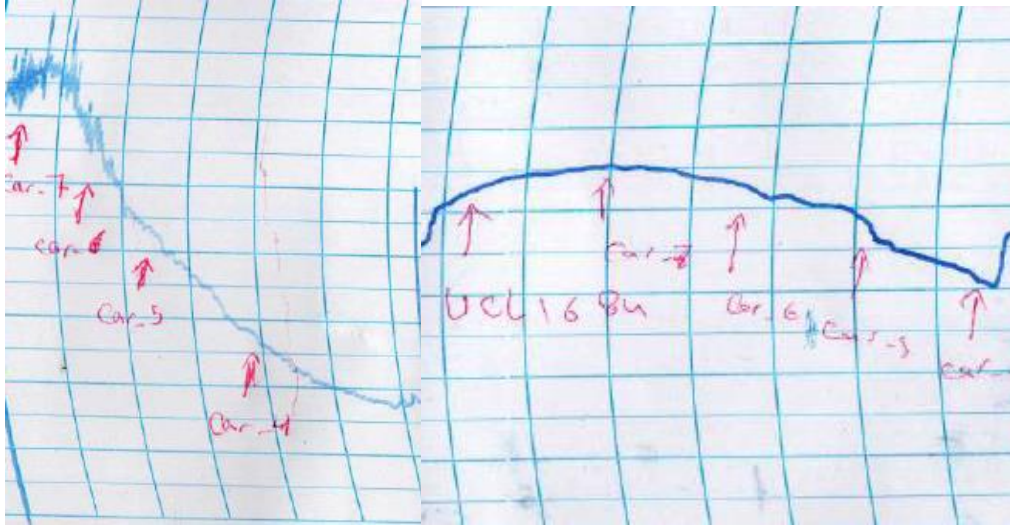
Şekil 3.10. Mide fundus düz kaslarında,(A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), 4-aminopiridin (10^{-3} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

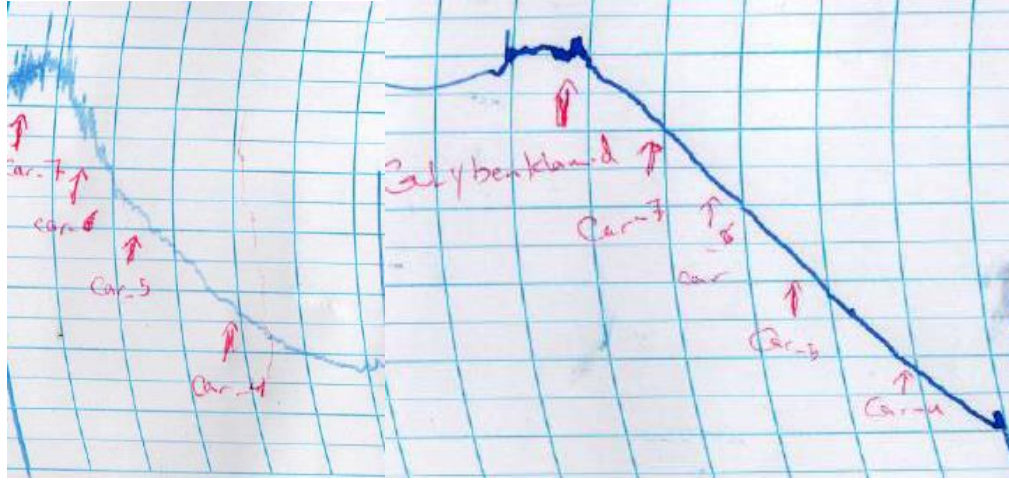
Şekil 3.11. Mide fundus düz kaslarında,(A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), linopirdin (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

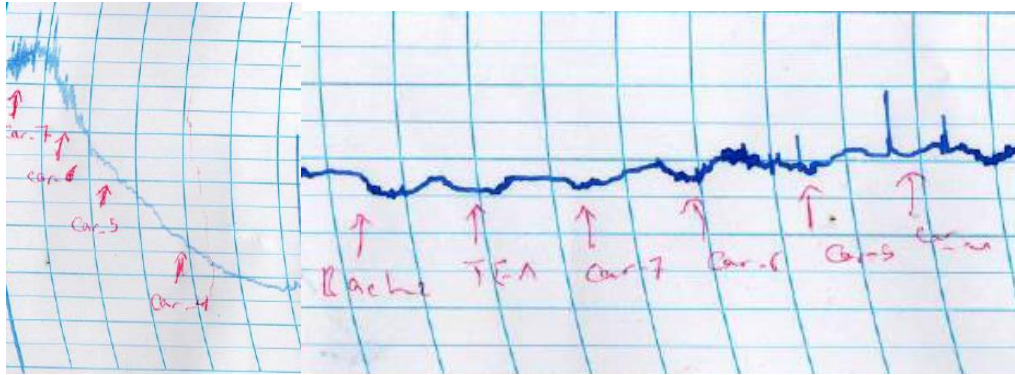
Şekil 3.12. Mide fundus düz kaslarında,(A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), paxilline (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

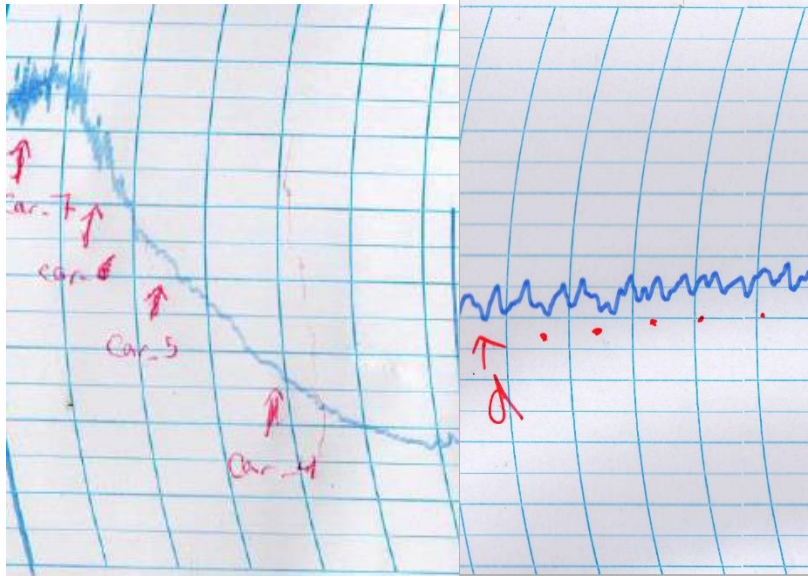
Şekil 3.13. Mide fundus düz kaslarında,(A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), UCL1684 (10^{-7} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

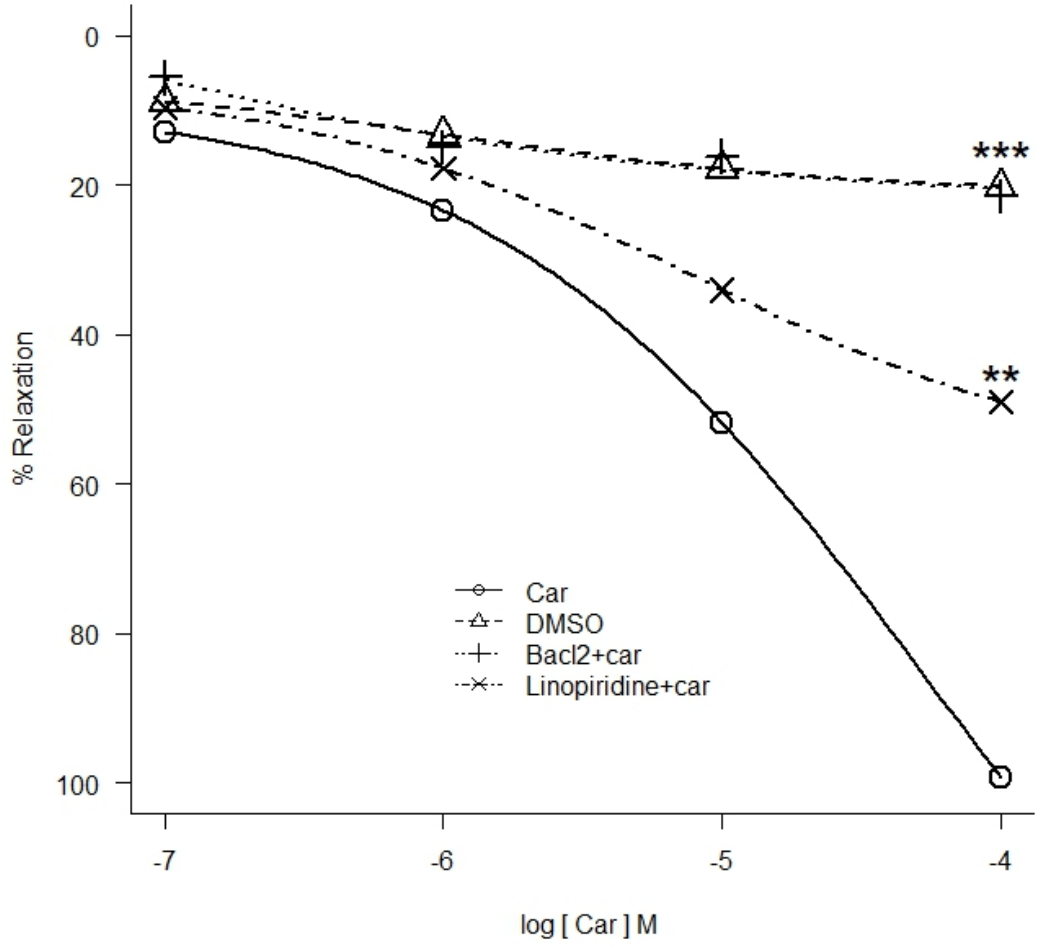
Şekil 3.14. Mide fundus düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), glibenclamid (10^{-6} M) varlığında etkisinin azalmasını gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

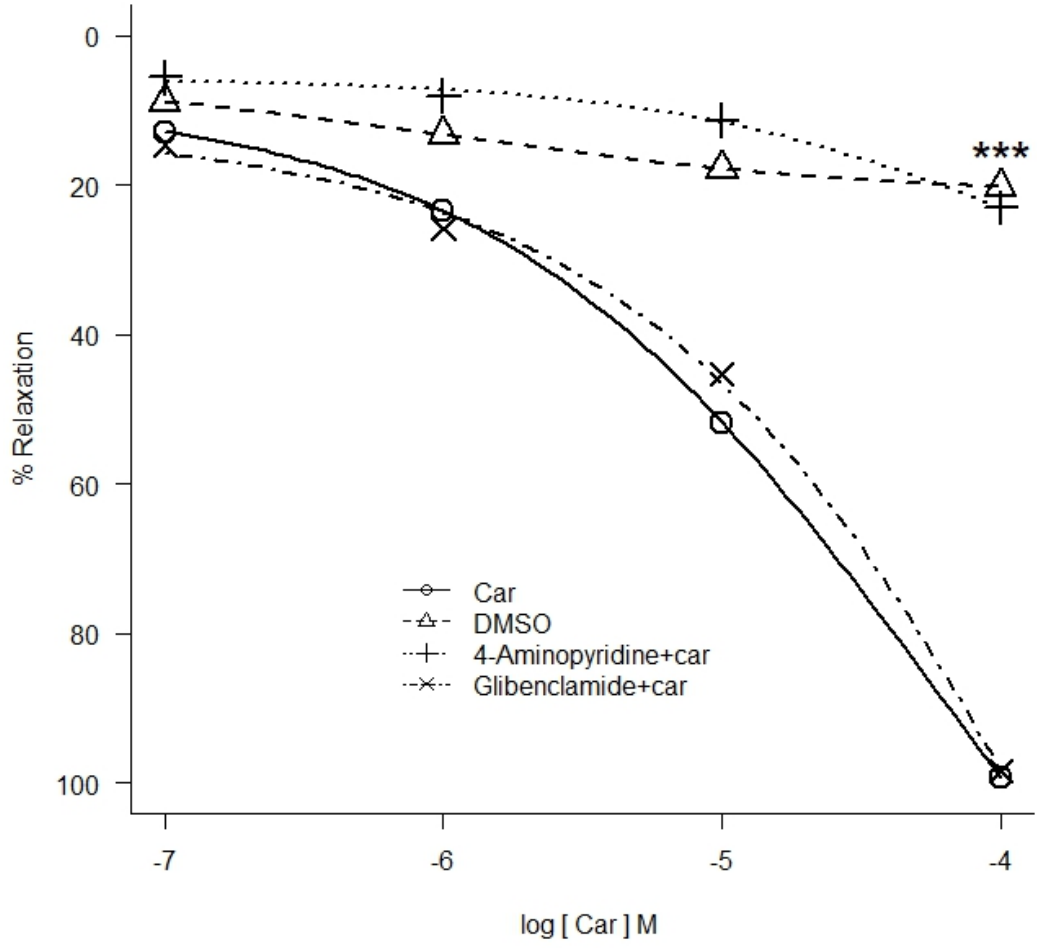
Şekil 3.15. Mide fundus düz kaslarında, (A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B), BaCl₂ (10^{-3} M) + TEA (10^{-2} M) varlığında etkisinin tam olarak engellenmesini gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.

A**B**

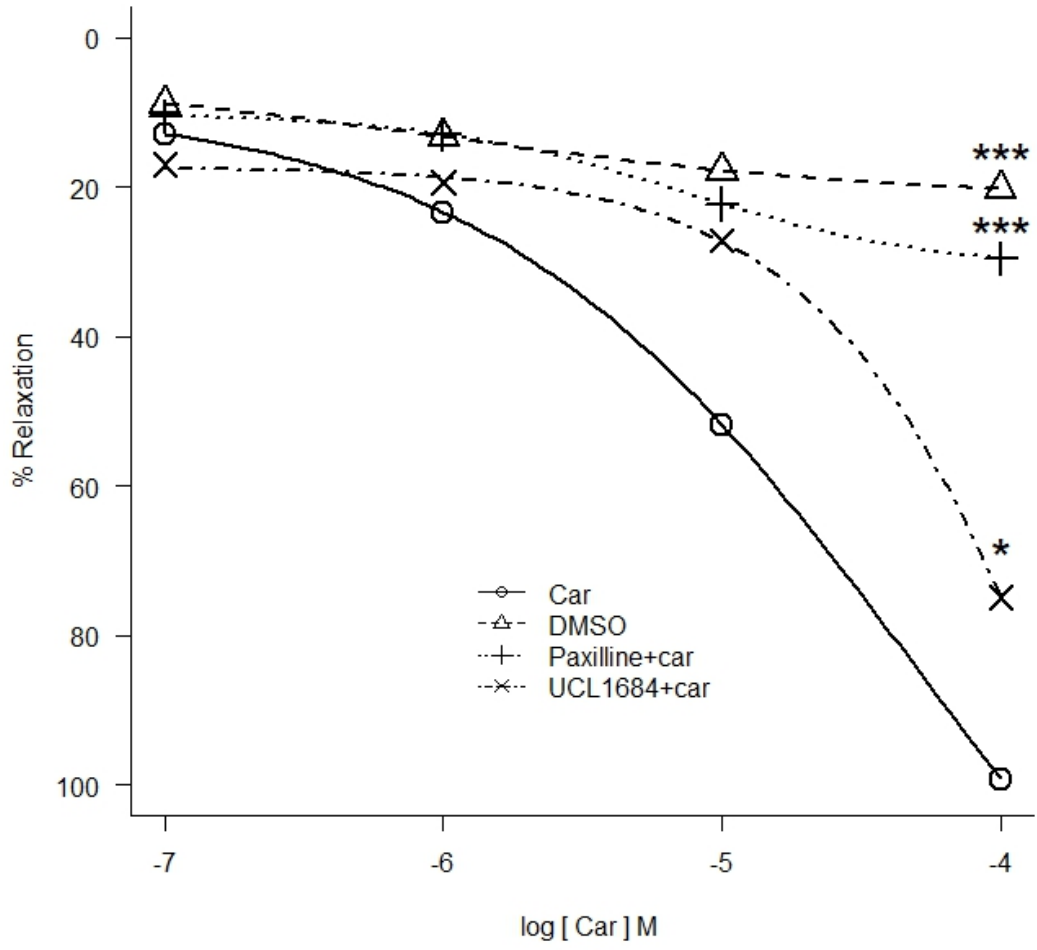
Şekil 3.16. Mide fundus düz kaslarında,(A), karvakrolün (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , ve 10^{-4} M) dozlarında gevşetici etkisi, ve (B),karvakrolün çözücüsü DMSO etkisini gösteren örnek, kayıt hızı: 10mm/dk.



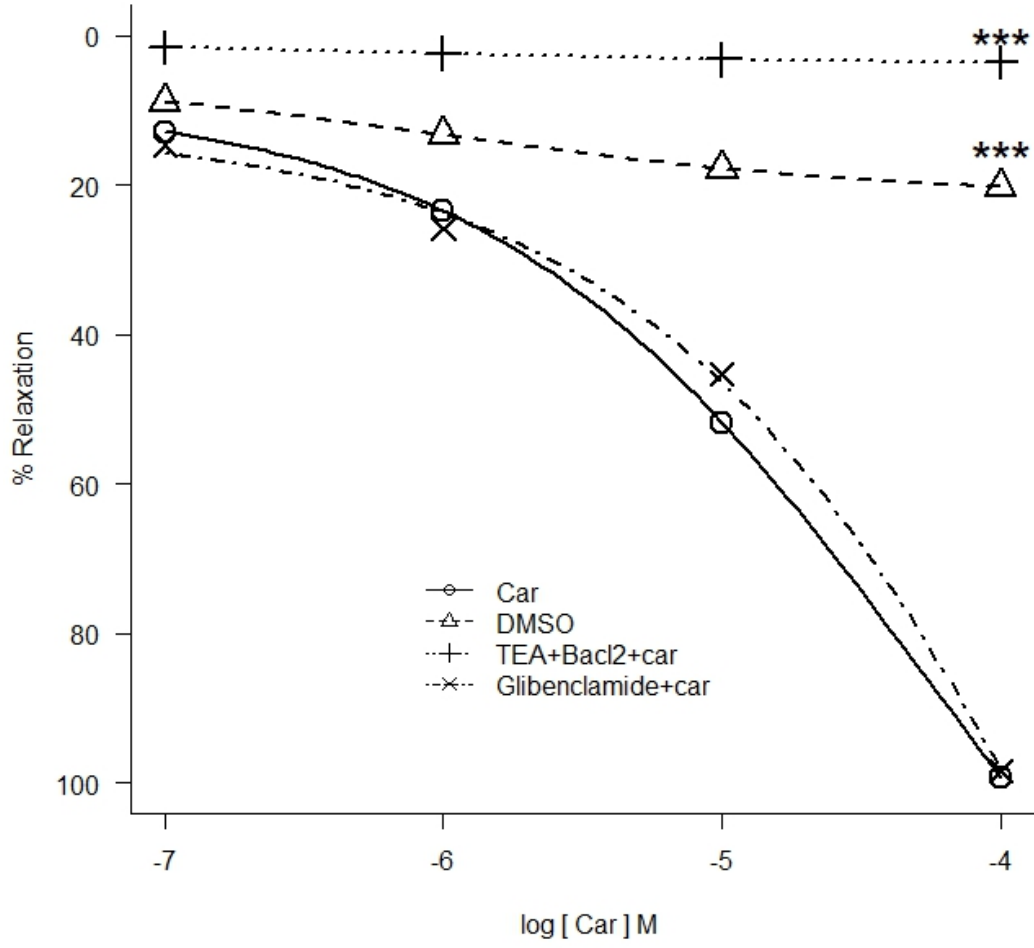
Şekil 3.17. Duodenumun düz kaslarında, karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde BaCl₂ ve linopiridin etkisi. (n=6), p < 0.05 (*), 0.01 (**), 0.001 (***)



Şekil 3.18. Duodenumun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)



Şekil 3.19. Duodenumun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL 1684 etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)).



Şekil 3.20. Duodenumun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl₂ etkisi. (n=6), p < 0.05 (*), 0.01 (**), 0.001 (***)

Tablo 3.1. *Sıçan duodenumun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde BaCl2 ve linopiridin etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: BaCl2 + karvakrol grubu, grup 3: linopiridin + karvakrol grubu.*

Grup	Tahmin	Standard hata	t-degeri	p-degeri
Eğim:	1 -5.6142e-01	1.0340e-01	-5.4295	5.900e-07 ***
Eğim:	2 -5.8186e-01	5.6389e-01	-1.0319	0.3052447
Eğim:	3 -3.6833e-01	1.3527e-01	-2.7230	0.0079398 **
Eğim:	4 -6.0290e-01	1.4931e-01	-4.0379	0.0001229 ***
Alt Sınır:	1 8.5456e+00	2.6900e+00	3.1769	0.0021159 **
Alt Sınır:	2 5.9025e+00	7.3545e+00	0.8026	0.4246026
Alt Sınır:	3 -2.3015e+01	1.6120e+01	-1.4278	0.1572551
Alt Sınır:	4 6.2806e+00	2.8775e+00	2.1827	0.0319912 *
Üst Sınır:	1 1.6332e+02	3.3985e+01	4.8056	7.103e-06 ***
Üst Sınır:	2 2.1274e+01	3.2594e+00	6.5269	5.663e-09 ***
Üst Sınır:	3 2.2462e+01	2.8525e+00	7.8745	1.424e-11 ***
Üst Sınır:	4 5.8358e+01	6.0398e+00	9.6622	4.428e-15 ***
IC ₅₀ :	1 5.3996e-05	4.2173e-05	1.2803	0.2041267
IC ₅₀ :	2 1.1366e-06	1.6761e-06	0.6781	0.4996574
IC ₅₀ :	3 2.1367e-08	3.4339e-08	0.6222	0.5355566
IC ₅₀ :	4 8.0195e-06	2.8880e-06	2.7769	0.0068341 **

IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/2	4.7509e+01	7.9280e+01	0.5866	0.5590985
1/3	2.5270e+03	4.5155e+03	0.5594	0.5774360
1/4	6.7331e+00	5.7909e+00	0.9900	0.3251521
2/3	5.3192e+01	1.1602e+02	0.4499	0.6540344
2/4	1.4172e-01	2.1514e-01	-3.9894	0.0001458 ***
3/4	2.6644e-03	4.3882e-03	-227.2779	< 2.2e-16 ***

Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Tablo 3.2. Sıçan duodenumun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkilerinin, nonlineer regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: 4-aminopiridin + karvakrol grubu, grup 3: glibenklamid + karvakrol grubu.

Grup	Tahmin	Standard hata	t-degeri	p-degeri
Eğim:	1	-5.5122e-01	1.0911e-01	-5.0520 2.702e-06 ***
Eğim:	2	-5.5934e-01	4.4950e-01	-1.2444 0.216998
Eğim:	3	-6.5717e-01	2.4243e-01	-2.7107 0.008213 **
Eğim:	4	-5.3403e-01	4.4190e-02	-12.0849 < 2.2e-16 ***
Alt Sınır:	1	8.3150e+00	2.8510e+00	2.9165 0.004592 **
Alt Sınır:	2	5.7015e+00	6.3998e+00	0.8909 0.375665
Alt Sınır:	3	5.8382e+00	1.1529e+00	5.0637 2.580e-06 ***
Alt Sınır:	4	1.2561e+01	1.4431e+00	8.7043 3.349e-13 ***
Üst Sınır:	1	1.6690e+02	3.8988e+01	4.2809 5.128e-05 ***
Üst Sınır:	2	2.1407e+01	2.9369e+00	7.2891 1.965e-10 ***
Üst Sınır:	3	4.3758e+01	2.6250e+01	1.6670 0.099423 .
Üst Sınır:	4	2.4282e+02	4.5392e+01	5.3494 8.180e-07 ***
IC ₅₀ :	1	5.8614e-05	5.1812e-05	1.1313 0.261317
IC ₅₀ :	2	1.1153e-06	1.4903e-06	0.7484 0.456405
IC ₅₀ :	3	1.3292e-04	2.6137e-04	0.5086 0.612451
IC ₅₀ :	4	2.6692e-04	1.7133e-04	1.5579 0.123212

IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/252.5531686	84.1949489	0.6123	0.542071
1/30.4409555	0.9506300	-0.5881	0.558137
1/4 0.2195955	0.2398938	-3.2531	0.001673 **
2/3 0.0083907	0.0199472	-49.7118	< 2.2e-16 ***
2/4 0.0041785	0.0061941	-160.7706	< 2.2e-16 ***
3/4 0.4979992	1.0300657	-0.4873	0.627344

Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Tablo 3.3. *Sıçan duodenumun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL1684 etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: paxillin + karvakrol grubu, grup 3: UCL1684 + karvakrol grubu.*

Grup	Tahmin	Standard hata	t-değeri	p-değeri
Eğim:	1	-5.7060e-01	9.1444e-02	-6.2399 1.960e-08 ***
Eğim:	2	-5.2650e-01	5.3172e-01	-0.9902 0.3250680
Eğim:	3	-9.4866e-01	3.1531e-01	-3.0086 0.0035082 **
Eğim:	4	-8.6784e-01	1.6544e-01	-5.2458 1.245e-06 ***
Alt Sınır:	1	8.7417e+00	2.3656e+00	3.6954 0.0004004 ***
Alt Sınır:	2	5.1101e+00	9.1728e+00	0.5571 0.5790187
Alt Sınır:	3	1.0187e+01	1.3043e+00	7.8103 1.901e-11 ***
Alt Sınır:	4	1.7374e+01	8.5095e-01	20.4165 < 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	1	1.6031e+02	2.7927e+01	5.7402 1.632e-07 ***
Üst Sınır:	2	2.1577e+01	3.6582e+00	5.8983 8.400e-08 ***
Üst Sınır:	3	3.1192e+01	2.0748e+00	15.0333 < 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	4	2.4817e+02	2.7245e+02	0.9109 0.3650950
IC ₅₀ :	1	5.0350e-05	3.2682e-05	1.5406 0.1273549
IC ₅₀ :	2	9.9325e-07	1.8177e-06	0.5464 0.5862804
IC ₅₀ :	3	7.2417e-06	2.1815e-06	3.3197 0.0013590 **
IC ₅₀ :	4	3.5603e-04	7.2438e-04	0.4915 0.6244170
IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması				
	1/2	50.6923096	98.4298500	0.5048 0.615052
	1/3	6.9527459	4.9752639	1.1965 0.235048
	1/4	0.1414189	0.3020147	-2.8428 0.005672 **
	2/3	0.1371558	0.2543741	-3.3920 0.001081 **
	2/4	0.0027898	0.0076342	-130.6248 < 2.2e-16 ***
	3/4	0.0203400	0.0418345	-23.4175 < 2.2e-16 ***
Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.				

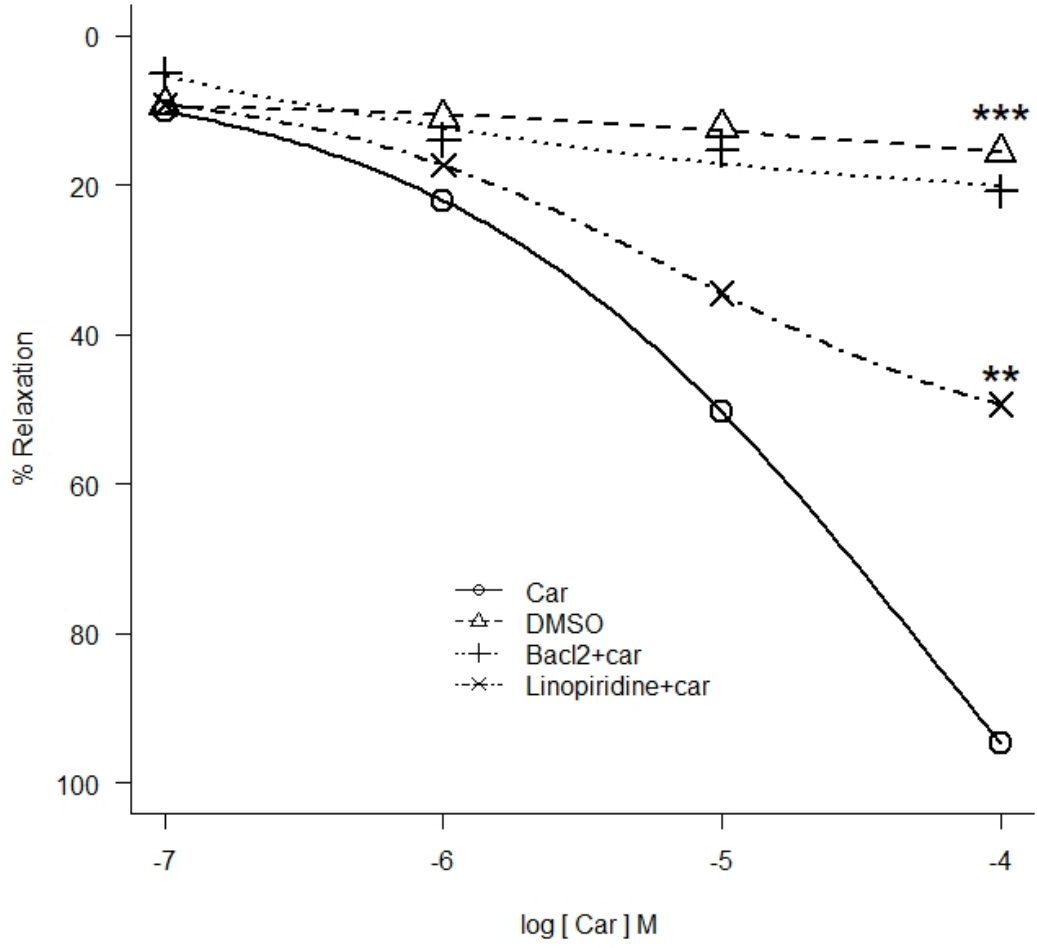
Tablo 3.4. Sıçan duodenumun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl2 etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: glibenklamid+ karvakrol grubu, grup 3:tetraetilamonyum + BaCl2 + karvakrol grubu.

Grup	Tahmin	Standard hata	t-degeri	p-degeri
Eğim:	1	-5.5682e-01	1.0114e-01	-5.5057 4.316e-07 ***
Eğim:	2	-5.3525e-01	5.2844e-01	-1.0129 0.314167
Eğim:	3	-3.7005e-01	1.4520e+00	-0.2549 0.799485
Eğim:	4	-5.1151e-01	4.2567e-02	-12.0167 < 2.2e-16 ***
Alt Sınır:	1	8.4420e+00	2.6564e+00	3.1780 0.002109 **
Alt Sınır:	2	5.2670e+00	8.6841e+00	0.6065 0.545890
Alt Sınır:	3	-6.4612e-03	1.0620e+01	-0.0006 0.999516
Alt Sınır:	4	1.2144e+01	1.5024e+00	8.0834 5.551e-12 ***
Üst Sınır:	1	1.6489e+02	3.4467e+01	4.7840 7.722e-06 ***
Üst Sınır:	2	2.1529e+01	3.5559e+00	6.0543 4.335e-08 ***
Üst Sınır:	3	4.1048e+00	4.3236e+00	0.9494 0.345278
Üst Sınır:	4	2.7322e+02	6.0158e+01	4.5417 1.948e-05 ***
IC ₅₀ :	1	5.5976e-05	4.4077e-05	1.2700 0.207776
IC ₅₀ :	2	1.0239e-06	1.7858e-06	0.5733 0.568030
IC ₅₀ :	3	3.2777e-07	3.5698e-06	0.0918 0.927072
IC ₅₀ :	4	4.0064e-04	3.0241e-04	1.3248 0.189005

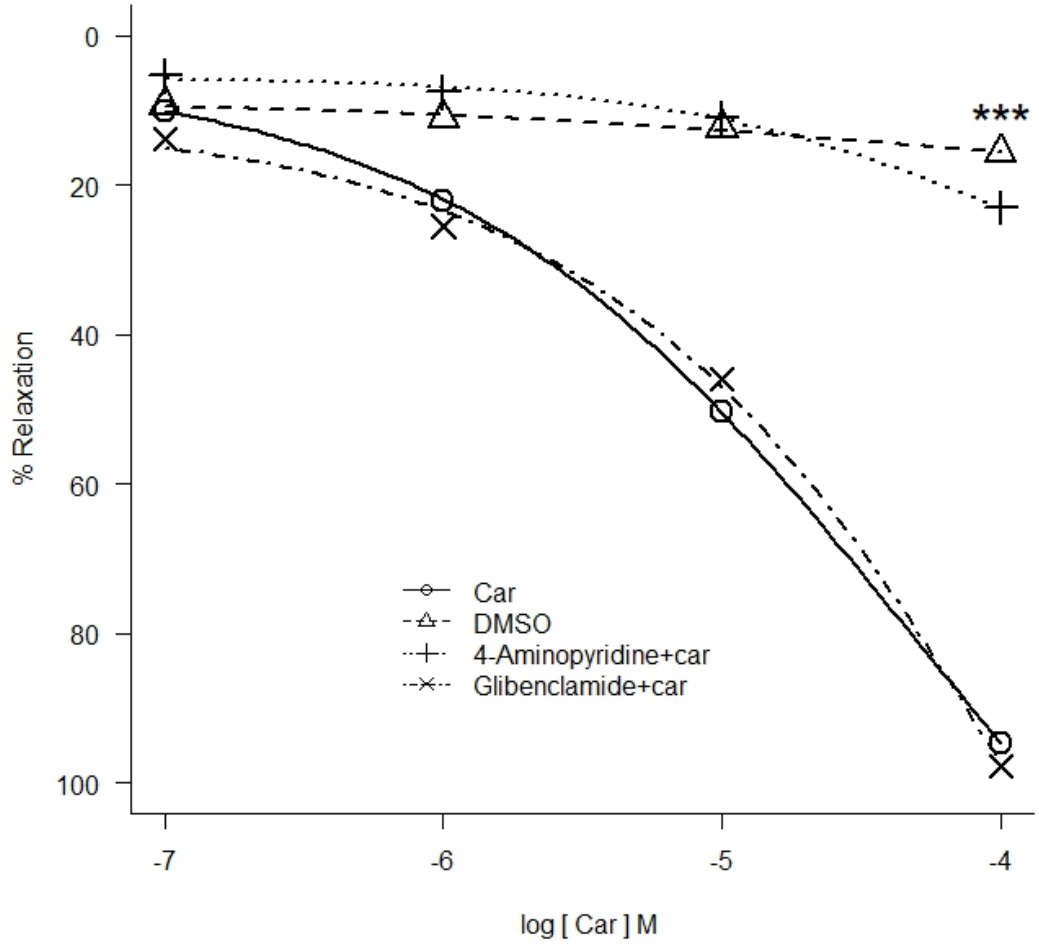
IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/2	5.4672e+01	1.0463e+02	0.5130 0.6094
1/3	1.7078e+02	1.8648e+03	0.0910 0.9277
1/4	1.3972e-01	1.5240e-01	-5.6448 2.428e-07 ***
2/3	3.1237e+00	3.4454e+01	0.0616 0.9510
2/4	2.5556e-03	4.8570e-03	-205.3640 < 2.2e-16 ***
3/4	8.1813e-04	8.9316e-03	-111.8699 < 2.2e-16 ***

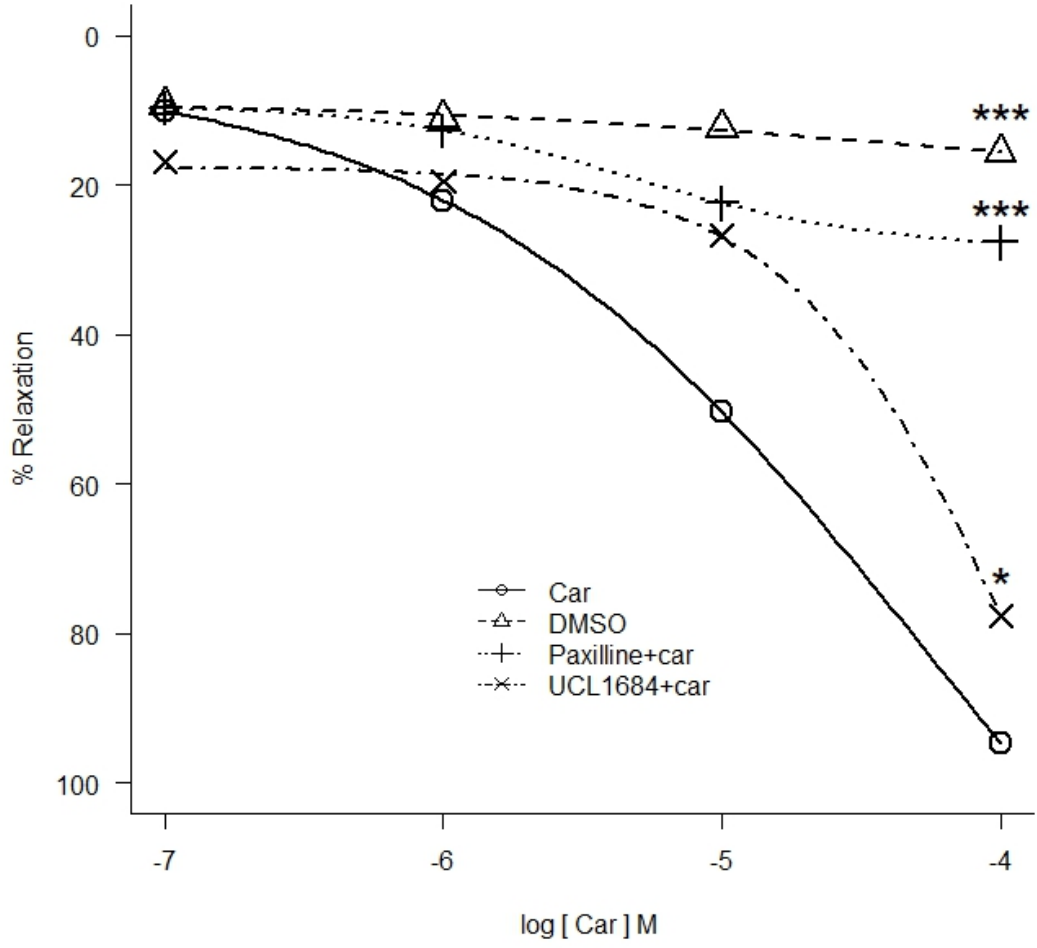
Anlamlılık kodları: '****' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.



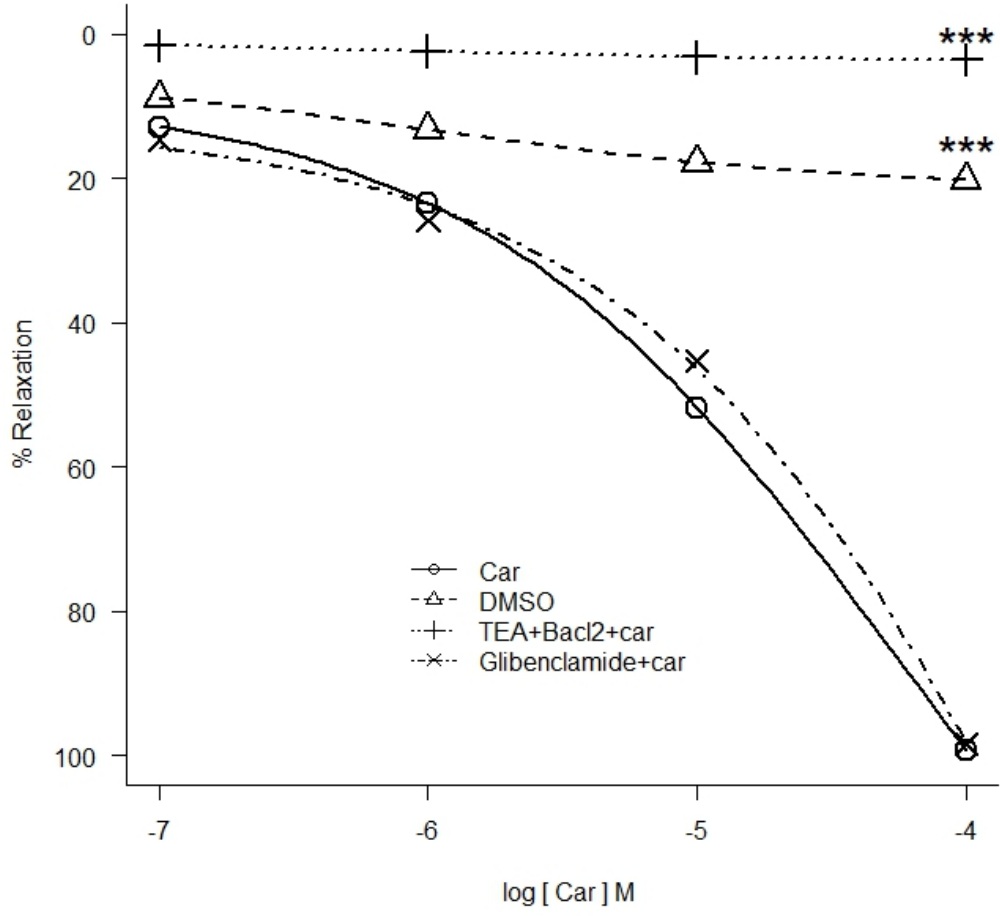
Şekil 3.21. Mide fundusun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde BaCl2 ve linopiridin etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)).



Şekil 3.22. Mide fundusun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)



Şekil 3.23. Mide fundusun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerind paxillin ve UCL 1684 etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**),0.001 (***)).



Şekil 3.24. Mide fundusun düz kaslarında, karvakrolün gevşetici etkisi üzerind glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl2 etkisi. (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**),0.001 (***)

Tablo 3.5. Sıçan mide fundusun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde BaCl₂ ve linopiridin etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: BaCl₂ + karvakrol grubu, grup 3: linopiridin + karvakrol grubu.

Grup	Tahmin	Standard hata	t-degeri	p-degeri
Eğim:	1 -5.1043e-01	1.5023e-01	-3.3977	0.0010612 **
Eğim:	2 -4.8565e-01	8.3648e-01	-0.5806	0.5631496
Eğim:	3 -3.0869e-01	2.0396e-01	-1.5135	0.1340973
Eğim:	4 -6.5041e-01	2.0404e-01	-3.1876	0.0020476 **
Alt Sınır:	1 4.1951e+00	4.8905e+00	0.8578	0.3935587
Alt Sınır:	2 8.8983e+00	4.5351e+00	1.9621	0.0532288 .
Alt Sınır:	3 -2.1889e+01	1.6371e+01	-1.3371	0.1849959
Alt Sınır:	4 6.2709e+00	3.6178e+00	1.7333	0.0868868 .
Üst Sınır:	1 1.6225e+02	5.5342e+01	2.9317	0.0043937 **
Üst Sınır:	2 1.8982e+01	9.6554e+00	1.9659	0.0527738 .
Üst Sınır:	3 2.3296e+01	6.6699e+00	3.4928	0.0007817 ***
Üst Sınır:	4 5.7073e+01	6.7383e+00	8.4699	9.677e-13 ***
IC ₅₀ :	1 5.6483e-05	7.5412e-05	0.7490	0.4560641
IC ₅₀ :	2 2.4814e-05	8.6898e-05	0.2855	0.7759616
IC ₅₀ :	3 2.3896e-08	4.6751e-08	0.5111	0.6106644
IC ₅₀ :	4 7.0404e-06	2.8933e-06	2.4334	0.0171878 *

IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/2	2.2763e+00	8.5313e+00	0.1496	0.8815
1/3	2.3637e+03	5.5986e+03	0.4220	0.6741
1/4	8.0226e+00	1.1207e+01	0.6266	0.5327
2/3	1.0384e+03	4.1655e+03	0.2490	0.8040
2/4	3.5245e+00	1.2427e+01	0.2031	0.8395
3/4	3.3941e-03	6.7852e-03	-146.8790	<2e-16 ***

Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Tablo 3.6. *Sıçan mide fundusun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde 4-aminopiridin ve glibenklamid etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: 4-aminopiridin + karvakrol grubu, grup 3: glibenklamid + karvakrol grubu.*

Grup	Tahmin	Standard hata	t-değeri	p-değeri
Eğim:	1	-5.2827e-01	1.2446e-01	-4.2446 5.854e-05 ***
Eğim:	2	-4.1469e-01	6.0943e-01	-0.6805 0.4981818
Eğim:	3	-6.7671e-01	3.8890e-01	-1.7400 0.0856997 .
Eğim:	4	-5.1715e-01	6.5690e-02	-7.8726 1.436e-11 ***
Alt Sınır:	1	4.6938e+00	3.9887e+00	1.1768 0.2427802
Alt Sınır:	2	8.7461e+00	4.2445e+00	2.0606 0.0425953 *
Alt Sınır:	3	5.5701e+00	1.6661e+00	3.3432 0.0012618 **
Alt Sınır:	4	1.1235e+01	2.2884e+00	4.9094 4.740e-06 ***
Üst Sınır:	1	1.5597e+02	3.9497e+01	3.9488 0.0001681 ***
Üst Sınır:	2	2.1069e+01	1.4569e+01	1.4462 0.1520227
Üst Sınır:	3	4.3565e+01	4.1928e+01	1.0390 0.3019173
Üst Sınır:	4	2.3561e+02	6.3719e+01	3.6977 0.0003973 ***
IC ₅₀ :	1	4.8451e-05	4.7143e-05	1.0277 0.3071653
IC ₅₀ :	2	5.7360e-05	2.9868e-04	0.1920 0.8481951
IC ₅₀ :	3	1.2842e-04	3.9317e-04	0.3266 0.7448010
IC ₅₀ :	4	2.4778e-04	2.3917e-04	1.0360 0.3033265

IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/2	0.84468	4.47453	-0.0347	0.972396
1/3	0.37729	1.21202	-0.5138	0.608823
1/4	0.19554	0.26800	-3.0017	0.003581 **
2/3	0.44666	2.69807	-0.2051	0.838026
2/4	0.23150	1.22599	-0.6268	0.532547
3/4	0.51828	1.66376	-0.2895	0.772921

Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Tablo 3.7. Sıçan mide fundusun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi üzerinde paxillin ve UCL1684 etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: paxillin + karvakrol grubu, grup 3: UCL1684 + karvakrol grubu.

Grup	Tahmin	Standard hata	t-değeri	p-değeri
Eğim:	1	-5.1244e-01	1.4267e-01	-3.5918 0.0005652 ***
Eğim:	2	-4.1818e-01	5.9579e-01	-0.7019 0.4847834
Eğim:	3	-9.9774e-01	4.1581e-01	-2.3995 0.0187406 *
Eğim:	4	-1.0043e+00	3.2123e-01	-3.1263 0.0024678 **
Alt Sınır:	1	4.2662e+00	4.6377e+00	0.9199 0.3603908
Alt Sınır:	2	8.7611e+00	4.1337e+00	2.1194 0.0371554 *
Alt Sınır:	3	9.3246e+00	1.9263e+00	4.8408 6.197e-06 ***
Alt Sınır:	4	1.7613e+01	1.2071e+00	14.5913 < 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	1	1.6157e+02	5.1751e+01	3.1220 0.0024998 **
Üst Sınır:	2	2.0896e+01	1.3683e+01	1.5271 0.1306733
Üst Sınır:	3	2.8566e+01	2.2163e+00	12.8888 < 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	4	1.6591e+02	1.6376e+02	1.0131 0.3140551
IC ₅₀ :	1	5.5588e-05	6.9556e-05	0.7992 0.4265450
IC ₅₀ :	2	5.3918e-05	2.6758e-04	0.2015 0.8408168
IC ₅₀ :	3	4.6138e-06	2.1597e-06	2.1364 0.0357071 *
IC ₅₀ :	4	1.4661e-04	2.8714e-04	0.5106 0.6110537

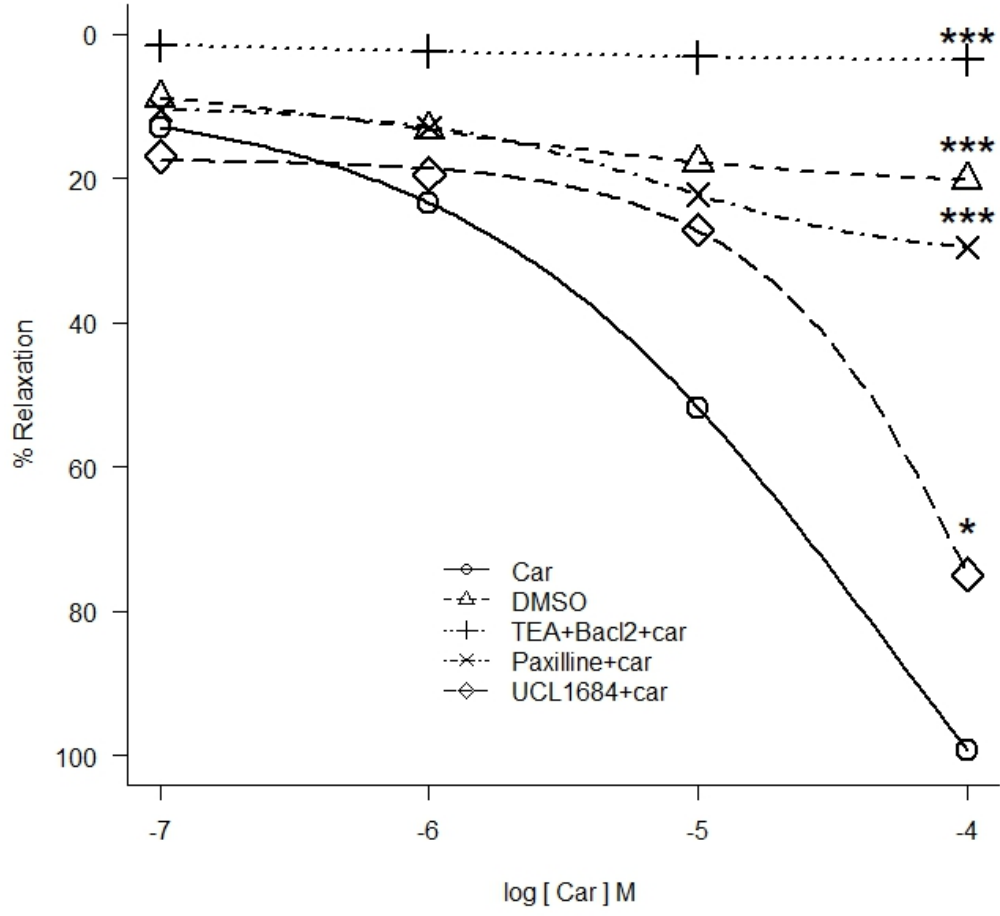
IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması

1/2	1.030986	5.276611	0.0059	0.9953
1/3	12.048184	16.095774		0.6864 0.4944
1/4	0.379163	0.881229	-0.7045	0.4832
2/3	11.686075	58.251941		0.1834 0.8549
2/4	0.367767	1.962101	-0.3222	0.7481
3/4	0.031471	0.063373	-15.2830	<2e-16 ***

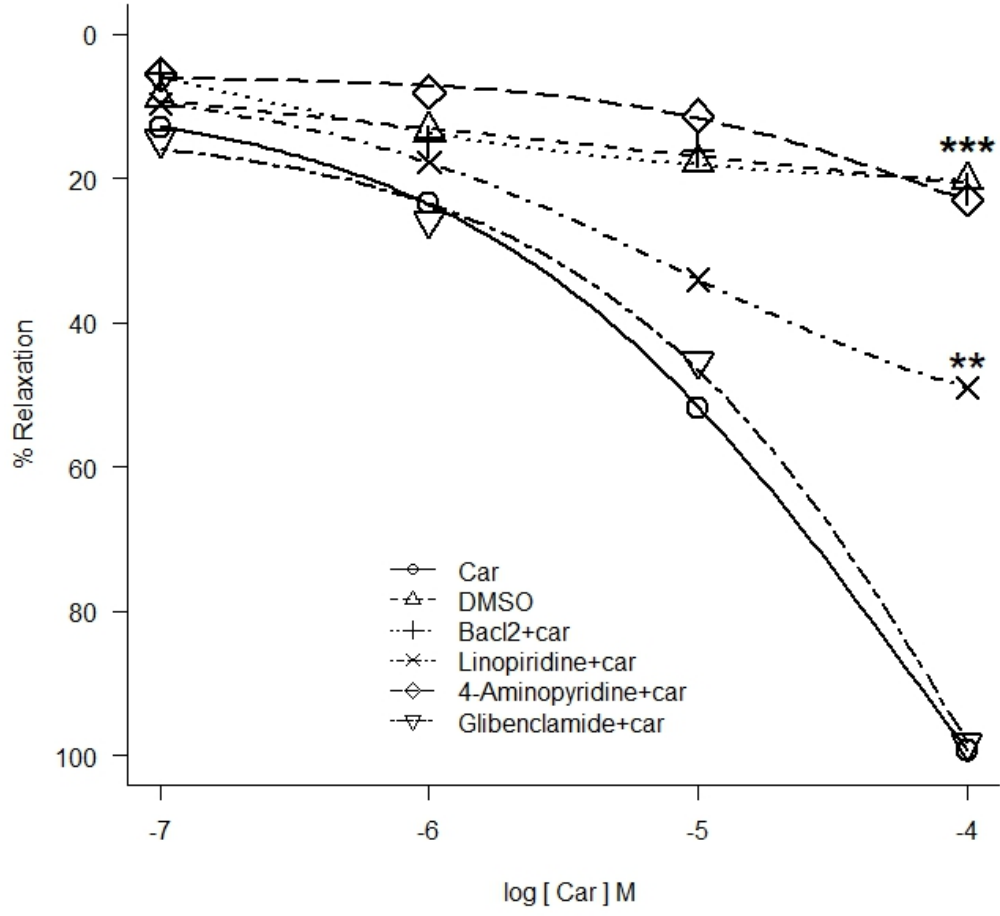
Anlamlılık kodları: '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Tablo 3.8. Sıçan mide fundusun düz kaslarında karvakrolun gevşetici etkisi glibenklamid ve tetraetilamonyum + BaCl₂ etkilerinin, nonlinear regresyon ile hesaplanan IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması. Grup 1: karvakrol grubu, grup 2: glibenklamid+ karvakrol grubu, grup 3:tetraetilamonyum + BaCl₂ + karvakrol grubu.

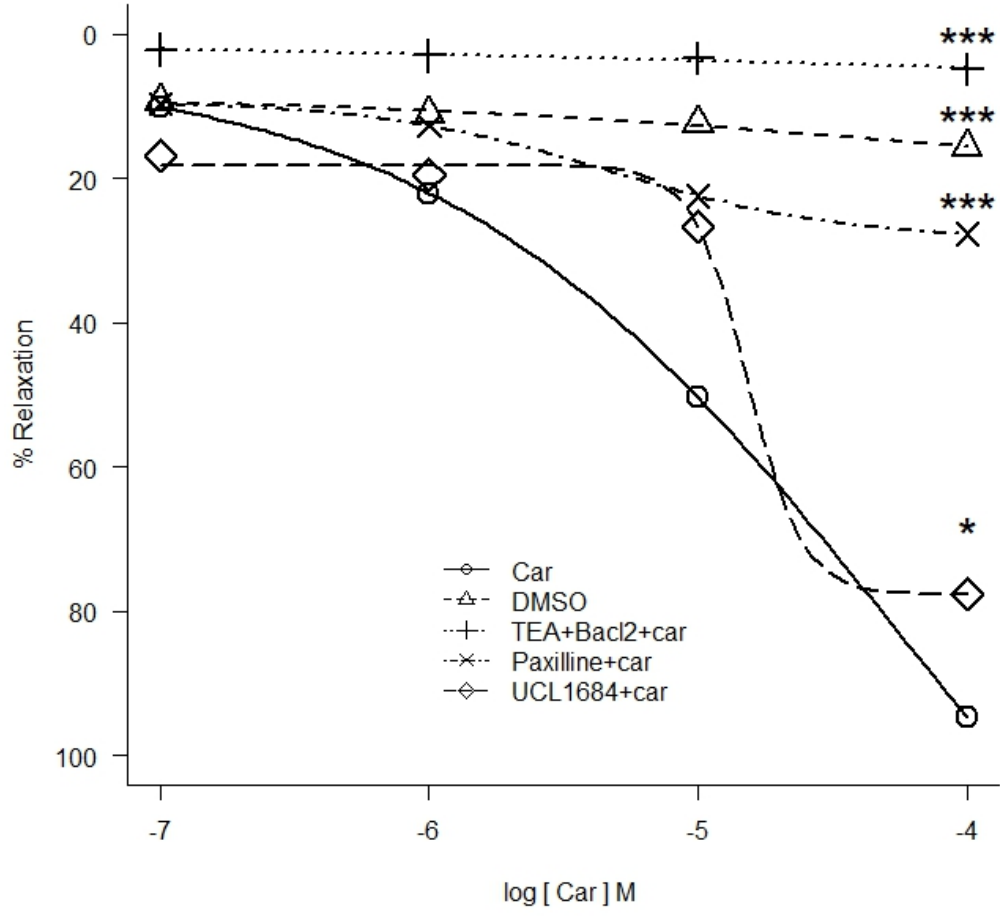
Grup	Tahmin	Standard hata	t-degeri	p-degeri	
Eğim:	1	-5.1244e-01	1.4267e-01	-3.5918	0.0005652 ***
Eğim:	2	-4.1818e-01	5.9579e-01	-0.7019	0.4847834
Eğim:	3	-9.9774e-01	4.1581e-01	-2.3995	0.0187406 *
Eğim:	4	-1.0043e+00	3.2123e-01	-3.1263	0.0024678 **
Alt Sınır:	1	4.2662e+00	4.6377e+00	0.9199	0.3603908
Alt Sınır:	2	8.7611e+00	4.1337e+00	2.1194	0.0371554 *
Alt Sınır:	3	9.3246e+00	1.9263e+00	4.8408	6.197e-06 ***
Alt Sınır:	4	1.7613e+01	1.2071e+00	14.5913	< 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	1	1.6157e+02	5.1751e+01	3.1220	0.0024998 **
Üst Sınır:	2	2.0896e+01	1.3683e+01	1.5271	0.1306733
Üst Sınır:	3	2.8566e+01	2.2163e+00	12.8888	< 2.2e-16 ***
Üst Sınır:	4	1.6591e+02	1.6376e+02	1.0131	0.3140551
IC ₅₀ :	1	5.5588e-05	6.9556e-05	0.7992	0.4265450
IC ₅₀ :	2	5.3918e-05	2.6758e-04	0.2015	0.8408168
IC ₅₀ :	3	4.6138e-06	2.1597e-06	2.1364	0.0357071 *
IC ₅₀ :	4	1.4661e-04	2.8714e-04	0.5106	0.6110537
IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması					
	1/2	1.030986	5.276611	0.0059	0.9953
	1/3	12.048184	16.095774		0.6864 0.4944
	1/4	0.379163	0.881229	-0.7045	0.4832
	2/3	11.686075	58.251941		0.1834 0.8549
	2/4	0.367767	1.962101	-0.3222	0.7481
	3/4	0.031471	0.063373	-15.2830	<2e-16 ***
Anlamlılık kodları: **** 0.001 *** 0.01 ** 0.05 ' ' 0.1 ' ' 1.					



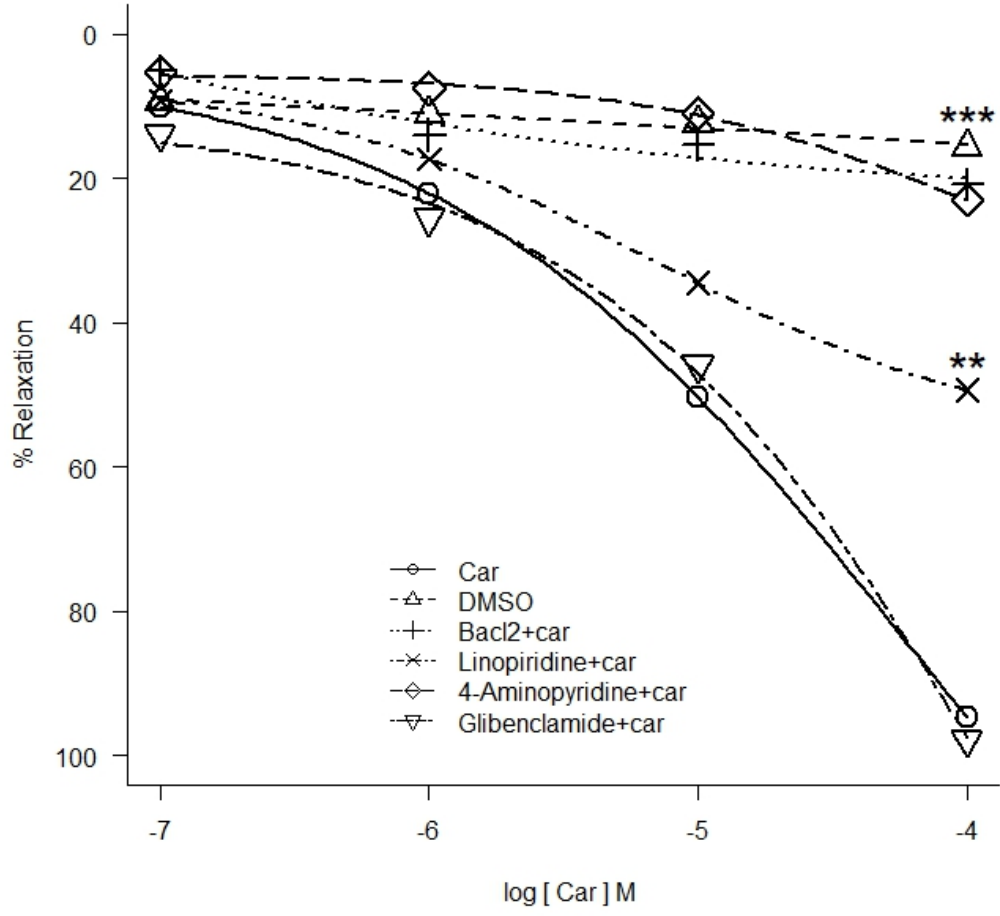
Şekil 3.25. Duodenumun düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisinin üzerinde potasyum kanal inhibitörlerin etkileri (1) .(n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***) .



Şekil 3.26. Duodenumun düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisinin üzerinde potasyum kanal inhibitörlerin etkileri (2). (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)



Şekil 3.27. Mide fundusun düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisinin üzerinde potasyum kanal inhibitörlerin etkileri (1). (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)



Şekil 3.28. Mide fundusun düz kaslarında karvakrolün gevşetici etkisinin üzerinde potasyum kanal inhibitörlerin etkileri (2). (n=6), $p < 0.05$ (*), 0.01 (**), 0.001 (***)

4. TARTIŞMA

Karvakrol, kekik adıyla bilinen çeşitli bitkilerde doğal olarak bulunan bir bileşiktir (Baser, 2008). Tarih boyunca, karvakrol içeren bitkilerin halk arasında etnomedikal olarak, özellikle astım, menstruasyon sancuları ve gastrointestinal rahatsızlıklara karşı çeşitli amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (Baser, 2008). Karvakrol içeren bitki ekstraktlarının gastrointestinal kanalın düz kasları üzerinde gevşetici etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Aydın ve Şeker, 2005)

İnsanlarda, kalsiyum ile aktive edilen (KCa), içeri doğrultucu (Kir), iki gözenekli (K2P), ve voltaj kapılı potasyum kanalları (KV) vardır (Maljevic vd., 2013). Düz kasların gevşemesinde rol oynayan potasyum kanalları arasında, KCa1.1, KCa2.1, KCa2.2, KCa2.3, Kv2.1, Kv2.2, Kv4.1, Kv4.2, Kv4.3, Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5, Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kir2.1, Kir3.1, Kir6.1 ve Kir6.2 yer almaktadır (Xin vd., 2014; Karpinska vd., 2018; Vogalis, 2000; Sakakibara vd., 2015; Curro, 2016; Dong vd., 2005; Sanders, 2008; Koh vd., 2012; Zhang and Bolton, 1995; Beyder and Farrugia, 2012; Huang, 1995).

Çalışmamızda, düz kaslar gevşemesinde rol oynayan potasyum kanallarını spesifik olarak kapatmak amacıyla, KCa1.1 kanalları için paxillin (Xin vd., 2014), KCa2.1, KCa2.2 ve KCa2.3 kanalları için UCL1684 (Karpinska vd., 2018), Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kv2.1, Kv2.2, Kv4.1, Kv4.2 ve Kv4.3 kanalları için 4-aminopiridin (Dong vd., 2005), Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 ve Kv7.5 kanalları için linopirdin (Sakakibara vd., 2015), Kir2.1 ve Kir3.1 kanalları için BaCl₂ (Huang, 1995), Kir6.1 ve Kir6.2 kanalları için glibenklamid (Isomoto vd., 1996), kullanılmıştır.

Deneylerimizde, Kir2.1 ve Kir3.1 kanallarının inhibitörü olan BaCl₂ varlığında karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığı görülmüştür (Şekil 3.1, 3.9, 3.17, 3.21). Aynı şekilde, Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kv2.1, Kv2.2, Kv4.1, Kv4.2 ve Kv4.3 kanallarının inhibitörü 4-aminopiridin varlığında (Şekil 3.2, 3.10, 3.18, 3.22), Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 ve Kv7.5 kanallarının inhibitörü olan linopirdin varlığında (Şekil 3.3, 3.11, 3.17, 3.21), KCa1.1 kanallarının inhibitörü olan paxillin varlığında (Şekil 3.4, 3.12, 3.19, 3.23), KCa2.1, KCa2.2 ve KCa2.3 kanallarının inhibitörü olan UCL1684 varlığında (Şekil 3.5, 3.13, 3.19, 3.23) karvakrolün gevşetici etkisinin azaldığı görülmüştür (Tablo 3.1 – 3.8).

Karvakrolün etkisi üzerinde linopiridin, UCL1684 ve paxillin ile herhangi bir çalışmaya bugüne kadar rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu ligandlar kullanılarak karvakrol etkisinin araştırılması, yapılan literatür taraması ışığında ilk kez tarafımızdan burada bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak, karvakrol ile yapılan çalışmaların potasyum kanallarında daha çok TRP iyon kanalları üzerindeki etkileri üzerinde yoğunlaşmış olması büyük olasılıktır.

Daha önce yapılan bir çalışmada, karvakrolün medulla spinalis substantia gelatinosa'da bulunan iyon kanallarından, baryuma ve tetraetilamonyuma duyarlı olmayan potasyum kanalları üzerine etkili olduğu bildirilmiş (Luo vd., 2014), ancak çalışmalarımızda karvakrolün baryum ve tetraetilamonyuma duyarlı potasyum kanalları ile etkileştiği bulunmuştur (Şekil 3.1, 3.7, 3.9, 3.15, 3.20, 3.24).

Bulgularımız karvakrolün izole düz duodenum ve mide fundus düz kasları üzerindeki gevşetici etkisi üzerinde tetraetilamonyum'a duyarlı olan KCa1, KCa2.1, KCa2.2, KCa2.3, Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kv2.1, Kv2.2, Kv4.1, Kv4.2, Kv4, Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5, ve baryuma 'a duyarlı olan Kir2.1 ve Kir3.1 kanallarının rol oynadığını göstermektedir. Nöron ve düz kaslar arasındaki farklılıkların, bulgularımız ile daha önce bildirilen sonuçlar arasındaki farklı ve hatta tam olarak bir birbirine aykırı deneysel sonuçların alınmasında neden olmuş olabilir. Bu sonuçlar, karvakrolün her doku ve hücrede aynı etkiyi göstermediği, farklı doku ve hücreler üzerindeki etkisinin de farklı olduğunu düşündürmektedir.

Oksidatif hasar üzerine yapılan bir çalışmada, karvakrolün Kir6.2 kanalları üzerinden oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Balci vd., 2021), ancak bizim çalışmalarımız sonucunda, Kir6.1 ve Kir6.2 kanalların inhibitörü olan glibenklamid varlığında, karvakrolün gevşetici etkisinin değişmediği gözlenmiştir (Şekil 3.6, 3.14, 3.18, 3.22). Bulgularımız, daha önce bildirilen bulguların tersine, Kir6.1 ve Kir6.2 kanallarının, karvakrolün gastrointestinal sistem düz kasları üzerinde gözlenen gevşetici etkisinde herhangi bir rol oynamadığını göstermektedir. Bu bulgularımız da biraz önce yukarıda ifade edildiği gibi, karvakrolün farklı hücre ve dokularda farklı etkiler göstermesinden ileri

gelebileceği düşünülmektedir. Oksidatif hasar mekanizmasındaki karvakrol etkisi ile gastrointestinal sistem düz kaslarındaki karvakrol etkisi farklılıklar taşıyabilir.

Bu yaklaşıma ek olarak, potasyum kanalları ile ilişkili beta alt birim proteinleri dışarıda kalacak şekilde yaptığımız bir tarama sonucunda, UniProt protein bankasında (<http://ftp.ebi.ac.uk/>) aralık 2023 tarihi itibariyle (versiyon 2023_05) insanda 90 adet potasyum kanalı sayılmıştır. Bu sayıya ek olarak, potasyum kanallarının insanlarda sahip olduğu izoformların sayısı, UniProt protein bankasında aralık 2023 itibariyle 92 adettir.

Bu iyon kanallarının her birisi için spesifik agonist ya da antagonist varlığından bahsedebilmek olanağı bugün için sözkonusu değildir. Karvakrolün, potasyum kanal dünyası için şaşırtıcı ve üzerinde araştırılması gereken bir ligand durumunda olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, karvakrol potasyum kanal açıcı olup mide fundus ve duodenum düz kaslarında gevşetici etki göstermektedir. Gevşetici etkisinde tetraetilamonyum'a duyarlı olan kalsiyum ile aktive edilen kanallardan KCa1, KCa2.1, KCa2.2, KCa2.3, voltaj kapılı kanallardan Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kv2.1, Kv2.2, Kv4.1, Kv4.2, Kv4, Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5, ve ayrıca, baryuma 'a duyarlı olan kanallardan içeri doğrultucu Kir2.1 ve Kir3.1 kanalları rol oynadığı çalışmalarımızda gösterilmiştir.

Karvakrol'ün TRPA1 (de la Roche vd., 2013) ve TRPV3 (Vogt-Eisele vd., 2007) üzerinde agonistik ve TRPM7 (Parnas vd., 2009) üzerinde antagonistik etkisi bildirilmiştir. Karvakrolün TRP iyon kanalları üzerindeki bu etkilerinin etkisinin yanı sıra, yukarıda belirtilen potasyum kanalları üzerinden de etkili olduğu bu çalışmamızda gösterilmiştir.

Potasyum kanalları, sadece insan ve memelilere ait bir iyon kanal ailesi değildir. Yeryüzünde canlılığın evrimsel gelişimi içinde çok erken zamanda ortaya çıkmış, protozoon ve tek hücrelilerden bu yana neredeyse tüm canlılarda bulunan önemli bir iyon kanal ailesidir (Jegla ve Salkoff, 1994). Potasyum kanallarının düz kas kasılmalarında rolü, bu kanalların yukarıda belirtilen çok sayıda ve çeşitli olması ve bu kanalların her birisi için yeterince

spesifik agonist ve/veya antagonist eksikliği olması nedeniyle, karvakrolün potasyum kanalları üzerindeki etkisinin, yapılacak yeni araştırmalar ile devam edilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKÇA

- Alexander, S.P. H., Christopoulos, A., Davenport, A.P., Kelly, K., Mathie, A., Peters, J.A., Veale, E.L., Armstrong, J.F., Faccenda, E., Harding, S.D., Pawson, A.J., Sharman, J.L., Southan, C., Davies, J.A. (2019). The Concise Guide to Pharmacology: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 176 (1), 21-141.
- Alom, F., Matsuyama, H., Nagano, H., Fujikawa, S., Tanahashi, Y., Unno, T. (2019). Involvement of transient receptor potential melastatin 4 channels in the resting membrane potential setting and cholinergic contractile responses in mouse detrusor and ileal smooth muscles. *J. Vet. Med. Sci.*, 81 (2), 217-228.
- Alonso-Carbajo, L., Kecskes, M., Jacobs, G., Pironet, A., Syam, N., Talavera, K., Vennekens, R. (2017). Muscling in on TRP channels in vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. *Cell Calcium*, 66, 48-61.
- Alum, F., Matsuyama, H., Nagano, H., Fujikawa, S., Tamashii, Y., Uno, T. (2019). Involvement of transient receptor potential melastatin 4 channels in the resting membrane potential setting and cholinergic contractile responses in mouse detrusor and ileal smooth muscles. *J. Vet. Med. Sci.*, 81, 217-228.
- Alyousef, M. (2020). *İzole sıçan duodenum düz kasları üzerinde karvakrolün TRP kanallarına etkisi*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Ambudkar, I.S. (2009). Unraveling Smooth Muscle Contraction: The TRP Link. *Gastroenterology*, 137 (4), 1211-1214.
- Anderson, U.A., Carson, C., Johnston, L., Joshi, S., Gurney, A.M., McCloskey, K.D. (2013). Functional expression of KCNQ (KV7) channels in guinea pig bladder smooth muscle and their contribution to spontaneous activity. *Br. J. Pharmacol.*, 169 (6), 1290-1304.

- Andersson, K.E. and Arner, A. (2004). Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 84 (3), 935-986.
- Aristatile, B., Numair, A.K.S., Assaf, A.H.A., Pugalendi, K.V. (2011). Pharmacological effect of carvacrol on D-galactosamine-induced mitochondrial enzymes and DNA damage by single-cell gel electrophoresis. *J. Nat. Med.*, 65, 568-577.
- Aydin, S. and Seker, E. (2005). 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.
- Aydin, S. and Seker, E. (2005). Effect of 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.
- Aydin, Y., Kutlay, O., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., Aydin, S. (2007). Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. *Planta Med.*, 73 (13), 1365-1371.
- Bal, M., Zhang, J., Zaika, O., Hernandez, C.C, Shapiro, M.S. (2008). Homomeric and heteromeric assembly of KCNQ (Kv7) K⁺ channels assayed by total internal reflection fluorescence/fluorescence resonance energy transfer and patch clamp analysis. *J. Biol. Chem.*, 283 (45), 30668-30676.
- Balci, C.N., Firat, T., Acar, N., Kukner, A. (2021) Carvacrol treatment opens Kir6.2 ATP-dependent potassium channels and prevents apoptosis on rat testis following ischemia-reperfusion injury model. *Rom J. Morphol. Embryol.*, 62(1),179-190.
- Barros, L.L., Farias, A.Q. and Rezaie. A. (2019). Gastrointestinal motility and absorptive disorders in patients with inflammatory bowel diseases: Prevalence, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.*, 25 (31), 4414-4426.

- Baser, K.H.C. (2008). Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Curr. Pharm. Des.*, 14 (29), 3106-3120.
- Basith, S., Cui, M., Macalino, S.J., Park, J., Clavio, N.A.B., Kang, S., Choi, S. (2018). Exploring G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) Ligand Space via Cheminformatics Approaches: Impact on Rational Drug Design. *Front Pharmacol.*, 9, 128.
- Baydar, H. (2005). Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum*)' nde farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve uçucu yağ bileşenleri üzerine etkisi. *Akdeniz Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 18, 175-178.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 253-255, Nobel Yayınları, Türkiye, İstanbul.
- Beevers, G., Lip, G.Y. and O'Brien, E. (2001). The pathophysiology of hypertension. *B. M. J.*, 322 (7291), 912-916.
- Benemei, S., Patacchini, R., Trevisani, M., Geppetti, P. (2015). TRP channels. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 22, 18-23.
- Berridge, M. J. (2008). Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J. Physiol.*, 586 (21), 5047-5061.
- Beyder, A. and Farrugia, G. (2012). Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 5 (1), 5-21.
- Bientinesi, R., Mancuso, C., Martire, M., Bassi, P.F., Sacco, E., Curro, D. (2016). Kv7 channels in the human detrusor: channel modulator effects and gene and protein expression. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 390 (2), 127-137.
- Boskabady, M.H. and Jandaghi, P. (2003). Relaxant effects of carvacrol on guinea pig tracheal chains and its possible mechanisms. *Pharmazie*, 58 (9), 661-663.

- Boskabady, M.H., Jafari, Z. and Pouraboli, I. (2011). The effect of carvacrol on muscarinic receptors of guinea-pig tracheal chains. *Phytother. Res.*, 25 (4), 530-535.
- Boskabady, M.H., Kaveh, M., Eftekhari, N., Nemati, A. (2010). Zataria multiflora Boiss and Carvacrol Affect β (2)-Adrenoceptors of Guinea Pig Trachea. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 857124.
- Boskabady, M.H., Tabanfar, H., Gholamnezhad, Z., Sadeghnia, H.R. (2012). 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.
- Brueggemann, L.I., Haick, J.M., Neuburg, S., Tate, S., Randhawa, D., Cribbs, L.L., Byron, K.L. (2014). KCNQ (Kv7) potassium channel activators as bronchodilators: combination with a β 2-adrenergic agonist enhances relaxation of rat airways. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 306 (6), 476-486.
- Brunton, L.L., Knollman, B. and Hilal-Dandan, R. (2017). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 13 edition. McGraw-Hill. USA. New York.
- Buckle, D.R, Arch, J.R., Bowring, N.E., Foster, K.A., Taylor, J.F., Taylor, S.G., Shaw, D.J. (1993). Relaxant effects of the potassium channel activators BRL 38227 and pinacidil on guinea-pig and human airway smooth muscle, and blockade of their effects by glibenclamide and BRL 31660. *Pulm. Pharmacol.*, 6 (1), 77-86.
- Capasso, R., Aviello, G., Romano, B., Borrelli, F., de Petrocellis, L., di Marzo, V., Izzo, A.A. (2012). Modulation of mouse gastrointestinal motility by allyl isothiocyanate, a constituent of cruciferous vegetables (Brassicaceae): evidence for TRPA1-independent effects. *Br. J. Pharmacol.*, 165 (6), 1966-1977.
- Catterall, W. A. (2011). Voltage-Gated Calcium Channels. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 3(8), a003947.

- Catterall, W.A., Goldin, A.L. and Waxman, S.G. (2003). International Union of Pharmacology. XXXIX. Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Sodium Channels. *Pharmacol. Rev.*, 55 (4), 575-578.
- Chavan, P.S. and Tupe, S.G. (2014). Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts. *Food Control*, 46, 115-120.
- Cinbilgel, I. and Kurt, Y. (2019). Oregano and/or marjoram: Traditional oil production and ethnomedical utilization of *Origanum* species in southern Turkey. *J. Herbal Med.*, 16, 100257.
- Criddle, D.N. and de Moura, R.S. (2000). Vasorelaxant effects of the potassium channel opener SR 47063 on the isolated human saphenous vein and rat aorta. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 33 (8), 961-966.
- Curro, D. (2016). The Modulation of Potassium Channels in the Smooth Muscle as a Therapeutic Strategy for Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 104, 263-305.
- Dantas, B.P., Alves, Q.L., Assis, K.S., Ribeiro, T.P., Almeida, M.M., Vasconcelos, A.P., Araujo, D.A.M., Braga, V.A., Medeiros, I.A., Alencar, J.L., Silva, D.F. (2015). Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvacrol in normotensive rat. *Vascul. Pharmacol.*, 67-69,48-58.
- Darblade, B., Behr-Roussel, D., Oger, S., Hieble, J., Leuret, T., Gorny, D., Benoit, G., Alexandre, L., Giuliano, F. (2006). Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology*, 68 (2), 442-448.

- de la Roche, J., Eberhardt, M.J., Klinger, A.B., Stanslowsky, N., Wegner, F., Koppert, W., Roeh, P.W., Lampert, A., Fischer, M.J.M., Le, A. (2014). The molecular basis for species-specific activation of human TRPA1 protein by protons involves poorly conserved residues within transmembrane domains 5 and 6. *J. Biol. Chem.*, 288 (28), 20280-20292.
- De Luca, A. and Coupar, I.M. (1996). Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol. Ther.*, 69 (2), 103-115.
- Dela Pena, I.C., Yoon, S.Y., Kim, S.M., Lee, G.S., Park, C.S., Kim, Y.C, Cheong, J.H. (2009). Inhibition of intestinal motility by the putative BK(Ca) channel opener LDD175. *Arch. Pharm. Res.*, 32, 413-420.
- Dolphin, A.C., (2016). Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *J. Physiol.*, 594 (19), 5369-5390.
- Domaracky, M., Rehak, P., Juhas, S., Koppel, J. (2007). Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos in vivo. *Physiol. Res.*, 56 (1), 97-104.
- Dong, D., Wang, Q., Chen, W., Fan, J., Mu, J., Ke, J., Yang, B. (2005). Contrasting effects of tetraethylammonium and 4-aminopyridine on the gastrointestinal function of mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 509 (2-3), 179-85.
- Dong, D.L., Bai, Y.L. and Cai, B.Z. (2016). Calcium-Activated Potassium Channels: Potential Target for Cardiovascular Diseases. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 104, 233-261.
- Earley, S., Gonzales, A.L. and Garcia, Z.I. (2010). A Dietary Agonist of Transient Receptor Potential Cation Channel V3 Elicits Endothelium-Dependent Vasodilation. *Mol. Pharmacol.*, 77 (4), 612-620.

- Ford, A.C. and Talley, N.J. (2011). IBS in 2010: Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 8 (2), 76-78.
- Freo, U. and Ori, C. (2004). Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats. *Anesthesiology*, 100 (5), 1172-1178.
- Fujimoto, S., Mori, M., Tsushima, H., Kunimatsu, M. (2006). Capsaicin-induced, capsazepine-insensitive relaxation of the guinea-pig ileum. *Eur. J. Pharmacol.*, 530 (1-2), 144-151.
- Furukawa, T. (2013). Types of voltage-gated calcium channels: molecular and electrophysiological views. *Curr. Hypertens. Rev.*, 9 (3), 170-181.
- Gees, M., Colsoul, B. and Nilius, B. (2010). The Role of Transient Receptor Potential Cation Channels in Ca²⁺ Signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2 (10), a003962.
- Griffin, C.S., Bradley, E., Dudem, S., Hollywood, M.A., McHale, N.G., Thornbury, K.D., Sergeant G.P. (2016). Muscarinic Receptor Induced Contractions of the Detrusor are Mediated by Activation of TRPC4 Channels. *J. Urol.*, 196 (6), 1796-1808.
- Grissmer, S., Nguyen, A.N., Aiyar, J., Hanson, D.C., Mather, R.J., Gutman, G.A., Kamilowicz, M.J., Auperin, D.D., Chandy, K.G. (1994). Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K⁺ channels, types Kv1.1, 1.2, 1.3, 1.5, and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. *Mol. Pharmacol.*, 45 (6), 1227-1234.
- Grizel, A. V., Glukhov, G. S. and Sokolova, O. S. (2014). Mechanisms of Activation of Voltage-Gated Potassium Channels. *Acta. Naturae*, 6 (4), 10-26.
- Grupe, A., Schroter, K.H., Ruppertsberg, J.P., Stocker, M., Drewes, T., Beckh, S., Pongs, O. (1990). Cloning and expression of a human voltage-gated potassium channel. A novel member of the RCK potassium channel family. *EMBO. J.*, 9 (6), 1749-1756.

- Guimaraes, A.G., Oliveira, G.F. and Melo, M.S. (2010). Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 107 (6), 949-957.
- Guimaraes, A.G., Xavier, M.A., Santana, M.T. (2012). Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 385 (3), 253-263.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.*, 13th ed., W.B. Saunders. USA. New York.
- Hadley, J.K., Noda, M., Selyanko, A.A., Wood, C., Abogadie, F.C., Brown, D.A. (2000). Differential tetraethylammonium sensitivity of KCNQ1-4 potassium channels. *Br. J. Pharmacol.*, 129 (3), 413-415.
- Haick, J.M. and Byron, K.L. (2016). Novel treatment strategies for smooth muscle disorders: Targeting Kv7 potassium channels. *Pharmacol. Ther.*, 165, 14-25.
- He, Y., Kang, Y., Leung, Y.M., Xia, F., Gao, X., Xie, H., Gaisano, H.Y., Tsushima, R.G. (2006). Modulation of Kv2.1 channel gating and TEA sensitivity by distinct domains of SNAP-25. *Biochem. J.*, 396 (2), 363-369.
- Holzer, P. (2007). Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16 (2), 181-94.
- Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul. Pept.*, 155 (1-3), 11-17.
- Holzer, P. (2011). TRP channels in the digestive system. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 12 (1), 24-34.
- Huang, Y. (1995). BaCl₂- and 4-aminopyridine-evoked phasic contractions in the rat vas deferens. *Br. J. Pharmacol.*, 115 (5), 845-851.

- Isomoto S, Kondo C, Yamada M, Matsumoto S, Higashiguchi O, Horio Y, Matsuzawa Y, Kurachi Y. (1996). A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive K⁺ channel. *J. Biol. Chem.*, 271 (40), 24321-2434.
- Jackson, W.F. (2017). Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth. *Adv. Pharmacol.*, 78, 89-144.
- Jegla, T., Salkoff, L. (1994). Molecular evolution of K⁺ channels in primitive eukaryotes. *Soc Gen Physiol Ser.*, 49, 213-222.
- Jiang, B., Sun, X., Cao, K., Wang, R. (2002). Endogenous Kv channels in human embryonic kidney (HEK-293) cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 238 (1-2), 69-79.
- Joca, H.C., Vieira, D.C., Vasconcelos, A.P., Araújo, D.A., Cruz, J.S. (2015). Carvacrol modulates voltage-gated sodium channels kinetics in dorsal root ganglia. *Eur. J. Pharmacol.*, 756, 22-29.
- Kamato, D., Thach, L., Bernard, R., Chan, V., Zheng, W., Kaur, H., Brimble, M., Osman, N., Little, P.J. (2015). Structure, Function, Pharmacology, and Therapeutic Potential of the G Protein, G α /q,11. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2, 14.
- Karpinska, O., Baranowska-Kuczko, M., Malinowska, B., Kloza, M., Kusaczuk, M., Gegotek, A., Golec, P., Kasacka, I., Kozłowska, H. (2018). Mechanisms of 1-alpha-lysophosphatidylinositol-induced relaxation in human pulmonary arteries. *Life Sci.*, 192, 38-45.
- Katzung, G.B., Masters, S.B. and Trevor, A.J. (2018). *Basic and Clinical Pharmacology.*, 14 edition. McGraw-Hill. USA. New York.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13 baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara.

- Khalil, A., Kovac, G., Walker, M.C. (2017). Carvacrol after status epilepticus (SE) prevents recurrent SE, early seizures, cell death, and cognitive decline. *Epilepsia*, 58 (2), 263-273.
- Kim, B.J., Lim, H.H., Yang, D.K., Jun, J.Y., Chang, I. Y., Park, S.G., So, I., Stanfield, P.R., Kim, K.W. (2005). Melastatin-type transient receptor potential channel 7 is required for intestinal pacemaking activity. *Gastroenterology*, 129 (46), 1504-1517.
- Kim, J.M., Marshall, M.R., Cornell, J.A., Preston, J.F., Wei, C.I. (1995). Antibacterial Activity of Carvacrol, Citral, and Geraniol against *Salmonella typhimurium* in Culture Medium and on Fish Cubes. *J. Food Sci.*, 60, 1364-1368.
- Kırımer, N.A., Tümen, G. and Baser, K.H.C. (1995). Carvacrol-rich plants in Turkey. *Chem. Nat. Compd.*, 31, 37-41.
- Koh, S.D., Ward, S.M. and Sanders, K.M. (2012). Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles. *Neurogastroenterol. Motil.*, 24 (8),705-718.
- Koucky, M., Germanova, A., Hajek, Z., Parizek, A., Kalousova, M., Kopecky, P. (2009). Pathophysiology of preterm labour. *Prague. Med. Rep.*, 110 (1), 13-24.
- Lacy, B.E. and Weiser, K. (2006). Gastrointestinal motility disorders: an update. *Dig. Dis.*, 24 (3-4), 228-242.
- Longstreth, G.F., Thompson, W.G., Chey, W.D., Houghton, L.A., Mearin, F., Spiller, R.C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130 (5), 1480-1491.
- Luo, Q.T., Fujita, T., Jiang, C.Y., Kumamoto, E. (2014). Carvacrol presynaptically enhances spontaneous excitatory transmission and produces outward current in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Brain Res.*, 1592, 44-54.
- Maddox, L. and Schwartz, D.A. (2002). The pathophysiology of asthma. *Annu. Rev. Med.*, 53, 477-498.

- Maljevic, S. and Lerche, H.(2013). Potassium channels: a review of broadening therapeutic possibilities for neurological diseases. *J. Neurol .*, 260, 2201-2211.
- McCallum, L.A., Pierce, S.L., England, S.K., Greenwood, I.A., Tribe., R.M. (2011). The contribution of KV7 channels to pregnant mouse and human myometrial contractility. *J. Cell. Mol. Med.*, 15 (3), 577-586.
- Melo, F.H., Moura, B.A., Sousa, D.P., Vasconcelos, S.M., Macedo, D.S., Fonteles, M.M., Viana, G.S., de Sousa, F.C. (2011). Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 25 (3), 362-367.
- 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. (2010). Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2010, 24 (4), 437-443.
- Miura, M., Belvisi, M.G., Ward, J.K., Tadjkarimi, S., Yacoub, M. H., Barnes, P.J. (1993). Bronchodilating effects of the novel potassium channel opener HOE 234 in human airways in vitro. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 35 (3), 318-320.
- Monaghan, A.S., Baines, D.L., Kemp, P.J., Olver, R.E. (1997). Inwardly rectifying K⁺ currents of alveolar type II cells isolated from fetal guinea-pig lung: regulation by G protein- and Mg²⁺-dependent pathways. *Pflugers Arch.*, 433 (3), 294-303.
- Monaghan, A.S., Benton, D.C., Bahia, P.K., Hosseini, R., Shah, Y.A., Haylett, D.G., Moss, G.W. (2004). The SK3 subunit of small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels interacts with both SK1 and SK2 subunits in a heterologous expression system. *J. Biol. Chem.*, 279 (2), 1003-1009.

- Namgoong, H., Cho, C. and Lee, S. (2018). The Kv7 channel activator, retigabine, induces vasorelaxation via an endothelial-independent pathway in male mouse aorta. *J. Exerc. Nutrition. Biochem.*, 22 (3), 51-55.
- Nausch, B., Rode, F., Jorgensen, S., Nardi, A., Korsgaard, M.P., Hougaard, C., Bonev, A.D., Brown, W.D., Dyhring, T., Strobaek, D., Christophersen, P., Grunnet, M., Nelson, M.T., Ronn, L.C. (2014). NS19504: A Novel BK Channel Activator with Relaxing Effect on Bladder Smooth Muscle Spontaneous Phasic Contractions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 350 (3), 520-530.
- Ng, F.L., Davis, A.J., Jepps, T.A., Harhun, M.I., Yeung, S.Y., Wan, A., Reddy, M., Melville, D., Nardi, A., Khong, T.K., Greenwood I.A. (2011). Expression and function of the K⁺ channel KCNQ genes in human arteries. *Br. J. Pharmacol.*, 162 (1), 42-53.
- Nieves-Cintrón, M., Syed, A.U., Nystoriak, M.A., Navedo, M.F. (2018). Regulation of voltage-gated potassium channels in vascular smooth muscle during hypertension and metabolic disorders. *Microcirculation*, 25 (1), 10.1111/micc.12423.
- Nilius, B. and Szallasi, A. (2014). Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. *Pharmacol. Rev.*, 66 (3), 676-814.
- Nozawa, K., Kawabata-Shoda, E., Doihara, H., Kojima, R., Okada, H., Mochizuki, S., Sano, Y., Inamura, K., Matsushime, H., Koizumi, T., Yokoyama, T., Ito, H. (2009). TRPA1 regulates gastrointestinal motility through serotonin release from enterochromaffin cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 (9), 3408-3413.
- O'Grady, S.M. and Lee, S.Y. (2003). Chloride and potassium channel function in alveolar epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 284 (5), 689-700.
- Okuno, Y., Kondo, T., Saeki, A., Uchida, E., Teraoka, H., Kitazawa, T. (2011). Colon specific contractile responses to tetrodotoxin in the isolated mouse gastrointestinal tract. *Auton. Autacoid. Pharmacol.*, 31(1-2), 21-30.

- Oliveira, I.S., Silva, F.V. and Viana, A.F.S. (2012). Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 385 (9), 899-908.
- Ouyang, A. and Locke, G.R. (2007). Overview of Neurogastroenterology-Gastrointestinal Motility and Functional GI Disorders: Classification, Prevalence, and Epidemiology. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 36 (3), 485-498.
- Parajuli, S.P., Soder, R.P., Hristov, K.L., Petkov, G.V. (2012). Pharmacological activation of small conductance calcium-activated potassium channels with naphtho[1,2-d]thiazol-2-ylamine decreases guinea pig detrusor smooth muscle excitability and contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 340 (1), 114-123.
- Parajuli, S.P., Zheng, Y., Levin, R., Wang, Y. (2016). Big-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in physiological and pathophysiological urinary bladder smooth muscle cells. *Channels (Austin)*, 10 (5), 355-364.
- Parnas, M., Peters, M., Dadon, D., Lev, S., Vertkin, I., Slutsky, I., Minke, B. (2009). Carvacrol is a novel inhibitor of Drosophila TRPL and mammalian TRPM7 channels. *Cell Calcium*, 45, 300-309.
- Peixoto-Neves, D., Silva-Alves, K.S., Gomes, M.D., Lima, F.C., Lahlou, S., Magalhaes, P.J., Ceccatto, V.M., Coelho-de-Souza, A.N., Leal-Cardoso, J.H. (2010). Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 24 (3), 341-350.
- Pelaia, G., Gallelli, L., Vatrella, A., Grembiale, R.D., Maselli, R., De Sarro, G.B., Marsico, S. A. (2002). Potential role of potassium channel openers in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Life Sci.*, 70 (9), 977-990.

- Petkov, G.V. (2009). Ion Channels. In: Pharmacology principles and practice. M. Hacker, Bachmann, K., Messer, W. (Eds.), *Pharmacology principles and practice* içinde (s.387-427). London, Academic press.
- Petkov, G.V. (2011). Role of potassium ion channels in detrusor smooth muscle function and dysfunction. *Nat. Rev. Urol.*, 9 (1), 30-40.
- Pierce, K.L., Premont, R.T. and Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 3 (9), 639-650.
- Pilau, M.R., Alves, S.H., Weiblen, R., Arenhart, S., Cueto, A.P., Lovato, L.T. (2011). Antiviral activity of the lippie graveolens (Mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses. *Br. J. Microbiol.*, 42 (4), 1616-1624.
- Poggioli, R., Benelli, A., Arletti, R., Cavazzuti, E., Bertolini, A. (1995). K⁺ channel openers delay intestinal transit and have antidiarrheal activity. *Eur. J. Pharmacol.*, 287 (2), 207-209.
- Polli, F.S., Gomes, J.N., Ferreira, H.S., Santana, R.C., Fregoneze, J.B. (2019). Inhibition of salt appetite in sodium-depleted rats by carvacrol: Involvement of noradrenergic and serotonergic pathways. *Eur. J. Pharmacol.*, 854, 119-127.
- R core team (2024). A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Redemann, B., Vaali, K., Paakkari, I., Vapaatalo, H. (1996). Effects of Potassium-channel Opener HOE 234 in Guinea-pig Airways. *J. Pharm. Pharmacol.*, 48 (6), 619-623.
- Robbins, J. (2001). KCNQ potassium channels: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Ther.*, 90 (1), 1-19.

- Rosenbaum, D.M., Rasmussen, S.G.F and Kobilka, B.K. (2009). The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 459 (7245), 356-363.
- Rosenbaum, S.T., Larsen, T., Joergensen, J.C., Bouchelouche, P.N. (2012). Relaxant effect of a novel calcium-activated potassium channel modulator on human myometrial spontaneous contractility in vitro. *Acta. Physiol (Oxf)*., 205 (2), 247-254.
- Saad, A., Fadli, M., Bouaziz, M., Benharref, A., Mezrioui, N.E., Hassani, L. (2010). Anticandidal activity of the essential oils of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* and their synergism with amphotericin B and fluconazol. *Phytomedicine*, 17 (13), 1057-1060.
- Sadlonova, V., Franova, S., Dokus, K., Janicek, F., Visnovsky, J., Sadlonova, J. (2011). Participation of BKCa²⁺ and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in in vitro conditions. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 37 (3), 215-221.
- Saito, S., Nakatsuka, K., Takahashi, K., Fukuta, N., Imagawa, T., Ohta, T., Tominaga, M. (2012). Analysis of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with TRP vanilloid 1 (TRPV1) in ancestral vertebrates. *J. Biol. Chem.*, 287 (36), 30743-30754.
- Sakakibara, K., Feng, G., Li, J., Akahori, T., Yasuda, Y., Nakamura, E., Hatakeyama, N., Fujiwara, Y., Kinoshita, H. (2015). Kynurenine causes vasodilation and hypotension induced by activation of KCNQ-encoded voltage-dependent K⁺ channels. *J. Pharmacol. Sci.*, 129 (1), 31-37.
- Sanders, K.M. (2008). Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol. Motil.*, 20 (1), 39-53.

- Sandhiya, S. and Aibor Dkhar, S. (2009). Potassium channels in health, disease & development of channel modulators. *Indian. J. Med. Res.*, 129 (3), 223-232.
- Sawabe, T., Chiba, T., Kobayashi, A., Nagasaka, K., Aihara, K., Takaya, A. (2019). A novel soluble guanylate cyclase activator with reduced risk of hypotension by short-acting vasodilation. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 7, e00463.
- Schmalz, F., Kinsella, J., Koh, S.D., Vogalis, F., Schneider, A., Flynn, E.R., Kenyon, J.L., Horowitz, B. (1998). Molecular identification of a component of delayed rectifier current in gastrointestinal smooth muscles. *Am. J. Physiol.*, 274 (5), 901-911.
- Shen, K.Z., Lagrutta, A., Davies, N.W., Standen, N.B., Adelman, J.P., North, R.A. (1994). Tetraethylammonium block of Slowpoke calcium-activated potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes: evidence for tetrameric channel formation. *Pflü. Gers. Arch.*, 426 (5), 440-445.
- Silva, E.R., de Carvalho, F.O., Teixeira, L.G.B., Santos, N.G.L., Felipe, F.A., Santana, H.S.R., Shanmugam, S., Quintans Júnior, L.J, de Souza Araújo, A.A., Nunes, P.S. (2018). Pharmacological Effects of Carvacrol in In vitro Studies: A Review. *Curr. Pharm. Des.*, 24 (29), 3454-3465.
- Song, W.J., Tkatch, T., Baranauskas, G., Ichinohe, N., Kitai, S.T., Surmeier, D.J. (1998). Somatodendritic depolarization-activated potassium currents in rat neostriatal cholinergic interneurons are predominantly of the A type and attributable to coexpression of Kv4.2 and Kv4.1 subunits. *J. Neurosci.*, 18 (9), 3124-3137.
- Soycan Önenç, S .ve Açıkgöz, Z. (2005). Aromatik Bitkilerin Hayvansal Ürünlerde Antioksidan Etkileri. *Hayvansal Üretim*, 46 (1), 51-55.
- Squecco, R., Garella, R., Luciani, G., Francini, F., Baccari, M.C. (2011). Muscular effects of orexin A on the mouse duodenum: mechanical and electrophysiological studies. *J. Physiol.*, 589 (21), 5231-5246.

- Suarez-Kurtz, G., Garcia, M.L. and Kaczorowski, G.J. (1991). Effects of charybdotoxin and iberiotoxin on the spontaneous motility and tonus of different guinea pig smooth muscle tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259 (1), 439-443.
- Svalo, J., Bille, M., Theepakaran, N.P., Sheykhzade, M., Nordling, J., Bouchelouche, P. (2013). Bladder contractility is modulated by Kv7 channels in pig detrusor. *Eur. J. Pharmacol.*, 715 (1-3), 312-320.
- Tack, J., Talley, N.J., Camilleri, M., Holtmann, G., Hu, P., Malagelada, J.R. (2006). Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 130 (5), 1466-1479.
- Tsvilovsky, V.V., Zholos, A.V., Aberle, T., Philipp, S.E., Dietrich, A., Zhu, M.X., Birnbaumer, L., Freichel, M., Flockerzi, V. (2009). Deletion of TRPC4 and TRPC6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility in vivo. *J. Gastroenterology*, 137 (4), 1415-1424.
- Tuteja, N. (2009). Signaling through G protein coupled receptors. *Plant Signal Behav.*, 4 (10), 942-947.
- Tykocki, N.R., Boerman, E.M. and Jackson, W.F. (2017). Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr. Physiol.*, 7 (2), 485-581.
- Uğurlu, M. ve Üstü, Y. (2018). Kekiğın Tıbbi Kullanımı. *Ankara. Med. J.*, 2, 242-245.
- Uyanoglu, M., Canbek, M., Ceyhan, E., Senturk, H. (2011). Preventing organ injury with carvacrol after renal ischemia/reperfusion. *J. Med. Plants. Res.*, 5 (1), 72-80.
- Valverde, M.A., Cantero-Recasens, G., Garcia-Elias, A., Jung, C., Carreras-Sureda, A., Vicente, R. (2011). Ion channels in asthma. *J. Biol. Chem.*, 286 (38), 32877-32882.
- Vogalis, F. (2000). Potassium channels in gastrointestinal smooth muscle. *J. Auton. Pharmacol.*, 20 (4), 207-219.

- Vogt-Eisele, A.K., Weber, K., Sherkheli, M.A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G., Hatt, H. (2007). Monoterpenoid agonists of TRPV3. *Br. J. Pharmacol.*, 151, 530-540.
- Vyas, V.K., Parikh, P., Ramani, J., Ghate, M. (2019). Medicinal Chemistry of Potassium Channel Modulators: An Update of Recent Progress (2011-2017). *Curr. Med. Chem.*, 26 (12), 2062-2084.
- Waterman, S.A., Costa, M., Tonini, M. (1992). Modulation of peristalsis in the guinea-pig isolated small intestine by exogenous and endogenous opioids. *Br. J. Pharmacol.*, 106 (4), 1004-1010.
- Weis, W.I. and Kobilka, B.K. (2018). The Molecular Basis of G Protein–Coupled Receptor Activation. *Annu. Rev. Biochem.*, 87, 897-919.
- Wong, R., Turlova, E., Feng, Z.P., Rutka, J.T., Sun, H.S. (2017). Activation of TRPM7 by naltriben enhances migration and invasion of glioblastoma cells. *Oncotarget*, 8 (7), 11239-11248.
- Xin, W., Li, N., Cheng, Q., Petkov, G.V. (2014). BK Channel-Mediated Relaxation of Urinary Bladder Smooth Muscle: A Novel Paradigm for Phosphodiesterase Type 4 Regulation of Bladder Function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 349 (1), 56-65.
- Yadav, G.D. and Kamble, S.B. (2009). Synthesis of carvacrol by Friedel-Crafts alkylation of o-cresol with isopropanol using superacidic catalyst UDCaT-5. *J. Chem. Technol. Biot.*, 84 (10), 1499-1508.
- Yeung, S.Y., Pucovsky, V., Moffatt, J.D., Saldanha, L., Schwake, M., Ohya, S. Greenwood, I.A. (2009). Molecular expression and pharmacological identification of a role for Kv7 channels in murine vascular reactivity. *Br. J. Pharmacol.*, 151 (6), 758-770.
- Yu, H., Zhang, Z.L., Chen, J., Pei, A., Hua, F., Qian, X., He, J., Liu, C.F., Xu, X. (2012). Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *PLoS One.*, 7, 33584.

- Zhang, H. and Bolton, T.B. (1995). Activation by intracellular GDP, metabolic inhibition and pinacidil of a glibenclamide-sensitive K-channel in smooth muscle cells of rat mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.*, 114 (3), 662-672.
- Zhou, W., Guo, S., Xiong, Z., Liu, M. (2014). Oncogenic role and therapeutic target of transient receptor potential melastatin 7 channel in malignancy. *Expert Opin. Ther. Targets*, 18 (10), 1177-1196.
- Zhou, X.E., Melcher, K. and Xu, H.E. (2019). Structural biology of G protein-coupled receptor signaling complexes. *Protein Sci.*, 28 (3), 487-501.

Ek: Etik kurul izni

T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ			
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU			
Toplantı No: 6 Dosya Kayıt No: 21-36 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	İzole sıçan trachea, mide fundus ve duodenum düz kasları üzerinde karvakrolün potasyum kanallarına etkisi.	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Süleyman AYDIN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Muhammed YUSUF	
	Hayvan Türü ve Sayısı	Sprague Dawley/(Eşit Dişi-Erkek-56)	
DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var	
KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'ın 12.04.2021 tarih ve 2021-22 karar no ile düzeltme verilen "İzole sıçan trachea, mide fundus ve duodenum düz kasları üzerinde karvakrolün potasyum kanallarına etkisi" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.		
	KARAR NO: 2021-36		KARAR TARİHİ: 16.06.2021
ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA